

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**İZOLE KORONER ARTER EKTAZİLİ HASTALARDA
ENDOTEL FONKSİYONU, KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİYA
KALINLIĞI VE ENFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cegergun Polat

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN:

Doç. Dr. Yusuf Atmaca

Ankara

2008

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Benimle çalışma sabrını gösteren tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel dostlarıma teşekkürler.

Bu tezin hazırlanmasında değerli görüşleri ve desteği ile katkılarını esirgemeyen, eğitim hayatıma katkısı önemli olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Yusuf Atmaca başta olmak üzere Prof.Dr.Veli Duyan ve Doç.Dr.Çağdaş Özdöl'e teşekkür ederim.

Hekimlik ve hayata dair fikirleri ile bana zaman ve emek harcayan Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Sim Kutlay'a sonsuz teşekkürler. Yine arkadaşlıkları ile beni mutlu eden meslektaşlarım Hüseyin Ede , Sina Ali ve Dılşa'ya teşekkürler.

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile destek olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim. Tabiki yol arkadaşım, ev arkadaşım, yaşam arkadaşım Rodi'ye yanımda olduğunu en zor koşullarda bile hissettirdiği için minnettarım.

Sevgi ve saygıyla...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri	4
2.2. Endotel ve Fonksiyonları	6
2.2.1. Endotel ve vazomotor tonus	7
2.2.2. Endotelden Salgılanan Önemli Vazoaktif Moleküller	8
2.3. Ateroskleroz	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Epidemiyoloji	11
2.3.3. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak oluşumu	11
2.3.4. Ateroskleroz için risk faktörleri	16
2.3.4.1. Lipoproteinler	17
2.3.4.2. Sigara	17
2.3.4.3. Hipertansiyon	18
2.3.4.4. Diabetes Mellitus	18
2.3.4.5. Aile Öyküsü, Cinsiyet ve Yaş	19
2.3.4.6. Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri	19
2.4. Koroner Arter Ektazisi	23
2.4.1. Tanım	23
2.4.2. Epidemiyoloji, Dağılım ve Etiyoloji	23
2.4.3. Patofizyoloji	25

2.4.4. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması	26
2.4.5. Klinik	27
2.4.6. Tedavi	27
2.5. Endotel Fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve önemi	28
2.6. Akıma Bağlı Vazodilatasyon	30
2.6.1. Akıma Bağlı Vazodilatasyonu Değerlendirme Yöntemi	31
2.6.2. Endotelden Bağımsız Vazodilatasyonun değerlendirilmesi	34
2.7. Karotis arter intima-mediya kalınlık ölçümü ve değerlendirmesi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışmaya Hasta Alımı	38
3.2. Çalışma Protokolü	38
3.3. Biyokimyasal Çalışmalar	39
3.3.1. Kan Alımı ve Saklanması	39
3.3.3. Enflamatuvar Belirteçler ve Lipit Parametreleri	39
3.4. Risk Faktörlerinin Tanımlanması	39
3.5. Ultrasonografik Görüntüleme	40
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Genel Özellikler	44
4.2. Anjiyografik veriler	45
4.3. Enflamatuvar belirteçler	46
4.3. Akıma Bağlı Vazodilatasyon	48
4.4. Karotis intima-mediya kalınlığı	50
4.5. ABV, KIMK ve hsCRP değerlerindeki değişimler arasındaki ilişki	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	59
ÖZET	60
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	64

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

ABV	Akıma Bağlı Vazodilatasyon
AKA	Ana Karotis Arter
BK	Beyaz Küre
DM	Diabetes Mellitus
EEM	Eksternal Elastik Membran
EKGF	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EKHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
hsCRP	High sensitive C-Reaktif Protein
İKA	İnternal Karotis Arter
İMK	İntima-Mediya Kalınlık
IL-6	İnterlkilin-6
KAE	Koroner Arter Ektazisi
KAG	Koroner Anjiyografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis İntima-Mediya Kalınlığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MI	Miyokard İnfarktüsü
MKP	Monosit Kemoatraktan Protein
NK	Normal Koroner
NO	Nitrik Oksit
TNF-alfa	Tümör Nekrozitan Faktör- alfa
VCAM-1	Vasküler Cell Adezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Şekiller Dizini

Şekil 2.1	5
Şekil 2.2	7
Şekil 2.3	9
Şekil 2.4	13
Şekil 2.5	26
Şekil 2.6	33
Şekil 2.7	34
Şekil 2.8	37
Şekil 2.9	37
Şekil 3.1	41
Şekil 4.1	46
Şekil 4.2	47
Şekil 4.3	49
Şekil 4.4	49
Şekil 4.5	50
Şekil 4.6	51
Şekil 4.7	52
Şekil 4.8	52

Tablolar Dizini

Tablo 2.1	16
Tablo 2.2	19
Tablo 4.1	43
Tablo 4.2	44
Tablo 4.3	45
Tablo 4.4	46
Tablo 4.5	48
Tablo 4.6	50

1.GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar erişkin yaş grubunda en önemli ölüm nedeni olarak yerini korumaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı doğrudan koroner arter hastalığı ile ilgilidir. Son 30 yılda koroner arter hastalığının mekanizmasını açıklayan ve çözüme ilişkin çabalar hızla artmıştır. Ateroskleroz tarihte mısır mumyalarına kadar uzanan geniş bir zaman diliminde enfeksiyona bağlı ölümlerin azaldığı dönemlerde epidemilerle kendini göstermiştir. Aterosklerozda yüzyılı aşkın süredir hücrelerin rolü çok iyi tanımlanmıştır. Ancak kronik immuno-enflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalık tanımına ancak yirminci yüzyılın ikinci yarısında ulaşılabilmektedir.

Koroner kalp hastalığı dünya ile paralel olarak ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Bu oranın 2010 yılında 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000'e yakınının kardiyovasküler nedene bağlı olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir (1).

Koroner arter hastalarında tanı ve tedaviden önemli bir yöntem olan koroner anjiyografi (KAG) artık bir çok merkezde uygulanabilmektedir. Acil durumlar dışında klinik durumu uygun olan hastalarda da belirli endikasyonlarla yapılması işlem sayısında büyük artışlar sağlamıştır. KAG'de darlık tanımlamaları dışında lokal veya diffüz olabilen damar genişlemeleri de izlenebilmektedir. Koroner arter ektazisi (KAE) olarak bilinen bu anjiyografik görünüm yapılan postmortem ve klinik çalışmalarda farklı bir patofizyolojik olayı işaret etmiştir. Koroner arter ektazisi anjiyografik görünüm olarak; epikardiyal koroner arterin bir bölümünün tıkaçıcı lezyon olmaksızın, komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (2). KAG'lerde % 0.3-5.3 sıklığında izlendiği bildirilmektedir (3). Eşlik eden koroner darlık sıklığı nedeniyle etiyopatogenezinde aterosklerozun olduğunu düşünen araştırmacılara rağmen, histolojik

değerlendirmelerde mediya tabakasındaki musküloelastik yapının bozukluğu dikkat çekmektedir.

Anjiyografik görünüm koroner anatomi konusunda bilgi vermekle birlikte damar duvar yapısında olası subklinik değişiklikleri göstermez. Aterosklerotik sürecin bu subklinik dönemi öncül patoloji olan endotel disfonksiyonuna denk gelmektedir. Noninvazif ultrasonografik yöntemler aterosklerozun epikardiyal damarlara özgü olmayan sistemik bir hastalık olduğu bilgisinden hareketle farklı bölgelerdeki arteriyel yapılardan fikir edinilmesini sağlamaktadır. Akıma bağlı vazodilatasyon (ABV), karotis intima-mediya kalınlık ölçümü ateroskleroz derecesi ve yaygınlığı öngörmede iyi bilinen yöntemler olarak kullanılmaktadır.

ABV brakiyal arterlerde uygulanır ve belirli bir süre yapılan arter kompresyonu sonrası damardaki genişleme kapasitesinin ölçülmesi esasına dayanır. Nitrik oksit (NO) damardaki en önemli vazodilatatör üründür ve endotel tarafından üretilir. Endotel disfonksiyonu durumunda üretimi bozulur. NO'nun lokal üretiminde belirli faktörler etkilidir. Makaslama etkisi (shear stres) bunların en önemlilerindedir. ABV'nin dayandığı mekanizma ise damarda akım artışı ile olan NO üretim yanıtı ve bunun endotel disfonksiyonu öngörücülüğüdür (4).

İnternal karotis arter (İKA) ve ana karotis arterden (AKA) yapılan intima-mediya kalınlık (İMK) ölçümü aterosklerozun varlığı ve yaygınlığını gösterdiği iyi bilinen, tekrarlanabilmesi kolay olan bir yöntemdir. B mod ultrasonografi tekniği ile yapılır. Yapılan bir çalışmada her 0.1 mm'lik İMK artışının miyokard enfarktüsü geçirme riskini %10-15 arttırdığı, inme riskinde ise %13-18 artışla beraber olduğu görülmüştür (5).

Sitokinler değişik isimler almakla beraber 1970'lerin ortalarından itibaren hızla keşfedilmeye başlanmıştır. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik değişikliklerin her aşamasında rol oynarlar. TNF-alfa, interlökin-1 gibi proinflamatuvar sitokinler aterosklerozun ilk aşamalarında önemlidirler. İnterlökin-6 aterosklerotik plağa ilerleyen süreçte kilit rol oynamaktadır (6).

Yeni aterosklerotik risk faktörlerinden üzerinde en çok çalışılan high sensitif C-reaktif proteindir. Aterosklerozun tanı ve takibinde güvenilir bir ölçüm olduğu görülmüştür (7).

Beyaz kürenin (BK) kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngörücü değeri olduğu yönündeki çalışmalar artmaktadır (8). Diğer enflamatuvar belirteçlere göre daha stabil oluşu, iyi standardizasyonu, ölçüm kolaylığı ve ucuz maliyeti rutin kullanımında önemli etkenlerdir.

Koroner arter ektazisi etiopatogenezi tam açıklanamayan klinik bir fenomen olarak bilinmektedir. Hastalar iskemik semptomlar göstermekle birlikte asemptomatikte olabilirler. Tespit edildiğinde nasıl bir tedavi ve takip yapılacağı konusunda ulaşılmış bir fikir birliği yoktur. Biz çalışmamızda etiopatogenezinde endotel disfonksiyonunun önemini ve olası tedavi ve takip stratejilerinde kullanılacak yöntemleri belirlemeyi hedefledik.

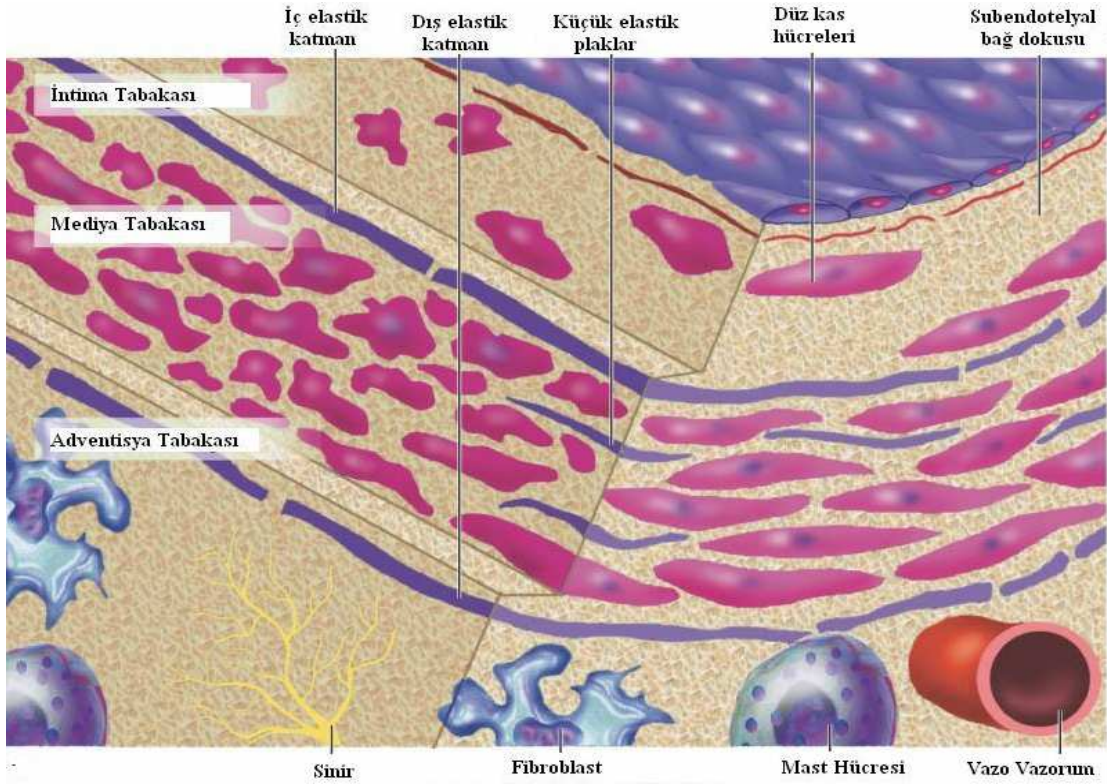
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve musküler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir. Musküler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar çapını otonöregülasyonla artırıp azaltabilmektedir. Musküler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir.

Koroner arter duvarı iyice gelişmiş üç katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. Bunlar içten dışa doğru; intima, mediya, adventisyadır (Şekil 2.1).

İntima: Sıklıkla doğrudan bazal membran üzerine oturan tek katmanlı endotel hücreleri olarak tanımlansa da erişkin insan intimasının yapısı gerçekte daha karmaşık ve farklıdır. Arter intimasının endotel hücresi kanla kritik temas yüzeyini oluşturmaktadır. Endotel hücresi uzun süreli temas sırasında kanı sıvı halde tutabilen az sayıda yüzeyden birisidir. Endotelyal tek katmanı tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve hücre dışı matriks proteinleri gibi fibriller içermeyen kollajen tipleri içeren bazal membranın üstüne oturmaktadır. Yaşlanmayla birlikte insan arterleri düz kas hücreleri ve intersitisyel kollajen tipleri (tip I ve III) içeren daha kompleks bir intima geliştirir. Düz kas hücreleri arter intimasının hücre dışı öğelerini oluşturur. Patologlar tarafından diffüz intima kalınlaşması olarak bilinen daha kompleks bir intima, erişkin insan arterlerinin çoğunu karakterize etmektedir. Arter ağacının bazı yerlerinde ateroskleroz olmasa bile diğer bölgelere göre daha kalın intimalar geliştirirler. Örneğin tipik arterlere göre sol ön inen koroner arter düz kastan ibaret



Şekil 2.1: Koroner arter katmanları ve bu yapıyı oluşturan hücrelerin şematik görünümü (*Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf-988*)

bir intima yastığı içermektedir. Diffüz intima kalınlaşması mutlaka lipit birikimiyle paralel gitmediği gibi belirgin aterom yükleri olmayan bireylerde de oluşabilmektedir. İçteki elastik membran lümen üstündeki intima katmanına bağlı olup intima ile altta yatan mediya katmanı arasında sınırı oluşturmaktadır (9).

Mediya: Mediya tabakası iç elastik katman altındadır. Aort gibi elastik arterlerin mediya katmanında iyice gelişmiş, iç merkezli düz kas hücreleri ile iç içe girmiş elastinden zengin hücre dışı matriks bulunmaktadır. Bu yapı sol ventrikül sistolü sırasında oluşan kinetik enerjinin büyük arterler tarafından depolanmasını sağlamaktadır. Katmanlı yapı aynı zamanda arter gövdelerinin yapısal bütünlüğüne katkı sunar. Daha küçük musküler arterlerin mediyası ise genelde pek böyle stereotipik yapı göstermez. Bu daha küçük arterlerdeki düz kas hücreleri genellikle

çevre matriksi içinde katmanlı bir dizilimden ziyade daha sürekli bir dizilim gösterirler. Normal arterlerdeki düz kas hücreleri nadiren çoğalmaktadır. Gerçekten hem hücre bölünmesi hem de hücre ölümü olağan koşullar altında oldukça düşüktür. Normal arterde hücre dışı matrikste hemostaz durumu tipik olarak sürmektedir. Hücre dışı matriks ne birikir ne de atrofiye olduğundan arter matriks sentezi ve çözünmesi genellikle birbirini dengelemektedir. Dıştaki elastik katman lümen üstünde mediya katmanına bağlanarak adventisya katmanı ile bir sınır oluşturur (9).

Adventisya: Her ne kadar arter hemostazı ve patolojisindeki potansiyel rolleri ancak son zamanlarda anlaşılacakla birlikte arterlerin adventisyası çok az dikkat çekmiştir. Adventisya kollajen fibrilleri intimada rastlanana göre daha gevşek bir dizilim içindedir. Arter duvarının en dış katmanındaki vazo vazorum ve sinir uçları lokalize olmuştur. Adventisya diğer arter katmanlarına göre daha seyrek bir hücre dağılımına sahiptir. Bu katmanda fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir (9).

2.2. Endotel ve Fonksiyonları

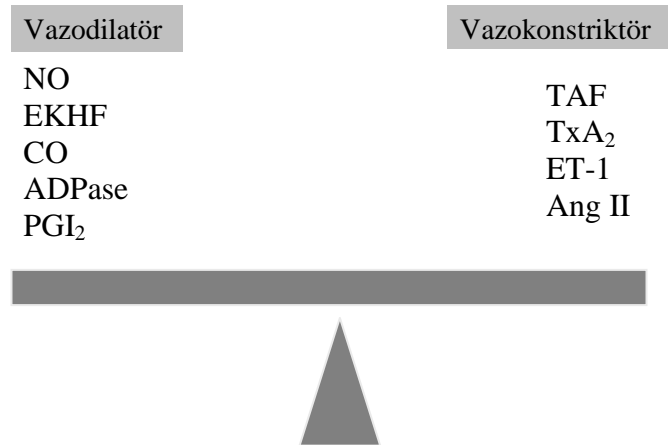
Vasküler endotel, tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan ve endokrin, otokrin, parakrin etkileri ile dinamik bir organdır. Primitif endotel hücreleri (anjioblastlar) ve hematopoetik hücreler embryonik dönemde hemanjioblastlardan farklılaşır. 70 kg bir insanda 1 kg ağırlığında ve 6 tenis kortu büyüklüğündedir (10). Yaklaşık $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşur. Özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir;

- Vazodilatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü,
- İmmün fonksiyon ,
(interlökinler, adezyon molekülleri ve histokompatibilite antijenleri)
- Enzimatik aktivite,
- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarıgeçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması,
- Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı,
- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu

- Hemostaz,
- Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması

2.2.1 Endotel ve vazomotor tonus

Vasküler yatakta vazomotor tonus, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Eskiden damarın gevşeme ve kasılmasının, nörohumoral faktörler aracılığıyla düz kaslar ile olduğu düşünülüyordu. Bu görüş, 1980 yılın da Furchgott ve Zawadzki'nin tavşan aortu üzerinde yaptıkları deney ile değişti (11). Bu araştırmada noradrenalin'in (alfa-1 reseptörler üzerinden düz kaslarda kasılmaya yol açar) bulunduğu ortama endoteli sağlam bir damar ile endotel dokusu bozulmuş başka bir damar yerleştirilmiş ve deney ortamına asetilkolin eklenilmiştir. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotel dokusu olan damar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiş ve deneyde saptanan bu farklılık endotele bağlanmıştır. Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotel dokusunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görülmüştür. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda endotel dokusu sağlam olan damarın koyulduğu ortamdan alınan ekstratların, endoteli soyulmuş damarlar üzerinde de dilatasyon etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (12).



Şekil 2.2: Vazomotor tonus üzerinde normal endotel fonksiyonları bir dengeyi ifade eder (*Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf: 1170*)

Yani endotel hücresi vazodilatör bir molekül üretmektedir sonucuna varılmıştır. Furchgott bu faktörü endotel kaynaklı gevşetici faktör (EKGF) olarak isimlendirmiştir. Sonradan EKGF nin nitrik oksit (NO) olduğu anlaşılmıştır. Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte vazodilatör etkisi daha az olan prostasiklin (PI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) de salgılamaktadır. Bu vazodilatörlere ek olarak vazokonstriktör etki gösteren anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (TAF) de salgılar (13-14)(şekil 2.2).

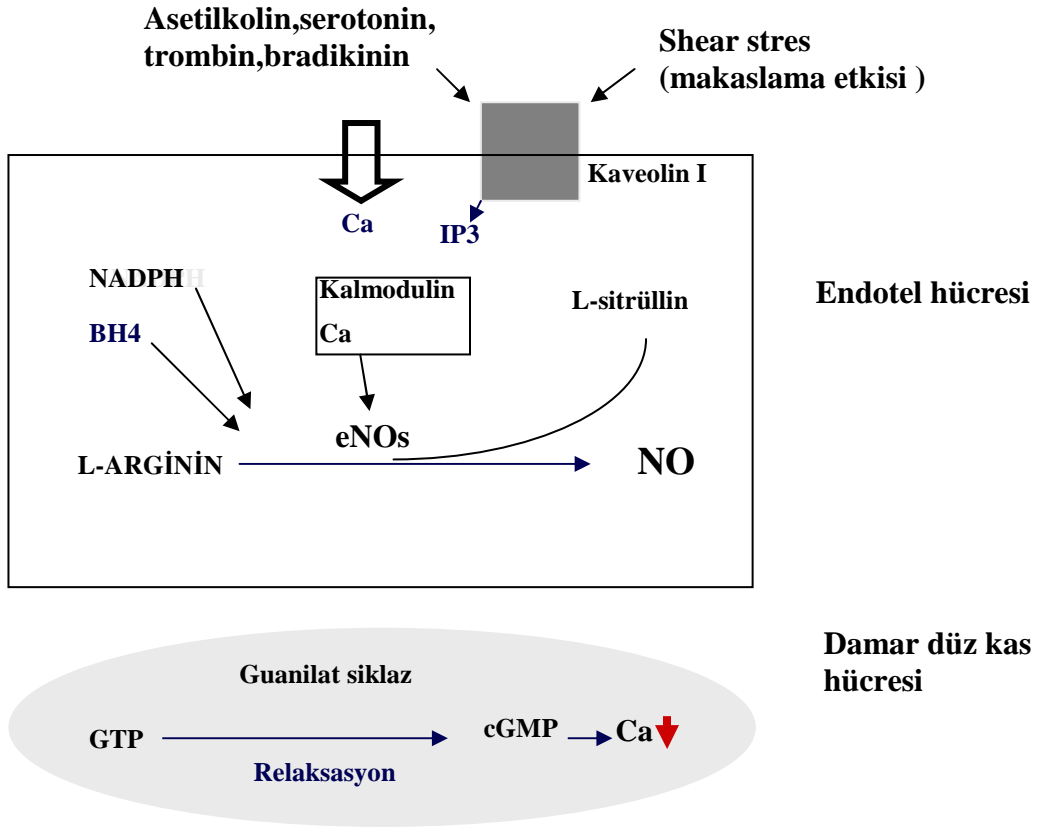
2.2.2 Endotelden Salgılanan Önemli Vazoaktif Moleküller

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik Oksit (NO) endotelden salgılanan en önemli mediyatördür. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun endotel disfonksiyonunun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir.

Nitrik Oksit Üretimi:

NO, endotel hücrelerinde prekürsörü olan L-arjinin'den NO sentetaz (eNOS) ile üretilir (şekil 2.3). eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS üzerindeki inhibisyon kalkarak eNOS aktivasyonu olur ve NO üretimi artar. Tetrahydrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde rol alırlar (15).



Şekil 2.3: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi. NO, endotel yerleşimli nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanılır. Asetilkolin, bradikinin ve shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}), kaveolin-1 adlı proteinin inhibitör etkisinin kalkmasına yol açarak eNOS'u uyarır. eNOS etkisiyle sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine geçer ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. GC aracılığıyla Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir. *Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L.*

Nitrik Oksit'in Fonksiyonları:

Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörüdür. Endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör: Anjiotensin II, Endotelin gibi) etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller.

NO, ateroskleroz oluşumundaki ana basamaklardan biri olduğu düşünülen LDL'nin oksidatif modifikasyonunu önlemektedir (16,17). Okside LDL ile NO arasındaki ilişki iki yönlüdür. Okside LDL kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (18). Dolayısıyla NO'nun baskın olması okside LDL'yi azaltırken, okside LDL'nin baskın olması ise NO'yu azaltmaktadır. Okside LDL dışında oksidatif strese başka yollar aracılığı ile NO sentezini azaltmaktadır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

Araştırmacılar, NO ve PI_2 dışında endotel kaynaklı vazodilatatör maddeler tanımlamışlardır (19). Bu araştırmacılar, çalışmalarda asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilemeyen vazodilatasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra benzer şekilde bradikinin, substans-P ve shear stres (makaslama etkisi) ile de vazodilatasyon elde edilmiştir. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (19,20). Bu yolla oluşan vazodilatasyon mekanizmasında ilk basamak vasküler düz kaslardaki K^+ kanallarının açılmasıdır. Potasyum kanalları açılınca K^+ hücre dışına çıkar ve hücre hiperpolarize olur. Hiperpolarize olan hücrede voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları kapanır ve hücre içine vazokonstriksiyonun en önemli mediyatörü olan Ca^{+2} 'un girişi önlenir sonuçta vazodilatasyon gelişir (19,21). Bu nedenle bu maddeye "Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör" denilmiştir (EKHF). İnsan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptanmıştır. NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi belirgin iken EKHF küçük damarlarda daha etkilidir (20,22). NO'da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir (22).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir enflamatuvar/ fibroproliferatif yanıtıdır. Hastalık; Aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (23).

2.3.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin oluştururlar (24). Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (1).

2.3.3. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak oluşumu

Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (25,26). Endotel disfonksiyonu, vazodilatatör maddelerin azalması ile karakterize olup en belirgin azalma NO'de olur (27). Vazokonstriktör/vazodilatör mediyatörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olur. Diğer yandan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (12). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz

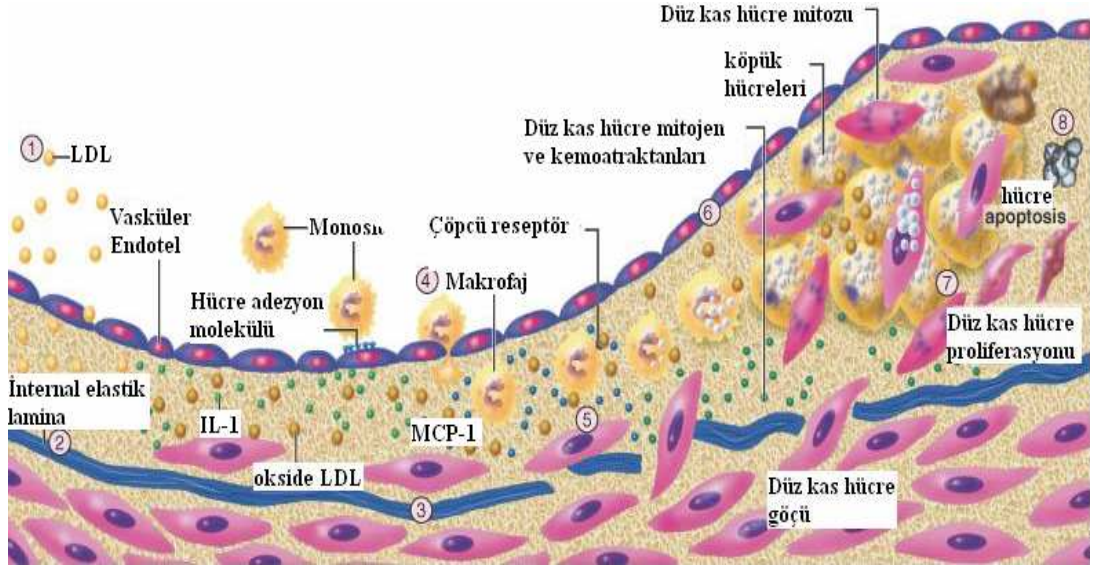
arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonu istenmeyen kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak ele alınabilir.

Hücre dışı lipit birikimi:

İnsanlarda aterogenezi açıklayan ilk adımlar büyük ölçüde varsayımsal olarak ifade edilmiştir. Ancak genç insanlardan elde edilen gözlemlerin hayvanlarda deneysel aterogenez çalışmalarının sonuçları ile birleştirilmesi bu açıdan ipuçları sağlamaktadır. Aterojenik bir diyetle başlamayla özellikle kolesterol, doymuş yağ, küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir (Şekil 3- 1,2)(28). Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının proteoglikanlarına bağlanmakta ve belirli alanlarda birikmektedir (Şekil 3-5). Proteoglikana bağlanan lipoprotein partikülleri oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğilimi artmış olup bu durumu birçok araştırmacı erken aterosklerozun önemli bir ögesi olarak düşünmektedir (Şekil 3- 4,2)(29). Başka çalışmalar tek katmanlı endotelin predispozisyon gösteren bölgelerinin geçirgenliğinin düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) arttığını düşündürmektedir. Yeni oluşmakta olan ateromda oksidatif strese katkısız faktörler damar hücrelerinin ürettiği NADH / NADPH oksidazlar, infiltratif lökositlerin ürettiği lipoksijenazlar veya miyeloperoksidazları içerebilmektedir.

Lökositlerin bir araya toplanması

Lezyonun oluşum sürecinin erken evresinde aterogenezin diğer kriterleri lökositlerin toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücresi genellikle lökositlerle adezyona direnç gösterir. Lökositlerin bir araya toplanması geliş-gidişleri arterlerde değil postkapiller venüller içinde gerçekleşmektedir. Hiperkolesteromi başladıktan sonra erken evrelerde lökositler endotele yapışır. İntimada lökositler birikir ve köpük hücrelerine dönüşür (Şekil 2.4-4,5,6). Monosite ilaveten T lenfositler ise erken dönemde insan ve hayvan aterosklerotik lezyonlarda birikme eğilimi göstermektedir. Endotel hücre yüzeyinde belirli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir.



Şekil 2.4: Aterosklerotik plak evriminin şeması 1-İntima içinde lipoprotein partiküllerinin birikimi 2- Modifiye lipoproteinlerle ilişkili oksidatif stres intima içinde lokal sitokinlerin oluşmasını tetikler 3- Sitokinler böylece bağlanmalarını sağlayan lökositler için adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını indükledikleri gibi intima içine göç etmelerini yönlendiren kemoatraktan molekülleride tetiklemektedir 4- Kan monositleri monosit kemoatraktan protein (MCP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak arter duvarı içine girdiklerinde çöpcü reseptörlerin ekspresyonunu artırabilen makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi uyarılarla karşılaşır. 5- Çöpcü reseptörler modifiye lipoprotein partiküllerinin tutulumuna aracılık eder ve köpük hücrelerinin gelişmesini teşvik ederler. Makrofaj köpük hücreleri ileri dönem sitokinlerin kaynağıdır. 6- İntima içindeki düz kas hücreleri mediyadan intima içine göç eden diğer düz kas hücrelerini bölerler. 7- Düz kas hücreleri daha sonra bölünebilir ve hücre dışı matriksi oluşturarak giderek büyüyen plakta matriks oluşumunu artırabilirler. 8- Daha sonraki evrelerde kalsifikasyon oluşabilir ve fibröz devam eder. Bazen bu duruma düz kas hücre ölümü eşlik edip lipitten zengin, ölen veya ölmekte olan hücreler ve döküntülerini içerebilen bir çekirdek etrafında göreceli olarak hücreden yoksun kapsüle yol açarlar (*Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf-990*).

İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. İmmünglobülin üst ailesi vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi üyelerden oluşmaktadır (30). Özellikle yeni oluşan aterom, monositler ve T hücrelerinde biriken lökositler tarafından üretilen bir integrinle (çok geç dönem antijen-4, VLA-4) etkileşim içindedir. Lökosit adezyon moleküllerinin immünglobülin üst ailesinin bir diğer üyesi ise hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) dir. Bu molekül yaygın olarak dolaşımdaki endotel hücrelerinde üretilir.

Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon molekül kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin protipi olan E selektin (E endotel için) endotel tarafından üretilir. E-Selektin polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Ancak aterosklerozda daha önemli rol oynadığı düşünülen P-selektindir (P=platelet, plateletten köken aldığı için). P-selektin lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma ve sıçrama hareketini teşvik eder (31).

Bir kez endotel yüzeyine yapıştıktan sonra endotel hücreleri içine nüfuz etmek ve arter duvarı içine girmek için lökositlerin bir sinyal almaları gerekmekte. Oksidize olmuş lipoprotein ve diğer uyarılara cevaben monosit kemoatraktan protein (MKP-1) olarak bilinen molekül üretilir. Endotel ve düz kas dahil olmak üzere normal arterlere özgü hücreler enflamatuvar araçlar tarafından uyarıldığında bu kemokini üretebilirler. MKP-1 monositlerin seçicilikle yönlendirilmiş göçünü ve kemotaksisini desteklemektedir. Lökositler üzerindeki CXCR2'e bağlanan bir kemokin olan interlökin -8 (IL-8) de deneysel ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynamaktadır (32).

Hücre içi lipit birikimi: Köpük Hücre Oluşumu:

Daha önce arter intimasında toplanan monositler burada lipidi içine alarak köpük hücresi veya lipit yüklü makrofajlar haline dönüşebilmektedir (şekil 2.4-4,5). Endotel hücresinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar okside olur. Malondialdehit, apo B proteinin lizin halkasını değiştirir (33). Bu sayede okside

LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınırlar. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF-alfa ve matriks metalloproteinazlar (MMPs) gibi enflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar. Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur (34). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve DKH'nın yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda DKH proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Bu sırada bir yandan DKH tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan DKH'ların ve makrofajların salgıladığı MMPs'ler tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (35).

Fibröz Kılıf Oluşumu:

Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık, çoğunlukla DKH'lar ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe DKH'ların sayıları da artar. Lezyonda kollajen sentezinden sorumlu oldukları için matriks yapılarının ve fibröz başlığın oluşması DKH'ların işidir (35). Düz kas hücrelerinin mediyadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (34). Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa) gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, DKH'ların çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden

salgılanan TNF-alfa, güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü DKH proliferasyon inhibitörüdür. Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır (35).

2.3.4. Ateroskleroz için risk faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM) ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (36). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (37)(Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Koroner arter hastalığı risk faktörleri

-
1. Aile öyküsü
 2. HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
 3. LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)
 4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
 5. Sigara içiyor olmak
 6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
-

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.3.4.1. Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır. Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmemektedir. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Serum kolesterol düzeyleriyle KAH arasında tüm dünyada güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı tartışma konusudur. Son bilgiler hipertrigliserideminin KAH risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (38).

2.3.4.2. Sigara

Sigara ve tütün kullanımı gerek KAH ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır. Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır; sigara koroner aterosklerozu teşvik ederken, tütün MI gelişimini tetikler. Kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve miyokardın oksijen temininin azalmasının ötesinde LDL oksidasyonunu arttırabilir ve endotel aracılı vazodilatasyonu bozar. Akut olduğu kadar kronik sigara tüketimini takiben endotelial nitrik oksit biyosentezindeki azalma bu vazodilatasyondaki bozulma ile ilişkilendirilmiştir (39). Ek olarak high sensitif C-reaktif protein (hs-CRP), ICAM-1, fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artışla beraber olumsuz homeostatik ve enflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Sigara içmek spontane trombosit agregasyonu, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artması ve endotelden salınan fibrinolitik, antitrombotik faktörlerle zıt bir ilişki içindedir (38).

2.3.4.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik arter basınç (SAB) yükselir ve diyastolik arter basınç (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür (40). Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. Bugüne kadar 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalma sağlamaktadır (41).

2.3.4.4. Diabetes Mellitus

Hiperglisemi vasküler hastalıkla ilişkili olsa da hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, insülin rezistansı (IR) ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir. İnsüline bağımlı olmayan diyabette aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce insülin rezistansı döneminde aterosklerozun başladığı gösterilmiştir. Bu hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır (42). Diabetes mellitus, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (40).

2.3.4.5. Aile Öyküsü, Cinsiyet ve yaş

Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterosklerotik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (43). Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmekte ve her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (37).

2.3.4.6. Yeni Aterosklerotik Risk faktörleri

Tablo 2.2: Yeni aterosklerotik belirteçler

Enflamatuvar	Tromboza eğilim	Oksidatif Stres	Farklı Lipitler
hsCRP	t-PA/PAI-1	Okside LDL	Lipoprotein (a)
IL-6 / IL-18	Fibrinojen		LDLpartikül boyutu
SAA	Homosistein		
Miyeloperoksidaz	D-dimer		
sCD40L			
ICAM-1			

hsCRP: high sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, IL-18: İnterlölin-18, SAA: serum amiloid A, sCD40: soluble CD40 ligand, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekül -1, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1 (Braunwald cardiovascular medicine 2008 basım, syf 1013)

Ateroskleroza her hastada klasik risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim, MI geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipit düzeyleri normaldir. Klasik risk faktörlerinde ki bu yetersizlik ve vasküler

risk saptamasının geliştirilmesine olan önemli ihtiyaç, son 10 yılda çok sayıda araştırma ile yeni aterosklerotik risk faktörünün saptanması ve değerlendirilmesine odaklanılmıştır (Tablo 2.2). Aterosklerotik sürecin farklı aşamalarında rol alan hsCRP, sitokinler ve çeşitli adezyon moleküllerinin serum düzeylerinde tespit edilebilen değişiklikler ile risk sınıflamasında yenilikler ortaya çıkmış olup çıkmaya da devam edecek gibi görünmektedir .

C-Reaktif protein

CRP eskiden sadece bir inflamasyon belirteci olarak kabul görürken, artık vasküler inflamatuvar sürecin de bir göstergesi olduğu bilinmektedir. CRP bir akut faz reaktanı olup primer olarak karaciğerde sitokin stimülasyonu sonrası sentezlenmektedir (44). Aynı zamanda lokal olarak koroner intimal ve mediyal düz kas hücreleri ve aterosklerotik plaktaki makrofajlar tarafından da sentezlenebilir. Aterosklerotik plaktaki fibröz kılıfın incelmeye ile arttığı gözlenmiştir (45, 46). Klasik kompleman sistemi aktivasyonunda rol oynayan immünitinin bir parçasıdır. Ayrıca insan endotel hücrelerinde IL-6 ve endotelin-1 salınımını indükler ve endotelyal nitrik oksit sentazı azaltır. Dolaşımdaki monositlerin kemotaksisi ve aktivasyonunu sağlar. Makrofajların sitokin ve doku faktörü salınımını artırmasının yanında LDL'nin makrofaj tarafından alınmasını da uyarır. Protrombotik aktivitenin artışına neden olur ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesini kolaylaştırır (46).

CRP'nin plazma konsantrasyonu, dolaşıma salınan sitokin konsantrasyonu ve enflamatuvar mediyatörlerin indüklemesine bağlı olarak değişir. Dolayısıyla CRP konsantrasyonu, beyaz küre aktivasyonu ve enflamatuvar aktivitenin doğru ve objektif bir indeksidir (44,47). Yarı ömrü 19 saat olan CRP'nin dolaşımdan temizlenmesi organ yetmezlikleri gibi başka faktörlerden etkilenmemektedir. Gün içerisinde CRP düzeyleri diüurnal varyasyon göstermez. Ölçümü kolay ve rutin olarak yapılabilen bir tetkiktir.

Sağlıklı bireylerde normal serum konsantrasyonu <3mg/L olan CRP'nin, akut faz durumlarında konsantrasyonu binlerce kat artabilir. İnflamatuvar durumun ortadan

kalkmasıyla birkaç gün içerisinde normal seviyelerine döner (48). Kandaki CRP konsantrasyonunu artıran diğer durumlar aynı zamanda endotel hasarına da sebep olan sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin rezistansıdır (49).

Serum CRP konsantrasyonu yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalarında prognostik değeri olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için CRP ölçümü yüksek duyarlı CRP (hsCRP) kullanılarak yapılmaktadır. hsCRP ölçümü ile 10 mg/L'nin altındaki hassas değerler de ölçülebilmektedir. Sağlıklı bireylerde ölçülen serum hsCRP düzeyleri uzun dönem miyokard infarktüsü (MI), iskemik inme ve periferik vasküler hastalık riskini öngörmektedir. Bilinen koroner arter hastalarında ise yüksek hsCRP seviyeleri yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğundan, bu hastalarda daha agresif medikal tedavi ve yakın takip gerektiği görüşü savunulmaktadır (49).

Beyaz Küre

İnflamasyona hücresel yanıtta önemli hücrelerden biri beyaz küredir. Normal immün yanıtın oluşmasında alt grupları rol oynamaktadır. Yaygın kullanımı olan, diğer enflamatuvar göstergelere göre daha stabil ve standardizasyonu daha iyi olan beyaz küre ölçümünün, kardiyovasküler mortalite de sigara içmek ve yaş gibi bağımsız öngörücü olduğu düşünülmektedir (8).

İlk olarak 1954 yılında Cole ve arkadaşları akut MI geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada beyaz küre düzeyleri yüksek olanların, normal olanlara göre dört kat artmış ölüm riski taşıdıklarını saptamıştır (50). Daha sonra yapılan prospektif çalışmalarda yüksek beyaz küre değerlerinin toplam kardiyovasküler ölüm ile ilişkisi gösterilmiştir (51,52). Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) çalışmasında düşük beyaz küre değerleri ile mortalite de azalma olduğu gösterilmiştir (53). Mononükleer hücrelerin (monosit/makrofaj, T-lenfosit) aterosklerotik plak gelişiminde ve kararsız koroner arter plak patogenezindeki etkisi bilinmektedir. Akut

koroner sendrom ve iskemik kalp hastalığında nötrofil ve monosit adezyon molekülleri ile polimorfonüveli lökosit ve monosit aktivasyonun diğer belirteçlerinin (CD11b, CD18 gibi) arttığı görülmüştür (54). Hayvan model çalışmalarında aterosklerotik kararlı ve kararsız plağa direkt nötrofil infiltrasyonu gösterilmiştir (55). Plak yapısında olan nötrofiller superoksit radikalleri, proteolitik enzimler ve araşidonik asit metabolitlerinin artmasını sağlayarak plak rüptürünü kolaylaştırmaktadır. Lökositlerin miyokardiyal iskemi/nekroz sınırında trombositleri aktive ederek tıkaçıcı lezyonlar oluşmasını tetiklediği düşünülmektedir (56). Akut MI ile oluşan nekrotik miyokart dokusunda ve miyokardın iyileşme döneminde ise lökosit infiltrasyonu ve rolü olduğu iyi bilinmektedir.

Koroner arter hastalarında yapılan çalışmalarda beyaz küre alt tipleri üzerinde durulmaktadır. Benjamin ve arkadaşları koroner arter hastalarında beyaz küre alt tiplerini değerlendirmiş ve yüksek nötrofil, monosit düzeylerinin öngörücü değeri olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada nötrofil/lenfosit oranlarında yükseklik ile ölüm/MI riskinde artış arasında ilişki olduğu bulunmuştur (57).

Sitokinler

Sitokinler ilk kez 1974 de Stanley Cohen tarafından tanımlanmıştır. Aterosklerozu açıklayan enflamatuvar mekanizmaya dair bilgilerin artması ile yeni tipleri belirlenmiştir. Şu ana kadar 50'nin üzerinde tipi tariflenmiş durumdadır. Değişik sınıflamalar yapılmakla birlikte aterojenik (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 ve IFN- γ) ve antiaterojenik (IL-4, IL10, IL-13, TGF- β) etkili olanlar şeklinde ayrılabilir. Pleotropik yolla gösterirler ve kendi aralarında sinerjistik etkileşim (IL-12 ve IL18, TNF-alfa ve IFN γ gibi) içindedirler. Ateroskleroz gelişimi içinde ilk aşamalarda rolü olan TNF-alfa önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Makrofaj, NK (natural killer) hücreleri yanında aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinden de üretilebilir. Nötrofil aktivasyonu ve antikoagülan etkileri bulunmaktadır (6).

Çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmada plazma konsantrasyonu ile kardiyovasküler olay öngörücü değeri olan IL-6 aterosklerozda kilit rol

oyunmaktadır. Tek zincir glikoprotein yapısındadır. Aktive monosit/makrofaj, endotel hücresi ve adipoz dokuda üretilebilir. Makrofajları uyararak MKP-1 sekresyonuna neden olur. Düz kas hücre proliferasyonunu tetikler. IL-6 etkisi ile endotel hücreleri tarafından ICAM-1 salgılanır. Ateroskleroz ile ilgili deneysel modellerde aşırı miktarda rekombinant IL-6 enjeksiyonu sonrası yağ lezyonları gelişiminin arttığı izlenmiştir (58). IL-6 insan aterosklerotik plağında yüklü miktarlarda tespit edilmiştir. Kararlı ve kararsız plak yapısında omuz bölgelerinde ve Anjiotensin II tip I (AT-I) reseptörlerinin olduğu yerlerde daha yoğun olduğu bildirilmiştir. Yine IL-6 aracılığı ile AT-I reseptörlerinde artış, anjiotensin II aracılı vazokonstriksiyonda artış ve oksijen radikalleri dışında endotel disfonksiyonu geliştiği bildirilmektedir (59). The Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease II (FRISC II) çalışmasında IL-6'nın akut koroner sendrom hastalarında sadece kardiyovasküler olayları öngörmede değil, erken invazif stratejinin hastaya ne kadar fayda getireceği konusunda da öngörücü olduğu iddia edilmiştir (60).

2.4. Koroner Arter Ektazisi

2.4.1. Tanım

Falsetti ve arkadaşları koroner arter ektazisini epikardiyal koroner arterin bir bölümünün tıkaçıcı lezyon olmaksızın, komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmıştır (2). Tunick ve arkadaşları fusiform genişlemeler için ektazi, lokal, sferik veya sakküler genişlemeler için “diskret anevrizma” ifadesini kullanmışlardır (61).

2.4.2. Epidemiyoloji, Dağılım ve etioloji

Koroner arter ektazi ile ilgili çalışmaların en büyüğü olan Coronary Artery Surgery Study (CASS) de 20087 hastanın 978'inde (%4.9) KAE saptanmıştır (62). KAG serilerinde %0.3-5.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (3). Sağ koroner arterin (RCA) proksimal ve orta segmentleri (% 40–87), KAE'nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu

sol ön inen arter (LAD: %25–50) ve sirkumfleks arter (CX : %24– 50) izler. Sol ana koroner arterde (LM: %7) ektazi oldukça nadirdir (65,66). Ektazik segmentte anlamlı darlık, komşu normal segment çapının yarısı ve üzerindeki darlıkları kapsar. Araştırmacılar eşlik eden koroner darlığın ektazik olmayan koronerlerde en sık LAD’de, ektazik koronerlerde ise en sık RCA’da izlendiğini bildirmişlerdir (63).

Konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler. Vakaların %50 sinden fazlasında altta yatan neden olarak ateroskleroz suçlanmaktadır (64). En büyük anjiyografik KAE çalışması olan CASS’da KAE hastalarının %90.8’inde, diğer bir çalışmada ise %82’sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (62). KAH ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE’nin KAH’ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Diğer etiyolojik nedenler arasında; Sifiliz, Poliarteritis Nodosa, Takayasu Arteriti, Kawasaki Hastalığı, Skleroderma, Ehlers-Danlos Sendromu, travma (PTCA), bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar, herbisit maruziyeti, nitrat kullanımı (nitrik oksit yapımının aşırı stümlasyonu), asetilkolinesteraz inhibitör kullanımı, heterozigot ailesel hiperkolesteromi sayılabilir. Yine katkı sunduğu düşünülen olası faktörler arasında; matriks metalloproteinaz (MMPs) ve metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMPs) arasında dengesizlik, Anjiotensin konverting enzim genotipi, yüksek homosistein düzeyleri, sigara içiciliği, kokain kullanımı sayılabilir (64).

Koroner arter ektazisinin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (62,63). Bazı çalışmalarda koroner ektazide hipertansiyonun daha sık gözleendiği bildirilirken, bazılarında ise hipertansiyon ile ilişkisi saptanmamıştır (61,62). Bir çalışmada; koroner ektazi, DM dışındaki klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (65). Demopoulous ve arkadaşları ise KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli KAH olan hasta grupları arasında; hiperlipidemi, hipertansiyon, DM sıklığı bakımından fark olmadığını ve KAE’nin her iki cinste eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk teşkil etmediğini bildirmişlerdir (63). Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır. Sudhir ve arkadaşları ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer

koroner aterosklerozlu hastalara oranla KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeyleri ile güçlü bir ilişki gösterdiğini saptamışlar; lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun anevrizmal KAH'a yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (66). Genda ve arkadaşları ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır (67).

2.4.3. Patofizyoloji

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter mediya tabakasının musküloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Aterosklerozda; plak materyalinin mediya tabakasına yayılım ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. Darlık öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar mediya tabakasındaki incelme ve aterosklerotik yıkım başlayan damar duvarındaki artmış gerilim sonucunda progresif damar dilatasyonu olduğu ileri sürülmüştür (77). Ancak KAE gelişimi için koroner arter darlığı veya aterosklerozun bulunması şart değildir. Aterosklerotik olmayan KAE bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması ve damar duvarının zayıflaması ile sonuçlanan mediya tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesi olduğudur (78).

KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotelial hasarın makrofajlar ve metalloproteinler gibi enflamatuvar mediyatörleri aktifleştirerek, damarın mediya tabakasında dejenerasyona yol açtığı, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamalarıdır (80). Markis ve arkadaşları tarafından bir vakanın postmortem incelemesinde ektazik segmentte yaygın hyalinizasyon, yağ birikimi, intima ve mediya tabakasının yıkımı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama tespit edilmiştir. Mediya tabakasının kabaca sağlam olduğu alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır (79).

2.4.4. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması

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

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

Markis ve arkadaşları KAE’yi, tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır (69) (Şekil 2.5 A/B)

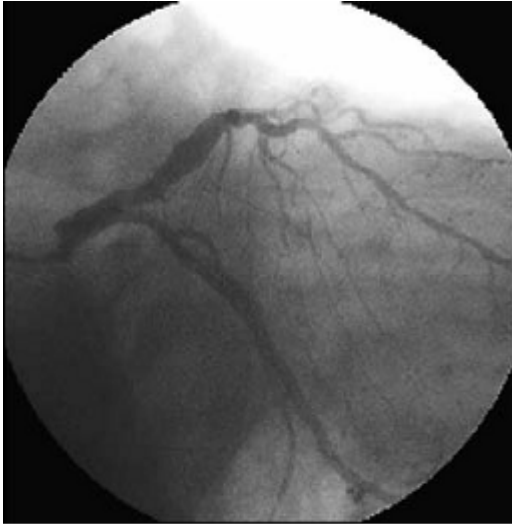
Tip1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi

Tip2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi

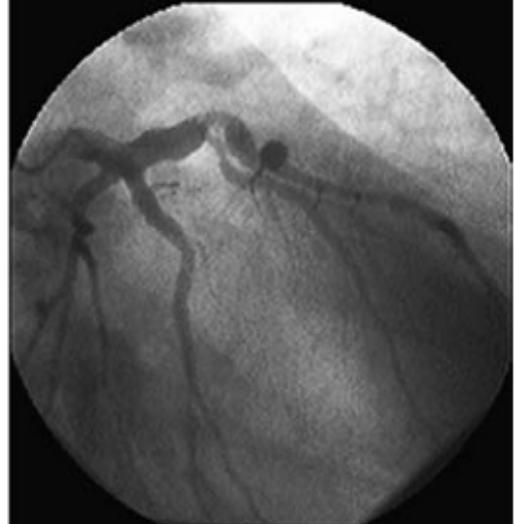
Tip3: Bir damarda diffüz ektazi

Tip4: Bir damarda lokalize ektazi

A



B



Şekil 2.5: A: Tip I (Markiz ve ark)

B: Tip II (Markiz ve ark)

2.4.5. Klinik

Koroner arter ektazisinin koroner akımda yavaşlamaya, türbülant akıma, in situ tromboza yol açarak iskemiye ve MI'a neden olduğu ileri sürülmektedir (69). Eşlik eden anlamlı koroner arter darlığı olmayan KAE'li hastalarda, koroner olay sıklığı koroner arterleri normal olan bireylere göre daha fazladır (63,69). Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler trombüs oluşumu, vazospazm ve spontan diseksiyona zemin oluşturabilirler (70). Koroner arter ektazisi genellikle asemptomatik seyreder. Semptomatik olgular ise efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber instabil angina ve MI ile de kendini gösterebilir. Mikroemboliler ile koroner perfüzyonun bozulması ventrikül aritmilerine ve ani ölüme yol açabilir (64). Bu semptomlar anlamlı darlığın olmadığı KAE olgularında da görülebilir. Anlamlı koroner darlığın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece koroner arter darlığı olan hastalar arasında angina, MI ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Koroner arter darlığının eşlik etmediği izole KAE de masum bir olay değildir. Bir çalışmada izole KAE olan hastaların %39'unda, başka bir çalışmada ise %29'unda geçirilmiş MI veya angina öyküsü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MI yerleşimi ile ektazik olan arter uyumlu bulunmuştur (63). Koroner arter ektazisi saptanan hastalarda egzersiz testinin pozitif olma sıklığı oldukça yüksektir. Altınbaş ve arkadaşları koroner darlığın eşlik etmediği diffüz ektazisi olan hastaların %70'inde, segmental ektazisi olan hastaların ise %26'sında egzersiz testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Ektazinin derecesi, yaygınlığı ve LAD'de geri-akım fenomeni, eforla oluşan iskeminin en önemli öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir (71).

2.4.6. Tedavi

Koroner arter ektazisinde koroner morfoloji heterojendir. Bu nedenle spesifik nedene yönelik olarak farmakolojik, girişimsel veya cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Trombosit inhibitörleri KAE'nin tüm formlarında, fibrin trombüs oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik sendromların profilaksisinde vazgeçilmez ajanlardır (62,69). Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal

hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, KAE'li hastalarda kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (72). Ancak warfarinin aspirin karşısında belirgin bir üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak olgu sunumlarında ektazik segmentteki trombüsün uzun süre warfarin ve aspirin tedavisi ile rezolüsyona uğradığı bildirilmektedir (72,73). Koroner ektazili hastaların 2-5 yıl süreli takip edildiği çalışmalarda, sadece ektazi olan hastalarda yeni infarktüs ve ölüm izlenmemiş olması ve koroner darlığın eşlik ettiği KAE hastaları ile ektazinin eşlik etmediği KAH arasında kararsız angina, MI ve ölüm açısından fark bulunmamış olması warfarin tedavisinin pek gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (72). Kronik nitrat kullanımı etiolojide sorumlu olduğundan, miyokardiyal iskemide nitrogliserin kullanmaktan kaçınılmalıdır (74). Koroner arter hastalığı ile olan sık birliktelik nedeniyle, KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir. Koroner ektazili hastalarda iskemiden vazospazmın sorumlu olabileceğini düşünen bazı yazarlar Ca kanal blokerinin (Diltiazem) tercih edilmesini önermektedirler (75).

2.5. Endotel Fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve önemi

Aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde endotel disfonksiyonu ilk kez 1986'da Ludmer ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (80). Sonrasında; girişimsel olarak yapılabilen, koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlanmıştır (koroner doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemler de tanımlanmıştır (kolda pletismografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vazodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardiyal koroner arterlerde sınırlı kalmadığı, tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanmaktadır (81).

Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan iki çalışmada; asetilkolinin intrakoroner

infüzyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakiyal arterdeki akıma bağlı vazodilatasyonun ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır (82,83). Bu iki çalışma sonucunda asetilkoline koroner arter endotel bağımlı vazomotor cevap ve brakiyal arterdeki akıma bağlı dilatasyon arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu da endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiğini ve koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun periferden yapılan noninvazif yöntemlerle değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki birçok çalışmada açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonunun derecesi aterosklerozun prognozunu etkiler. Ciddi darlığı olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, koroner arterdeki ciddi endotel disfonksiyonu, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hafif derecede koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmamış olarak tespit edilmiştir (84). Bunun gibi diğer birçok çalışmada, endotel disfonksiyonunun derecesinin koroner olaylar için güçlü bir belirleyici olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlarda endotel disfonksiyonunun prognostik önemi araştırılmalıdır. Bununla ilgili bir çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı olanlarda brakiyal arter vazodilatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu yapılarak pletismografi ile değerlendirilmiş. Ortalama 4,5 yıllık takip süresi sonunda kardiyovasküler olay gelişen hastalarda asetilkolin ve sodyum nitroprussid vazodilatör yanıtın daha az olduğu gözlenmiş (84). Bir başka çalışmada ise brakiyal arter endotel disfonksiyonu daha az invazif olan akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) yöntemi ile incelenmiştir. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda takip sonundaki ABV oranının daha düşük olduğu (<%10), normal sağ kalım gösterenlerde ise ABV'nin korunduğu (>%10) saptanmıştır (85).

2.6. Akıma Bağlı Vazodilatasyon

Damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Birçok kan damarı akıma bağlı makaslama etkisine vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akıma bağlı vazodilatasyon olarak adlandırılır. ABV'nin en etkin mediyatörü endotel kaynaklı NO'dur.

Endotel tarafından makaslama etkisi algılanması ve takiben gerçekleşen vazomotor tonus regülasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı, makaslama etkisine maruz kaldığında aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerir (86,87). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve endotelden nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin aktivasyonu ile NO üretimi tetiklenir. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, ABV'den NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (88,89). Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü verilmesinden sonra bir çok arterde ABV kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, yine de makaslama etkisine bağlı olarak bir miktar ABV gelişmektedir. Bu farelerde ABV'nin prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile ABV ortadan kaybolmaktadır (90).

Birçok mekanizma, makaslama etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra makaslama etkisi tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (91,92). Saatler sonra ise makaslama etkisi devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımını sağlar.

Başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonus cevabı ile değerlendirilmekte idi. Ardından yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG)

cihazlarının gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invazif olarak yüzeysel arterler (örneğin: brakial arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakial arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon cevabı yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile değerlendirilebilmektedir.

2.6.1. Akıma Bağlı Vazodilatasyonu Değerlendirme Yöntemi:

Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır.

Bazal Şartlar

Akıma bağlı vasküler reaktivite sıcaklık, yemek durumu, ilaçlar, sempatik stimulasyon gibi pek çok durumdan etkilendiği için işlem öncesi belirli şartların sağlanmış olması gerekmektedir. Bunlar:

- Hasta işlemden en az 8-12 saat öncesine kadar aç kalmalı,
- İşlemin yapılacağı oda sessiz olmalı,
- Oda sıcaklığı ayarlanabilen bir yerde işlem yapılmalı,
- Vazoaktif ilaçlar yarılanma ömrünün 4 katı kadar bir süre önce kesilmiş olmalı,
- İşlem öncesi egzersiz yapılmamalı,
- ABV'yi etkileyebilecek yiyecekler, vitaminler alınmamalı (kafein, yüksek yağ içeren yiyecekler, C vitamini) ve sigara içilmemeli,
- Hastalar menstrüel siklusta olmamalıdır.

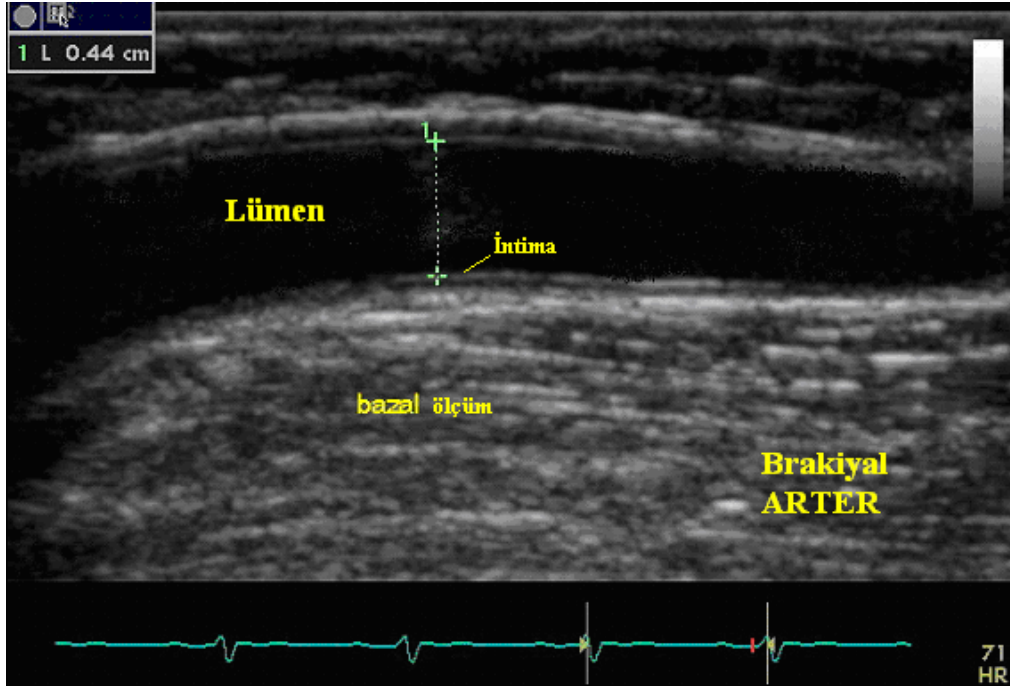
Görüntüleme Teçhizatı

Ultrasonik görüntüleme sistemi vasküler görüntüleme için gerekli yazılım programı, iki boyutlu görüntüleme (2D), renkli Doppler, elektrokardiyogram (EKG) ve yüksek frekanslı vasküler transducer içermelidir. Görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) "lineer array transducer" ile yapılmalıdır. Her bir görüntünün kardiyak

siklustaki elde edilme zamanının belirlenebilmesi için EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Görüntü Alınması

Hasta sırt üstü yatarken, görüntü alınacak olan kol rahat bir pozisyonda olmalıdır. Brakiyal arter, antekübital fossanın hemen yukarısında lineer olarak görüntülenir. Damarın hem anterior hem de posteriorunda lümen ile damar duvarı arasında intimanın net olarak görülebileceği 2D görüntüler alınır (Şekil 2.6). Brakiyal arterin maksimum çapı ya da alanı ölçülürken kesitsel görüntü alınmamalıdır. Görüntüleri hep aynı yerden alabilmek için bazı anatomik noktalara (ven, fascia, yan dal çıkış noktası gibi) dikkat edilmesi oldukça faydalı olan bir yaklaşımdır. Aynı zamanda hep aynı yerden görüntü almayı kolaylaştırmak için probu fikse eden özel cihazlar da kullanılabilir.



Şekil 2.6. Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü.

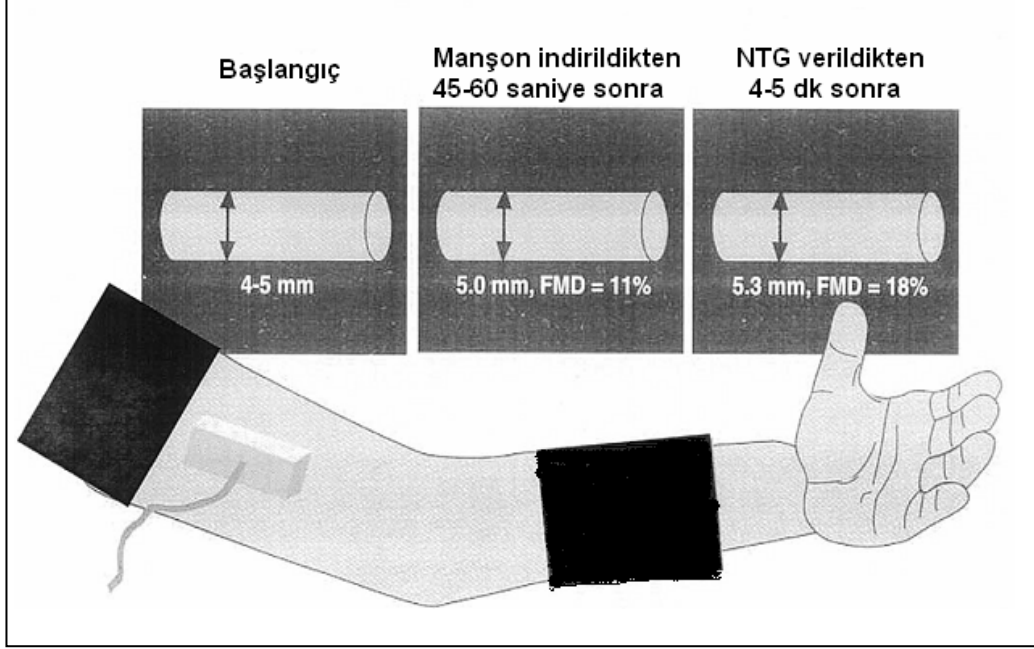
ABV yapılırken endotel bağımlı ve endotel bağımlı olmayan vazodilatasyonun değerlendirilmesi ayrı ayrı yapılır.

Endotel Bağımlı Vazodilatasyonun değerlendirilmesi

Burada amaç brakial arterden geçen kan akımını artırarak makaslama etkisi yoluyla vazodilatasyon oluşturmaktır. Makaslama etkisi *endotel üzerinden* NO üretimini artırarak vazodilatasyona neden olduğundan, bu yöntemle endotel aracılı vazodilatasyonun etkinliği değerlendirilmiş olacaktır.

Brakial arterde akım artışı, önce brakial arterden geçen akım bir süre engellenip daha sonra engel kaldırıldığında oluşan akım artışı ile sağlanır. Daha sonra akım artışının olduğu dönemdeki ölçümler bazal ölçümlerle karşılaştırılır. Bu amaçla bir sfigmomanometre ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. 2 boyutlu ultrasonografi ile bazal görüntüler alınır ve buradan bazal çap ölçümleri yapılır. Ayrıca PW Doppler ile de arter lümeninin tam ortasından bazal ileri akım hızı akıma paralel olarak ölçülür. Daha sonra sfigmomanometre sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak şekilde 5 dakika şişirilir. Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır. Bu şekilde antegrad kan akımının kesilmesiyle iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfigmomanometre indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfigmomanometre indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 30. sn ve 2. dakikada 2D görüntüleri alınır. Arterin orta kısmından ise PW doppler ileri akım hızı saptanır (sfigmomanometre indirildikten en fazla 30 sn sonraya kadar). Sfigmomanometrenin antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilmesi konusunda bir görüş birliği yoktur (Şekil 2.7). Sfigmomanometre yukarıya yerleştirildiğinde elde edilen hiperemik cevaptaki yüzde değişim ön kola yerleştirildiğinde elde edilenden daha büyüktür (93,94). Ölçüm yapılacak arterin çapı

2,5 mm'den küçük olursa ölçüm zorlaşır, 5 mm'den büyük olursa da vazodilatasyonu tespit etmek zorlaşır.



Şekil 2.7. Sfigmomanometrinin ve transducerin yerleştirilmesini gösteren şematik çizim. Bazal ölçümler alındıktan sonra sfigmomanometrenin manşonu 5 dk kadar sistolik arteriyel basıncın 50 mmHg üzerinde tutulur. Manşon gevşetildikten sonra endotel bağımlı vazodilatasyonun etkisi değerlendirilir. Son olarak ta nitrogliserin (NTG) ile endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon değerlendirilir (J.Am.Coll.Cardiol. 2002;39;257-265).

2.6.2. Endotelden Bağımsız Vazodilatasyonun değerlendirilmesi

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstrüksiyonu ortadan kaldırır. Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, ABV işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey veya isosorbid dinitrat tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami

vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (Şekil 2.8). Klinik olarak anlamlı bradikardi ve hipotansiyonu olan hastalara nitrogliserin uygulanmamalıdır.

ABV endotel bağımlı bir işlem olup orta büyüklükteki musküler arterlerin makaslama etkisine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfıgmomanometre indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monometil-L-arginine ile önlenir. Bu da ABV'nin NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (95,96).

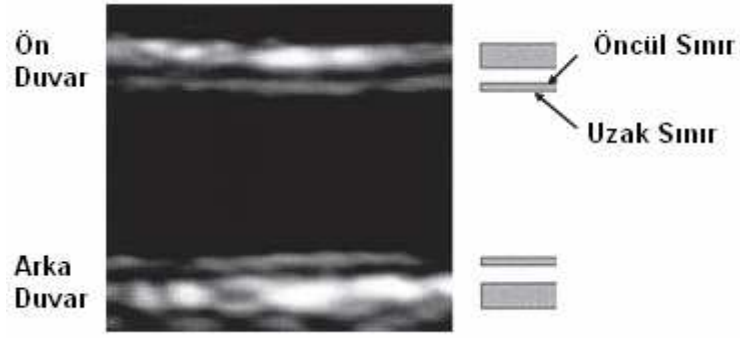
2.7. Karotis arter intima-mediya kalınlık ölçümü ve değerlendirmesi

B-mod ultrasonografi ile internal karotis arter (IKA) ve ana karotis arter (AKA) intima-mediya kalınlığı (İMK) ölçümü erken dönem jeneralize aterosklerozun non-invaziv ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (97,98). AKA'nın İMK kalınlığı artışının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (99,100). Akut miyokard enfarktüsü geçirme riskinin artmış İMK ve eşlik eden karotis arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir . Aynı çalışmada her 0.1 mm'lik artışın miyokard enfarktüsü geçirme riskini %10-15 arttırdığı, inme riskinde ise %13-18 artışla beraber olduğu görülmüştür. Rotterdam çalışmasında, 0.89 mm'den fazla olan AKA-İMK'nın, alt ekstremitte aterosklerozu ile ilişkili olduğu ve karotis İMK artışının jeneralize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (101). Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, artmış karotis İMK'nın ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir (102).

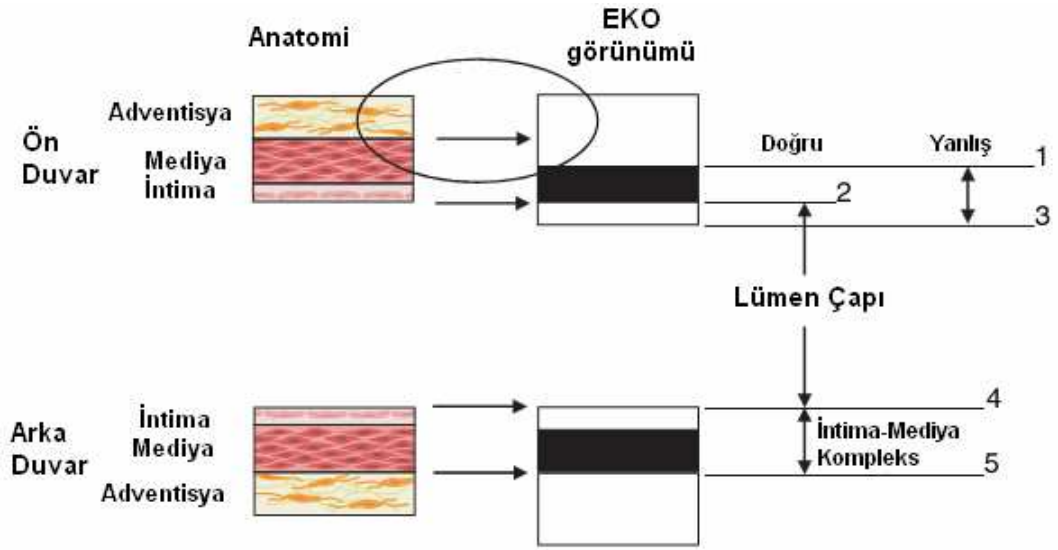
Pek çok yayında karotis arterlerin İMK ölçümünün ateroskleroz derecesini belirlemede kullanılabilecek referans metot olduğu belirtilmekte olup günümüzde de radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (97, 98).

Karotis arterlerin B mod görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusera yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserdan uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve “gain” ayarı bağımlı değildir (103). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez (şekil 2.8).

İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “öncül sınır yöntemi” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediya-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde ultrasonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (104)(şekil 2.9). Adventisya, mediyaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-mediya sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda AKA kullanılmıştır. İKA ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (105,106). AKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarların paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, AKA'ya göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortiyozdur. Yalnız AKA'nın aterosklerotik lezyonları, İKA'ya göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (107).



Şekil 2.8: Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü (John Wikstrand, *Clin Physiol Funct Imaging* (2007) 27, pp341–345)



Şekil 2.9: Karotis arterde EKO kayıtlarına denk gelen anatomik bölgeler izlenmektedir. 1= ön duvar adventisyanın uzak sınır ekosu, 2= ön duvar intima-lümen arayüz öncül sınır, 3= ön duvar intima-lümen arayüz uzak sınır, 4=arka duvar lümen-intima arayüz öncül sınır, 5= arka duvar mediya-adventisya arayüz öncül sınır (John Wikstrand, *Clin Physiol Funct Imaging* (2007) 27, pp341–345).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Hasta Alımı

Aralık 2006- Aralık 2007 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner anjiyografi laboratuvarında elektif yapılan koroner anjiyografi sonrasında izole koroner arter ektazisi (KAE), normal koronerler (NK) ve koroner arter hastalığı (KAH) saptanmış ancak girişim yapılmayan hastalar alındı. KAG öncesi akut koroner sendrom kliniği ve kardiyak enzim pozitifliği (troponin I ve CK-MB) olan hastalar alınmadı. KAE ve NK hasta gruplarında koroner dışı vasküler yapılarda kanıtlanmış ateroskleroza olan, kalp yetersizliği olan, kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >3 mg/dl) olan, vazoaaktif ilaç kullanan, menstrüel siklusa olan, immunolojik veya kronik enflamatuvar hastalığı, yeni geçirmiş veya aktif enfeksiyonu olan kişiler çalışmaya alınmadı. Endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olan statin ve ACE inhibitörü kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Çalışma Protokolü

Koroner anjiyografiler çalışma süresi boyunca her gün araştırmacılar dışında ki doktorlar tarafından değerlendirildi. KAE (grup-1), NK (grup-2) ve KAH (grup-3) saptanan ve alınma kriterlerine uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Bilgilendirilmiş onam formunu (kendisi ya da yasal vasisi) okuyup-imzalayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, klinik öyküleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Kliniğimizde koroner anjiyografi öncesinde yapılan rutin biyokimya, tam kan ve hsCRP değerleri kaydedildi. EKO laboratuvarında akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) ve karotis intima-mediya kalınlık (KİMK) ölçümü yapıldı. Eş zamanlı olarak enflamatuvar belirteçlerin ölçümü için alınan kan örnekleri saklanmak üzere (- 80 derecede) alındı.

3.3 Biyokimyasal Çalışmalar

3.3.1. Kan Alımı ve Saklanması

Koroner anjiografinin ertesi sabahı, 8-12 saat açlık sonrası venöz kanlar alındı. Alınan kan örnekleri 5000 /rpm devirde santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri –80 °C’de muhafaza edildi. Hasta alımı bitiminden sonra temin edilen TNF-alfa ve IL-6 kitleri ile serumlar çalışıldı.

3.3.2. Biyokimyasal Tetkikler

Biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipit profili; total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), tam kan sayımı ve hsCRP Ankara Üniversitesi İbn-i Sina hastanesi Merkez laboratuvarında çalışılmıştı.

3.3.3. Enflamatuvar Belirteçler

İL-6 ve TNF- α seviyeleri ELISA kitleri ile çalışıldı (ELISA=Enzyme Linked Immunosorbent Assay) (RayBio IL-6 kiti, Cat#: ELH-IL-6-001 ve RayBio TNF- α kiti, Cat#:ELH-TNFalpha-001). İL-6, TNF- α Ankara Üniversitesi İbn-i Sina hastanesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji laboratuvarında çalışıldı. Üretici firma tarafından önerilen işlemler tüm inflamatuvar belirteçler değişiklik yapılmadan uygulandı. IL-6, TNF- α birimi pg/ml. IL-6’nın alt sınırı 6 pg/ml, TNF- α ’nın ise 15 pg/ml’dir. High-sensitive CRP immünonefelometrik yöntemle (Dade Behring BN II Sistem, Almanya) çalışılmış olup referans aralığı 0-3 mg/L’dir. Beyaz küre düzeyleri Beckman Coulter LH750 otomatik kan sayım analizatöründe VSC prensibine göre ölçülmüş olup referans aralığı 4500-11000 x10⁹ cells/L’dir.

3.4 Risk Faktörlerinin Tanımlanması

Diabetes mellitusun varlığı, daha önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları örnek alınarak yeni teşhis konulması şeklinde

tanımlandı. Hipertansiyon, JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı. Aile hikayesi, 1.derece akrabalarından herhangi birisinde erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce angina, miyokard infarktüsü, ispatlanmış koroner arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon veya ani ölüm varlığı olarak tanımlandı. Sigara kullanımı için halen içiyor olması veya 6 aydan kısa süredir bırakmış olması olarak tanımlandı.

3.5 Ultrasonografik Görüntüleme

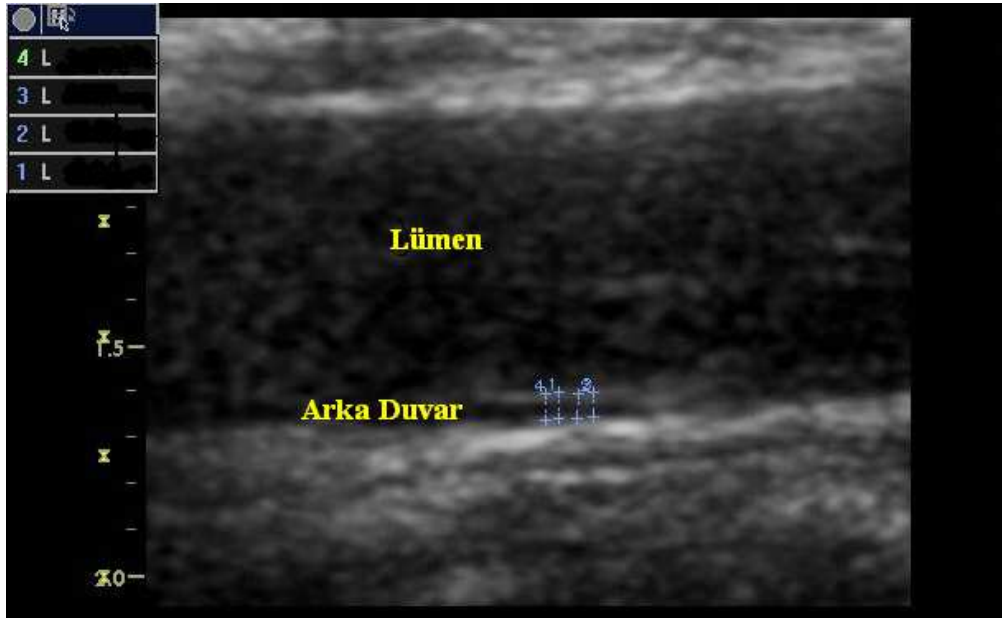
Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)

Brakial arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) kullanılarak “13 MHz lineer array transducer” ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Ultrasonografik görüntüleme görüntüleri, dijital ortamda kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı. Brakial arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla “Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)” tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak *Coretti ve arkadaşlarının* yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı (100). İşlem sessiz ve 22-25°C sıcaklığındaki bir odada 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca tortiyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Ölçüm yerini standardize etmek için, antekübital fossadan itibaren yukarı doğru 5 cm ölçüldü ve bu noktadan sonraki 5-7 cm’lik arter segmentinde ölçüm yapıldı. Brakial arter çapı (intimadan–intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Çap ölçümünün yapıldığı brakial arter bölgesinden kan akım hızı pulse doppler ile pik sistolde ölçülerek kaydedildi. Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden

indirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan ABV'yi değerlendirmek için brakial arter görüntüsü alındı. 1. ve 2. dakikada brakial arter çapı kaydedildi. Bu ölçümlerdeki maksimum çap (MaksÇ) ABV hesaplamalarında kullanıldı. ABV bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Akıma bağlı dilatasyon “ $ABV = [(MaksÇ - BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı. Manşonun indirilmesinden 10 dakika sonra hastalara 5 mg sublingual nitrogliserin verildi ve 5 dakika sonra ölçüm işlemleri tekrarlandı ve akımdan bağımsız vazodilatasyon ölçüldü.

Karotis arterlerin intima-mediya kalınlığı ölçümleri:

Koroner anjiyografiden 1 gün sonra ABV ile birlikte karotis ölçümleri de alındı. B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) kullanılarak 13 MHz lineer array transducer ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Ultrasonografik görüntüleme görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı.



Şekil 3.1: Bulbusun 1 cm proksimalinde AKA arka duvarından yapılan ölçüm tekniği.

Yatar durumda olan hastaların başı, boyundan hafif ekstansiyona getirilerek boyun orta hatta transducer transvers olarak yerleştirildi. Transducer hafif sağa ve sola kaydırılarak karotis arterler transvers kesitten görüntüledi. Karotis arter üzerinde olduğu görülen transducer longitudinal kesite rotasyon yapılarak karotis bulbusu lokalize edilmeye çalışıldı. Hastaların her iki ana karotis arterinin bulbus düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten longitudinal planda görüntüler elde edildi. Elde edilen görüntüler üzerinden karotis arterlerin posterior duvarının lümen-intima ve mediya-adventisya arayüzleri cihazın büyütme-yakınlaştırma fonksiyonları kullanılarak belirginleştirildi. Her seferinde arka duvardan 5'er ölçüm alındı (Şekil 3.1). Ölçümler ortalama olarak kaydedildi. İşlem hem sağ AKA hem de sol AKA için ayrı ayrı tekrarlandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı (version 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Klinik özelliklerin saptanması için pearson chi-chare analizi yapıldı. Gruplar arasındaki farkı değerlendirebilmek için One-way ANOVA analizi yapıldı. Korelasyon analizlerinde spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Toplam 4573 koroner anjiyografiden 62 hastada izole KAE saptandı. İzole KAE için insidans %1,35 olarak hesaplandı. 27 hasta ACE inhibitörü ve statin kullanımı, 4 hasta akut koroner sendrom kliniği ve 6 hastadan ise bilgilendirilmiş onam alınmadığından çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	KAE (n=25)	Normal K (n=27)	KAH (n=24)	p değeri
Yaş (ortalama ± SD)	58,6 ± 10,2	54,6 ± 7,6	56,4 ± 7,8	0,260
Cinsiyet				
Kadın	7 (%28)	11 (%40,7)	7 (%29,2)	0,560
Erkek	18 (%72)	16 (%59,3)	17 (%70,8)	
VKI (kg/cm2)*	25,4 ± 2,08	25,3 ± 2,56	26 ± 2,02	0,496
Diabetes Mellitus	5 (%20)	5 (%18,5)	6 (%25)	0,841
Hipertansiyon	16 (%64)	16(%59)	18(%18)	0,482
İlaçlar				
Beta Bloker	7 (%28)	6 (%22)	7 (%29)	0,831
KKB¶	14 (%56)	12 (%44)	14 (%58)	0,562
Aspirin	16 (%64)	7 (%26)	20 (%83)	<0,001
Sigara	7 (%28)	7 (%26)	8 (%33)	0,837
Kan Basıncı (mmHg) (ortalama ± SD)				
Sistolik KB	126,6 ± 9,6	125,2 ± 11,8	130,6 ± 6,9	0,13
Diyastolik KB	77,7 ± 8,9	79,1 ± 7,9	80,8 ± 8,3	0,451

*VKI: Vucut Kitle indeksi, ¶ KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

KAE grubunun 18'i (%72) erkek, 7'si (%28) kadın olup yaş ortalaması $58,6 \pm 10,2$ idi. Üç grup arasındaki cinsiyet farkı anlamlı değildi (Tablo 4.1).

KAE grubunun VKİ'si ortalama $25,4 \pm 2,08$ olarak bulundu. Diğer gruplarla (KAH, NK) farkı anlamlı değildi. Hipertansiyon KAE grubunda 16 hastada (%64) vardı, KAH ve NK grupları ile karşılaştırıldığında bu fark anlamlı bulunmadı. Diabetes mellitus KAE grubunda 5 hastada (%20) olup, diğer gruplarla anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Hastalar kullanmakta olduğu ilaçlar açısından değerlendirildiğinde, sadece aspirin için KAE ve KAH ile NK arasında anlamlı farklılık vardı (16 hasta (%64) ile 7 hasta (%26), $p=0.003$; 20 hasta (%83) ile 7 hasta (%26), $p<0.001$). Sigara kullanımında gruplar arası fark anlamlı değildi. İşlem sırasında ölçülen kan basıncı değerleri üç grupta da benzerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Lipit profili

	KAE (n=25)	Normal K (n=27)	KAH (n=24)	P değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	$216,52 \pm 51,7$	$189,63 \pm 37,3$	$210,71 \pm 33,8$	0,055
LDL Kolesterol (mg/dL)	$133,6 \pm 37,7$	$113,56 \pm 32,6$	$129,71 \pm 26,8$	0,07
HDL Kolesterol (mg/dL)	$43,56 \pm 11,0$	$48,59 \pm 9,5$	$37,71 \pm 9,8$	0,001
Trigliserid (TRG) (mg/dL)	$169,80 \pm 72,4$	$134,48 \pm 53,2$	$190,66 \pm 66,7$	0,008

Total kolesterol düzeyi gruplar arası ikili karşılaştırmalarla değerlendirildi. NK ile KAE arasındaki fark anlamlı bulundu ($189,63 \pm 37,3$ mg/dl ile $216,52 \pm 51,7$ mg/dl, $p=0.023$).

LDL kolesterolde KAE, NK ve KAH değerlendirildiğinde fark anlamlı değildi (133,6±37,7 mg/dl, 113,56±32,6 mg/dl ve 129,71±26,8 mg/dl, p=0.07). LDL kolesterol için ikili karşılaştırmalar yapıldı. KAE ile NK grubu arasında anlamlı fark izlendi (133,6±37,7 mg/dl ile 113,56±32,6 mg/dl , p=0.031).

HDL için yapılan ikili karşılaştırmalarda KAH ile NK ve KAE arasındaki fark anlamlı bulundu (37,71±9,8 mg/dl ile 48,59±9,5 mg/dl, p<0.001 ve 37,71±9,8 mg/dl ile 43,56±11,0 mg/dl, p=0.047). NK ile KAE arasındaki fark ise anlamlı değildi (48,59±9,5 mg/dl ile 43,56±11,0 mg/dl, p=0.078).

Trigliserid için yapılan ikili karşılaştırmalarda NK ile KAH ve KAE arasındaki fark anlamlıydı (134,48±53,2 mg/dl ile 190,66±66,7 mg/dl, p=0.002 ve 134,48±53,2 mg/dl ile 169,80±72,4 mg/dl, p=0.048). KAE ve KAH arasındaki fark ise anlamlı bulunmadı (169,80±72,4 mg/dl ile 190,66±66,7 mg/dl, p=0.252).

4.2. Anjiografik veriler

Markiz ve ark. yaptığı sınıflamaya göre KAE'li hastaların anjiografik görünümleri değerlendirildi. Tip I görünüm 4 hastada (%16), tip II görünüm 11 hastada (%44), tip III görünüm 7 hastada (%28) ve tip IV görünüm 3 hastada (%12) izlendi. Akım örnekleri değerlendirildiğinde 3 hastada milking fenomeni, 1 hastada stazis, 21 hastada ise slow flow akım örneği mevcuttu.

Tablo 4.3: KAE hastalarının anjiografik ektazik damar dağılımı

	LMCA	LAD	Cx	RCA
KAE hastalar	1 (%5)	13 (%31)	9 (%21)	19 (%46)

LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen arter, Cx : Circumflex arter, RCA: Sağ koroner arter

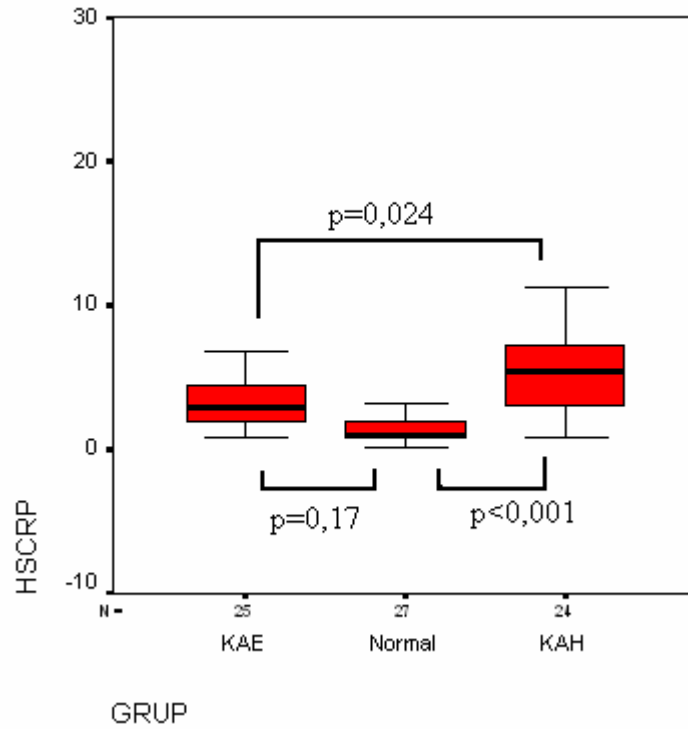
Ektazik damarlar açısından bakıldığında daha önce yapılan insidans çalışmaları ile uyumlu olduğu görüldü (Tablo 4.3).

4.3. Enflamatuvar Belirteçler

Tablo 4.4: Enflamatuvar belirteçler

	KAE (n=25)	Normal K (n=27)	KAH (n=24)	P değeri
hsCRP (mg/L)	3,61 ± 2,58	2,27 ± 3,49	5,89 ± 4,17	0,002
Beyaz Küre (x10 ⁹ cells/L)	7545,6 ± 1612,7	6690,3 ± 1196	7412,5 ± 1445	0,072

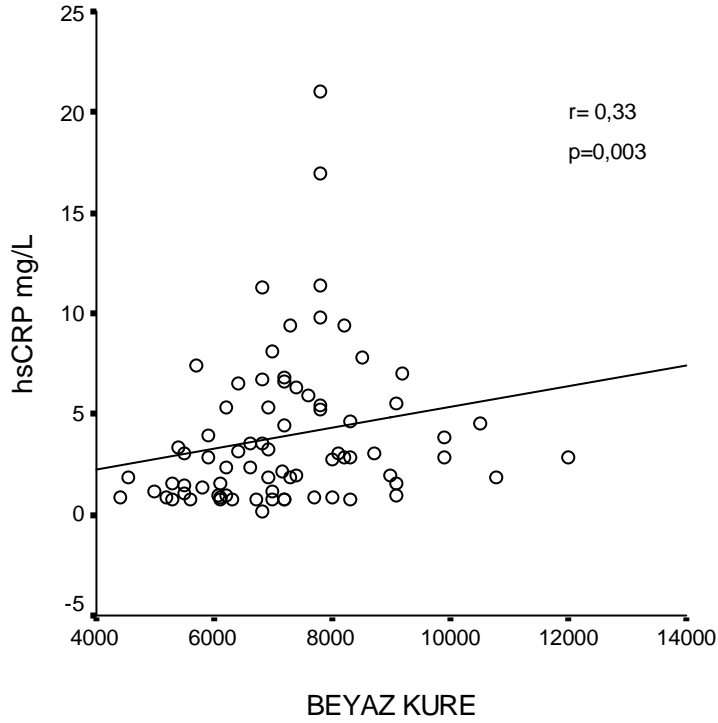
hsCRP için yapılan ikili karşılaştırmalarda NK ve KAH arasındaki fark anlamlı (2,27±3,49 mg/L ve 5,89±4,17 mg/L, p<0.001), NK ve KAE arasındaki fark ise anlamlı değildi (2,27±3,49 mg/L ve 3,61±2,58 mg/L, p=0.171). KAE ile KAH arasındaki değer farkı ise anlamlıydı (3,61±2,58 mg/L ile 5,89±4,17 mg/L, p=0.024).



Şekil 4.1: hsCRP değerlerini gruplar arası karşılaştıran kutu-nokta grafiği.

Beyaz küre için yapılan ikili karşılaştırmada KAE ve NK arasındaki fark anlamlı bulundu ($7545,6 \pm 1612,7 \times 10^9 /L$ ile $6690,3 \pm 1196 \times 10^9 /L$, $p=0.034$). KAH'da BK değerlerinin yüksek olma eğilimine rağmen NK'ya göre istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($7412,5 \pm 1445 \times 10^9 /L$ ile $6690,3 \pm 1196 \times 10^9 /L$, $p = 0.074$). KAE ile KAH arasındaki fark ise anlamlı değildi.

BK'de ki değişimle hsCRP'de ki değişim arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r = 0.33$, $p=0.003$)(Şekil 4.2).



Şekil 4.2: BK ile hsCRP arasındaki korelasyon analizinin nokta grafiği ile gösterilmesi.

TNF- α değerleri kullanılan kitin referans aralığı altında kaldı. Rakamsal veri elde edilemedi. Yine IL-6 için kullanılan kit ile toplam 10 hastadan değer elde edildi. İstatistiksel anlamlılığı olmayan veriler değerlendirmeye alınmadı.

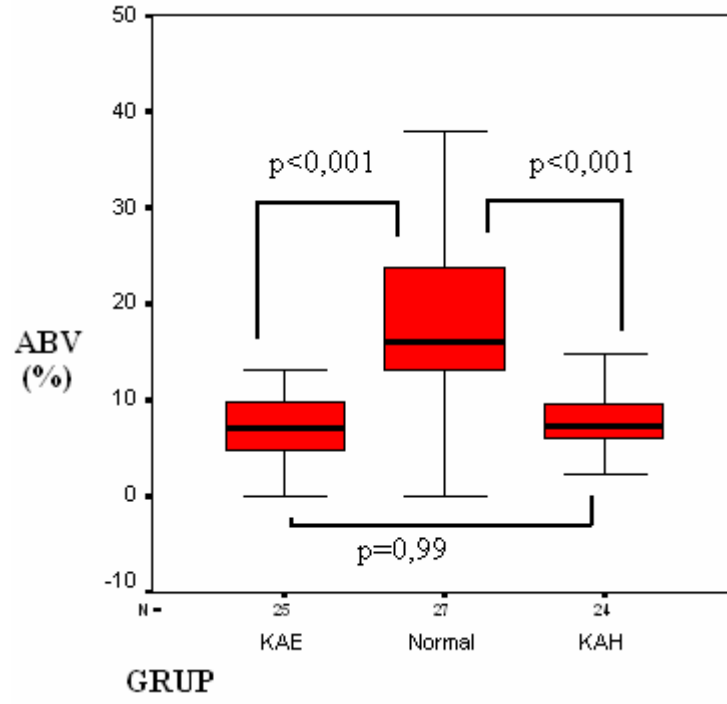
4.3. Akıma Bağlı Vazodilatasyon

ABV (%) değişim için gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalarda NK ile KAE ve KAH arasındaki fark anlamlı idi (%18,88±9,72 ile %7,40±4,64, p<0.001 ve %18,88±9,72 ile %7,42±3,30, p<0.001). KAE ve KAH arasındaki fark ise anlamlı bulunmadı (%7,40±4,64 ve %7,42±3,30, p=0.993)(Tablo 4.5)(Şekil 4.3).

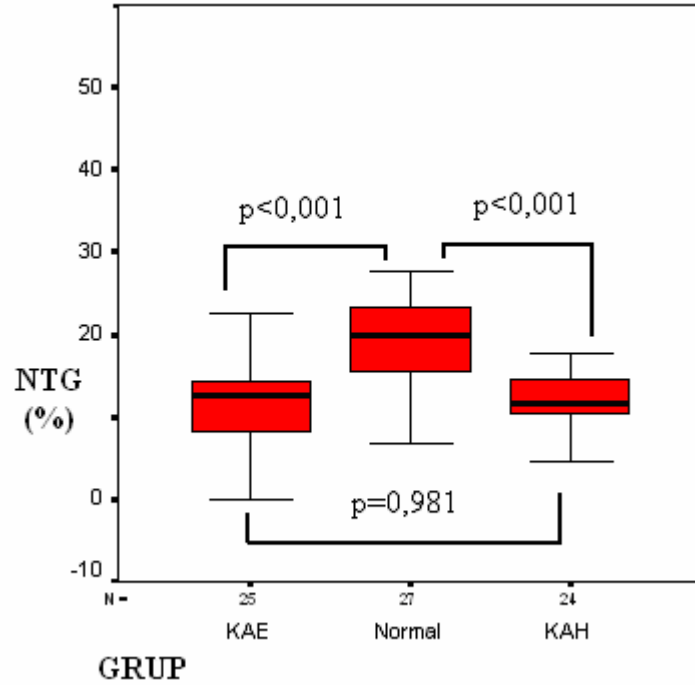
Tablo 4.5: Brakiyal arter bazal çap, % ABV ve % NTG değişim değerleri.

	KAE (n=25)	Normal K (n=27)	KAH (n=24)	p değeri
Bazal çap (mm)	4,29 ± 0,44	3,7 ± 0,54	4,1 ± 0,38	<0,001
ABV (%) değişim	7,40 ± 4,64	18,88 ± 9,72	7,42 ± 3,30	<0,001
NTG (%) değişim	12,12 ± 7,04	21,93 ± 10,97	12,07 ± 4,21	<0,001

NTG verilmesi sonrası bazal çapa göre, akıma bağlı olmayan dilatasyon (%) değerlendirildiğinde yapılan ikili karşılaştırmalarda NK ile KAE ve KAH arasındaki fark anlamlı bulundu (%21,93±10,97 ile %12,12±7,04 ,p<0.001 ve %21,93±10,97 ile %12,07±4,2, p<0.001). KAE ve KAH değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlı bulunmadı (%12,12±7,04 ve %12,12±7,04, p=0,981)(Şekil 4.4).



Şekil 4.3: %ABV değişimin gruplar arası karşılaştırmasının gösterildiği kutu-nokta grafiği.



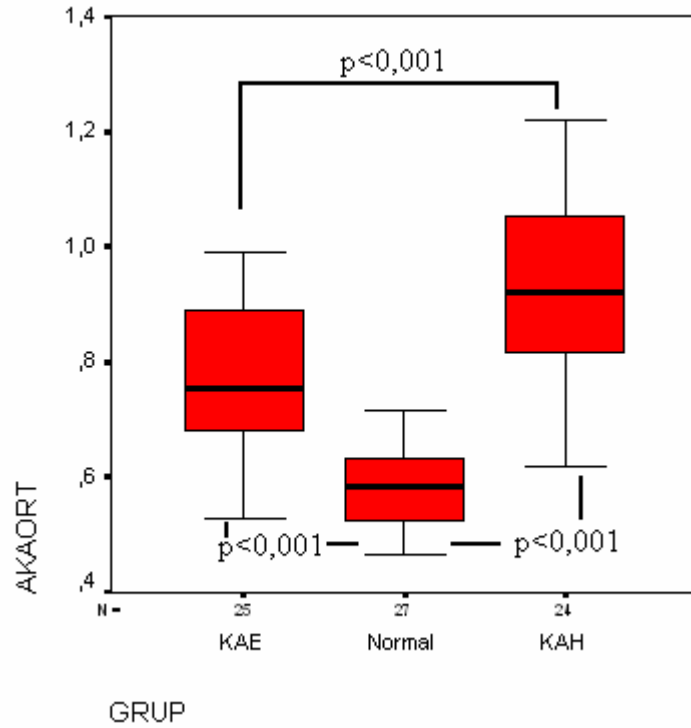
Şekil 4.4: 5 mg NTG verildikten 5 dk sonra alınan ölçümlerin bazal çapa göre karşılaştırması.

4.4. Karotis intima-mediya kalınlığı

Tablo 4.6: KİMK ölçümlerinin üç grupta karşılaştırılması

	KAE (n=25)	Normal K (n=27)	KAH (n=24)	p değeri
Sağ AKA (mm)	0,75 ± 0,14	0,58 ± 0,06	0,95 ± 0,15	<0,001
Sol AKA (mm)	0,77 ± 0,12	0,58 ± 0,08	0,92 ± 0,17	<0,001
AKA ortalama (mm)	0,76 ± 0,12	0,58 ± 0,06	0,93 ± 0,14	<0,001

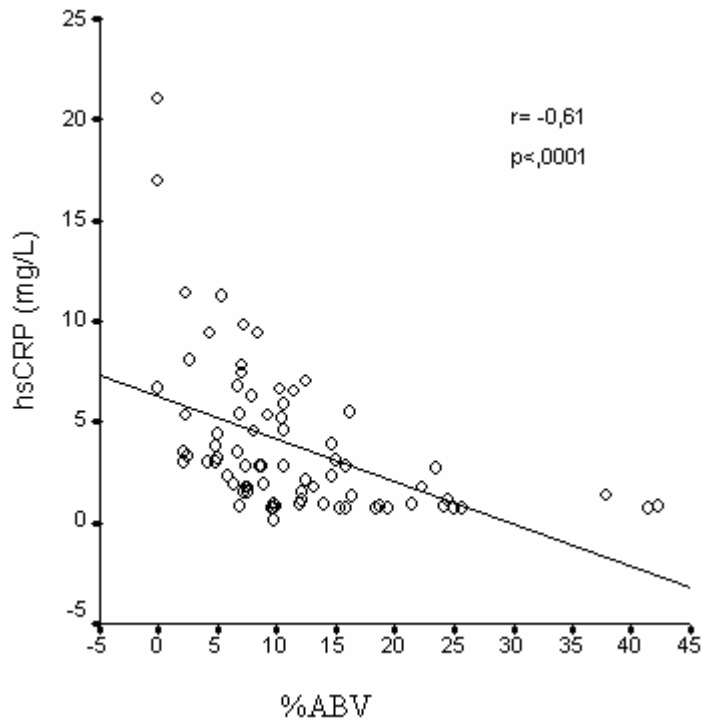
AKA ortalama için KAE ile NK ve KAH arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda üç grubun birbirinden farkı anlamlıydı (Şekil 4.5)



Şekil 4.5: AKA ortalama İMK değerlerinin gruplar arası anlamlılık ilişkisinin gösterildiği kutu-nokta grafiği.

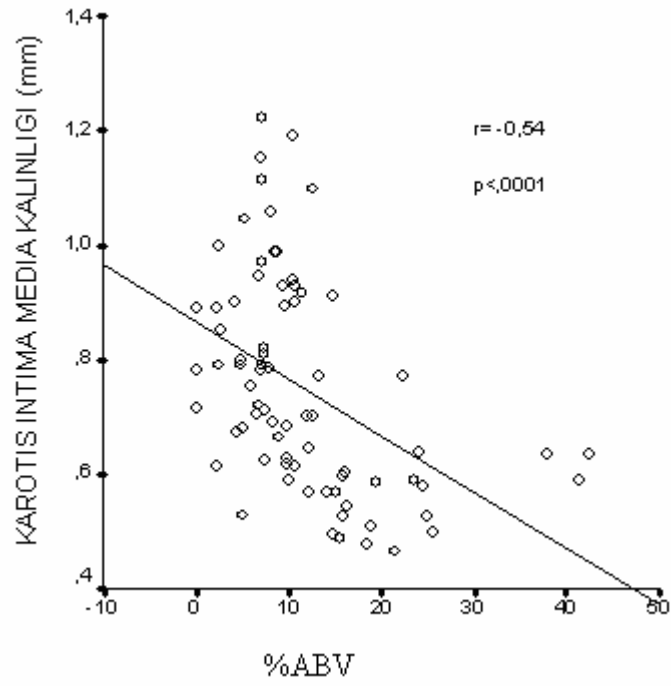
4.5. ABV, KİMK ve hsCRP değerlerindeki değişimler arasındaki ilişki

Bazal %ABV’de ki değişim ile diğer parametrelerdeki değişim arasında ilişki araştırıldı. Bu nedenle yapılan Spearman korelasyon analizinde %ABV’de ki değişime ek olarak hsCRP, KİMK değerlerindeki değişimler analize alındı. Bu parametrelerden hsCRP’de ki değişimin %ABV’de ki değişimle anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı ($r = -0,61$, $p < 0,0001$)(Şekil 4.6).

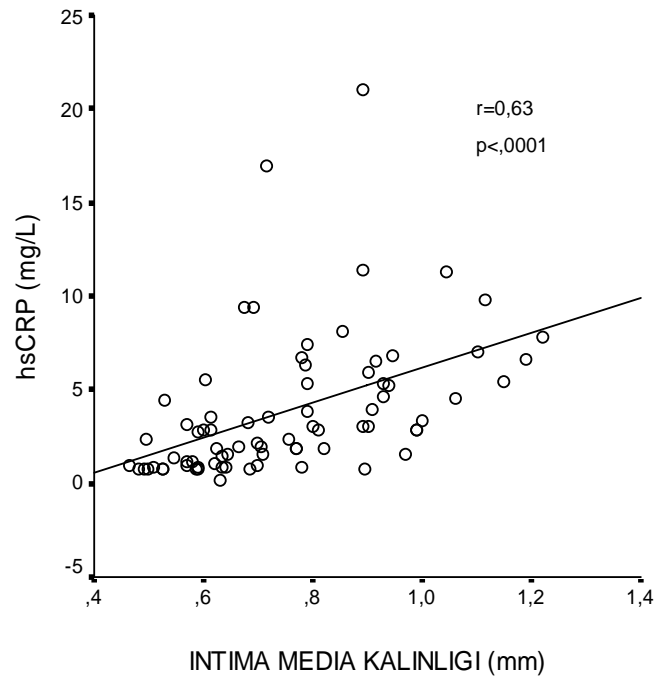


Şekil 4.6: %ABV değişimi ile hsCRP arasındaki korelasyon analizinin nokta grafiği ile gösterilmesi.

KİMK’da ki değişimin %ABV’de ki değişimle anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı ($r = -0.54$, $p < 0.0001$)(Şekil 4.7). Yine hsCRP’de ki değişimin KİMK’da ki değişimle anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu ($r = 0.63$, $p < 0.0001$)(Şekil 4.8).



Şekil 4.7: %ABV değişimi ile KİMİK arasındaki korelasyon analizinin nokta grafiği ile gösterilmesi.



Şekil 4.8: KİMİK'da ki değişim ile hsCRP arasındaki korelasyon analizinin nokta grafiği ile gösterilmesi.

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz; sebep olduğu klinik sonuçları ile mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenidir. Koroner arterleri tutması yanında aorta, iliofemoral, karotisler gibi orta-büyük çaplı arterleri nadiren de intrakraniyal arterleri tutmaktadır. Vasküler duvarda bir dizi enflamatuvar / fibroproliferatif yanıtla karakterizedir. Çocukluk çağından itibaren geliştiği bilinmektedir. 20.yüzyılın ikinci yarısından sonra hakkında bilinenler artmış ve patofizyolojik sürecin endotel disfonksiyonu ile başladığı belirlenmiştir.

Epikardiyal arterlerde ateroskleroz kendini sıklıkla damar lümeninde daralma ile göstermektedir. Ancak yapılan postmortem incelemeler ve intravasküler ultrasound (IVUS) çalışmaları damar lümeninde belirgin daralma olmadan aterosklerotik plağın mediya tabakası ve eksternal elastik membrana (EEM) doğru geliştiğini de göstermektedir (108). Bu damar duvarının ateroskleroza iki yönlü yanıt verebileceğini gösterir. Negatif remodeling yanıtta damar lümeninde azalma olur. Pozitif remodeling yanıtta ise plak EEM'na doğru genişleme gösterir. Bu belirgin lümen daralması yapmadan, obstrüktif KAH'a neden olmadan dilatasyon şeklinde gözlenmektedir (109).

Anjiyografik olarak normal damar segmentinin yaklaşık 1,5 katı genişleme olarak tanımlanan KAE'nin oluşumunda bu patofizyolojik mekanizmanın sorumlu olduğunu düşünen araştırmacılar çoğunluktadır (2). KAE hastaların yaklaşık %50 sinde etiyolojide ateroskleroz suçlanmaktadır. KAG'de obstrüktif KAH ile sıkça birlikte bulunması da KAE için bu açıklamayı desteklemektedir (111). Ancak histopatolojik değerlendirmelerde damar duvar katmanları boyunca bozulmanın olduğu, elastin, kollojen ve ekstrasellüler matriks yapımının arttığı bildirilmiştir (110). Damar duvarındaki yapı bozukluğuna lokal değişiklerin yanında kan akımı ve intralumener basıncın da etkide bulunduğu bilinmektedir. Fibriller yapısı bozulmuş, damar duvarında intralumener basıncın etkisi ile lokal genişlemelerin olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada NO'e ters etkileri olduğu bilinen Anjiotensin II nin DD genotipinin ektazik hastalarda daha çok olduğu görülmüştür (112). Aterosklerozla beraber koronerlerde konjenital anomaliler, enflamatuvar ve

konnektif doku hastalıkları, diyabet, kokain ve sigara kullanımı da etiolojide sayılmaktadır.

KAE'nin klinik önemi konunun ilgi çekmesini sağlamıştır. İzole KAE olan hastalar anginal yakınmalarla karşımıza çıkmakla beraber akut koroner sendrom tablosu ile de gelebilmektedir. Yapılan efor testinde ST değişiklikleri sıktır. Sayın ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal koroner arterli hastalarla karşılaştırıldığında KAE'li hastalarda efor testinin anormal sonuçlarını daha yüksek oranda bulmuştur (113). İskemik semptomların nedeni olarak KAE hastalarda koroner akım rezervinin düşük olduğu, bunun da mikrovasküler dolaşımdaki bozuklukla ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Akyürek ve arkadaşları KAE hastalarda koroner akım rezervini normal koronerli hastalarla karşılaştırmış ve koroner akım volümünün KAE'de anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, hiperemik stimülusa yanıt olarak değerlendirilen koroner akım rezervinin KAE'li hastalarda daha düşük olduğunu göstermiştir (114). Güleç ve arkadaşları KAE'li hastalarda "miyokardiyal blush derecelendirme" yönetimi ile yaptıkları çalışmada, normal koronerli hastalara göre miyokardiyal blush derecesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuştur. Bu durumu mikrovasküler dolaşımdaki bozulma ile açıklamışlardır (115). KAE'li hastalarda prognoz, KAH olanlarla benzer bulunmuştur. Bu da kardiyak olay gelişiminde aterosklerozun etkin olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (116).

Biz çalışmamızda izole KAE'li hastalarda aterosklerozun oynadığı rolü noninvazif testler ve enflamatuvar belirteçlerle saptamaya çalıştık. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz için bir başlangıçtır. Bozulmuş endotel fonksiyonları aterosklerozun derecesi ile yakından ilişkilidir. Bizler akıma bağlı dilatasyon, karotis intima-mediya kalınlığı, hsCRP, beyaz küre, IL-6 ve daha önce KAE'li hastalarda ölçülmeyen TNF-alfa değerlerinin, normal koroner ve KAH olanlarla karşılaştırıldığında, KAE'li hastalarda nasıl değiştiğini görmek ve aterosklerozun patofizyolojideki rolünü anlamayı hedefledik.

KAE'li hastalarda akıma bağlı dilatasyon (%ABV) Coretti ve arkadaşlarının önerdiği metot ile değerlendirildi. Aksoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KAE ve KAH

olan iki grubu değerlendirmiş ve iki grup arasında akıma bağlı dilatasyon bakımından anlamlı fark bulmamıştır (117). Biz %ABV değişkenliğini KAE, KAH ve NK olmak üzere 3 grupta değerlendirdik ve KAE ile KAH arasında akıma bağlı dilatasyon yüzdesinde fark bulamadık. Çalışmamızda normal koroner saptanan hastaların akıma bağlı dilatasyonu ise diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0.001$). Endotel disfonksiyonu için iyi bir gösterge olan %ABV sonuçları ile KAE’de aterosklerotik olayın KAH’daki kadar ileri olabileceğini düşündürdü.

Yine endotel disfonksiyonunda bozulmuş olan NO yapımı yanında eksojen NO verilmesine damar yanıtının bozulduğu bilinmektedir (118). Aksoy ve arkadaşları aynı çalışmada sublingual nitrat yanıtını brakial arterde değerlendirmiş ve KAE’li grupta yanıtın KAH’na göre anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmiştir (117). Biz her üç grupta sublingual nitrat yanıtına brakial arterden baktık. KAE ile KAH arasında anlamlı fark bulamadık. NK hastalarda ise diğer iki gruba göre nitrat yanıtını anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu sonuçlar aterosklerozun KAH ve KAE arasında ortak etiyolojik faktör olabileceği şeklinde yorumlandı.

Karotis intima-mediya kalınlık ölçümü ateroskleroz yaygınlığını belirlemede güvenilir bir yöntemdir (119). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı şiddeti ile karotis intima-mediya kalınlık artışı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (120). KİMK ölçümünde hangi bölgenin kriter alınacağı tartışmalıdır. Ana karotis arter, internal karotis arter ve bulbusdan alınan ölçümlerle yapılan çalışmalar bulunmaktadır (121). Biz en çok kullanılan metot olan ana karotis arter ölçümlerini yaptık. KAE’de KİMK üzerine literatürde iki çalışma bulunmakta. Çelik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağ ana karotis arter İMK’nı normal koronerli hastalarla karşılaştırmış ve KAE’li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuştur (122). Yetkin ve arkadaşları ise KAE ve KAH olan iki grupta sağ ana karotis arter İMK ölçümlerini karşılaştırmış ve KAE olan grupta İMK anlamlı olarak daha düşük olduğunu izlemiştir (123). Biz çalışmamızda KAE, KAH ve NK olan hastalarda her iki ana karotis arter ve bunların ortalamalarını ayrı ayrı karşılaştırdık. Sağ ana karotis arter ölçümlerinde KAH olan hastaların İMK’nı NK ve KAE’ne göre daha kalın bulduk. KAE hastalarının İMK için yapılan ikili grup karşılaştırmalarında NK

hastalarından anlamlı olarak daha kalın, KAH'dan ise anlamlı olarak daha ince olduğunu gördük. Literatürde üç farklı grupta İMK'ğini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. KAE'nin diğer iki grup arasında çıkan bu anlamlı değeri etiolojide ateroskleroz dışı faktörlerin olacağı şeklinde yorumlandı.

Bununla birlikte KİMK ve %ABV değişkenliği arasında yapılan korelasyon analizinde negatif korelasyon bulundu ($r = -0.54$, $p < 0.0001$). Bu iki bulgunun korelasyonu beraber değerlendirildiğinde aterosklerotik olay KAE'li hastalar için olası en etkili faktör olabileceği şeklinde yorumlandı.

Aterosklerozun kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz farklı klinik durumlarda farklı şekillerde ilerleyebilir (124). Ateromatöz plak gelişimi, plak rüptürü, koroner vazospazm, koroner akımda gecikme, koroner mikrodamar disfonksiyonu, geçici miyokardiyal iskemi ve restenotik durumlarda farklı mekanizmalar işlemektedir (125). Yeni bilgilerle KAE'de sitokinlerin ve C-reaktif proteinin (CRP) belirgin olarak yükselmesi sistemik enflamatuvar durumu göstermektedir. Yapılan çalışmalar abdominal aort anevrizmalı hastalarda yüksek izlenen IL-6 düzeylerinin sitokinlerin tetiklediği doku inflamasyonunun rol aldığını desteklemektedir (126). Tokgözoğlu ve arkadaşları KAE'li 43 hastada, normal olan kontrol grubuna göre IL-6 düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu göstermiştir (127). Turhan ve arkadaşları kronik inflamasyonun spesifik belirteci olan CRP düzeylerinin NK ve KAH gruplara göre izole KAE hastalarında yüksek olduğunu göstermiştir (128). Yılmaz ve arkadaşları izole KAE'li hastalarda intrasellüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1), vasküler cell adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin düzeylerinin KAH ve normal kontrol grubuna göre arttığını göstermiştir (129). Yapılan daha yeni çalışmalara bakıldığında Savino ve arkadaşları izole KAE'li hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), matriks metalloproteinaz (MMP)-2, doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) -1 ve 2 ile CRP düzeylerini değerlendirmişler. İlginç olarak normal ve KAH gruba göre VEGF düzeyi KAE'li hastalarda daha yüksek, MMP-2 ve TIMP-1 düzeyleri tüm gruplarda benzer, TIMP-2 düzeylerini ise KAE grubunda diğer iki gruba göre düşük bulmuşlardır (130). Araştırmacılar halen anevrizma oluşumu ve arteriyel remodeling nedeni olarak

devam eden ekstrasellüler matriks remodelingi olduğunu düşünmektedir. Bu bilgi Savino ve arkadaşlarının bulguları ile birleştirildiğinde matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlik ile vasküler duvarın pro- ve anti-inflamatuvar yanıtının KAE de rol aldığını düşündürmektedir.

TNF-alfa hücrel immün yanıtla ilişkili tipik pleotropik etki gösteren bir sitokindir. Kalp yetersizliği ve aterosklerozda arttığı gösterilmiştir (131). Yapılan son çalışmalarda kalpte TNF-alfa yapımının sitoprotektif yanıtla ilişkili olduğu yönündedir (132). Bu olumlu görünen etkisi aksine sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül remodelingi, ekstrasellüler matriks artışı ile ilgilidir. Bu etkileri dışında proinflamatuvar önemli bir sitokin olması yanında aterosklerotik olayda etkili diğer sitokinler için uyarıcıdır. Aterosklerozdan korunmada önemli bir etken olan fizyolojik makaslama etkisinin bozulması ile birlikte TNF-alfa yolu tetiklenir ve TNF-alfa aracılığıyla başta VCAM-1 olmak üzere diğer sitokinlerin üretimini artırması sağlanır (133).

Çalışmamızda hsCRP düzeyleri açısından üç grup karşılaştırıldı. KAE ve normal koroner grupları arasında anlamlı fark izlenmemesine rağmen, her iki gruptaki hsCRP değerleri KAH göre anlamlı şekilde düşük izlenmiştir. Turhan ve arkadaşları ile Özbay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda hsCRP değerleri KAE grubunda daha fazla bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız literatürden farklıdır. Bu farklı sonucun anlamını yorumlamaya yardımcı olacağını düşündüğümüz TNF-alfa ve IL-6 sonuçlarının alınamamış olması (kullanılan kit referans aralığı içinde yeterli veri elde edilemediğinden) ise büyük şanssızlıktır. Ancak hsCRP ile diğer bulgular arasında yapılan korelasyon analizi aterosklerotik olayın KAE gelişimindeki rolünü desteklemektedir. KİMK ile hsCRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Yine (%)ABV değişim değerlerine bakıldığında hsCRP ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda beyaz küre değerleri için üç grubu karşılaştırdık. KAE grubunda, NK ile karşılaştırıldığında BK değerleri anlamlı olarak yüksek izlendi. KAH grubu, NK ile karşılaştırıldığında anlamlılık ilişkisi kurulamadı ancak yüksek olma eğilimi saptandı. BK ile hsCRP arasında korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde zayıf korelasyon gösterdiği bulundu. Bu durum muhtemelen

vaka sayısında ki azlığa bağlandı. Bununla birlikte BK ve hsCRP sonuçları KAE için kronik enflamatuvar bir sürecin olduğunu düşündürdü.

Literatür incelendiğinde noninvazif tekniklerle KAE etiyojisine ilişkin 3 grupta birbiri ile ilişkili olduğu bilinen parametreler daha önce incelenmemiştir. Bu anlamda çalışmamız bir ilktir. Bulgular arasındaki korelasyon analizleri kronik enflamatuvar bir süreci desteklemektedir. Ancak aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti ile ilgili güvenilir bilgi verdiği bilinen KİMK ölçümü KAE grubunda KAH'a göre daha düşük bulunmuş, yine hsCRP değerleri KAE'de anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Bu veriler etiyojide aterosklerozun etkinliğini sorgulamaktadır. %ABV değişimi endotel disfonksiyonunu göstermektedir ve bizim sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak vasküler duvar katmanlarını tutan ve kronik enflamatuvar süreçle ilerleyen diğer klinik durumlarda da endotel disfonksiyonu bir sonuç olabilir. %ABV değişimi tek başına ateroskleroz kanıtı olarak değerlendirilmemelidir.

Yeni çalışmalar KAE'nin diğer vasküler yapılarıdaki anevrizmal genişlemelerle sık birlikteliği olduğunu göstermektedir. KAE'li hastalarda, abdominal ve çıkan aorta, popliteal arter, ven ve pulmoner arter anevrizmalarının daha sık görüldüğü bilinmektedir (134). Stajduhar ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif incelemede abdominal aort anevrizması için karşılaştırıldığında KAE'li hastalarda %20.8, periferik vasküler hastalık nedeniyle opere olan hastalarda ise %2.9 oranında eşlik ettiği bildirilmiştir (135). Yine başka bir çalışmada çıkan aorta nedeniyle opere edilen hastalarda yapılan koroner anjiyografilerde KAE, koroner arter hastalığı şüphesi ile anjiyografileri yapılanlara göre 5 kat daha sık izlendiği bildirilmiştir (136) .

6.SONUÇLAR

Eşlik eden klinik durumlar ve yapılmış olan çalışmalar KAE etiyojisi için sürdürülen tartışmaları bitirmemiştir. Biz çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle; KAE'nin aterosklerotik olayla benzer risk faktörleri olan ancak KAH'daki gibi şiddetli aterosklerozun olmadığı sonucuna ulaştık. Daha çok kronik enflamatuvar sürecin etkin olduğu bu durum, yapılacak yeni histopatolojik ve klinik çalışmalarla daha net anlaşılacaktır.

Sınırlayıcı Faktörler

TNF-alfa ve IL-6 ölçümü için alınan kan örneklerinin önce “-20 derecede” saklanıp sonrasında “-80 dereceye” alınması, soğuk zincir kurallarının yeterince uygulanmamış olması uygun veri alınmasını engellemiştir. Kullanılan IL-6 ve TNF-alfa kit referans aralığının yüksek olması da bu duruma katkıda bulunmuştur.

ÖZET:

İzole Koroner Arter Ektazili Hastalarda Endotel Fonksiyonu, Karotis Arter İntima-Mediya Kalınlığı ve Enflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Koroner arter ektazisi (KAE); koroner arterin bir bölümünün komşu normal segment çapından 1.5 kat daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Koroner anjiyografilerde (KAG) %0.3-5.3 sıklığında izlenmektedir. Eşlik eden koroner darlık sıklığı nedeniyle etiopatogenezinde aterosklerozun olduğu düşünülmektedir. Eşlik eden koroner darlık sıklığı nedeniyle etiopatogenezinde aterosklerozun olduğu düşünülmektedir. Biz KAE etiolojisinde etkili faktörleri saptamayı hedefledik.

Materyal-Metot: Çalışmaya KAG de izole KAE tanısı alan 25 hasta (yaş ortalaması 58,6±10,2 yıl), normal koroner (NK) saptanan 27 hasta (yaş ortalaması 54,6±7,6 yıl), koroner arter hastalığı (KAH) tanısı alan 24 hasta (yaş ortalaması 56,4±7,8 yıl) olmak üzere 76 hasta alındı. Endotel fonksiyonu akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) ile değerlendirildi. Her iki ana karotisten intima-mediya kalınlık (KİMK) ölçümü yapıldı. Sağ ve sol ana karotis ölçümleri ile ikisinin ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm gruplarda high-sensitive C-reaktif protein (hsCRP), beyaz küre (BK),TNF-alfa, IL-6 ölçümü için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Toplam 4573 koroner anjiyografiden 62 hastada izole KAE saptandı. İzole KAE için insidans %1,35 olarak hesaplandı. Üç grup klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi. hsCRP için yapılan ikili karşılaştırmalarda KAE ile KAH arasındaki fark anlamlıydı (3.61±2.58 mg/L ile 5.89±4.17 mg/L; p=0.024). NK ile KAH arasındaki fark anlamlı saptandı (2.27±3.49 mg/L ile 5.89±4.17 mg/L; p<0.001), ancak NK ve KAE arasındaki fark anlamlı bulunmadı (2.27±3.49 mg/L ve 3.61±2.58 mg/L; p=0.171). BK için yapılan ikili karşılaştırmada KAE ve NK arasındaki fark anlamlı bulundu (7545.6±1612.7 x10⁹/L ile 6690.3±1196 x10⁹/L; p=0.034). KAH'da BK değerlerinin yüksek olma eğilimine rağmen NK'ya göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (7412.5 ± 1445 x10⁹/L ile 6690.3±1196 x10⁹/L, p= 0.074), bununla birlikte KAE ve KAH arasındaki fark anlamlı bulunmadı. ABV(%) değişimi için gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalarda NK ile KAE ve KAH arasındaki fark anlamlıydı (%18.88±9.72 ile %7.40±4.64 p<0.001 ve %18.88±9.72 ile %7.42±3.30; p<0.001, sırasıyla), ancak KAE ve KAH arasındaki fark anlamlı bulunmadı. KİMK ölçümünde yapılan ikili karşılaştırmalarda KAE, NK ve KAH'nın birbirinden farkı anlamlı bulundu (0.76±0.12 mm, 0.58±0.06 mm ve 0.93±0.14 mm; p<0.001, sırasıyla). %ABV ile hsCRP ve KİMK arasında anlamlı korelasyon saptandı (r = -0.61, p<0.0001 ve r = -0.54, p<0.0001). Ayrıca hsCRP ile KİMK arasında anlamlı korelasyon (r = 0.63, p<0.0001) bulundu. TNF-alfa ve IL-6 değerleri kullanılan kit referans aralığı altında kaldığından istatistiksel analiz yapılmadı.

Sonuç: Biz çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle; KAE'nin aterosklerotik olayla benzer risk faktörleri olan ancak KAH'daki gibi şiddetli aterosklerozun olmadığı

sonucuna ulaştığ. Daha çok kronik enflamatuvar sürecin etkin olduğu bu durum, yapılacak yeni histopatolojik ve klinik çalışmalarla daha net anlaşılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter ektazisi, Akıma bağlı vazodilatasyon, Enflamatuvar belirteç, Karotis arter intima-mediya kalınlığı, Ateroskleroz

SUMMARY

Evaluation of endothelial function, carotid artery intima-media thickness and inflammatory markers in patients with isolated coronary artery ectasia

Objective: Coronary artery ectasia (CAE) is defined as dilatation of the coronary artery 1.5 times greater than that of an adjacent normal segment. The frequency in patients undergoing coronary angiography is 0,3-5,3%. Although, it is thought that atherosclerosis is the main etiological factor due to frequent coexistence of coronary obstruction, histopathological examination of ectatic segments show disorder of muscluelastic structure in media layer. In this study, we searched to detect the factors related to CAE etiology.

Material-Methods: In the study, 25 patients with diagnosis of isolated CAE in coronary angiography (mean age $58,6\pm 10,2$ years), 27 patients with normal coronary (NC) in coronary angiography (mean age $54,6\pm 7,6$ years), 24 patients with diagnosis of coronary artery disease (CAD)(mean age $56,4\pm 7,8$ years) are included. Endothelial functions were evaluated by flow-mediated vasodilation method (FMD). The measurement of the main right and left carotid artery intima-media thicknesses (CIMT) and the averages were compared among the groups. The blood samples were drawn for the measurements of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), white blood cell (WBC), TNF-alpha, IL-6 in all groups.

Results: We detected CAE in 62 patient out of 4573 coronary angiography. The incidence of CAE was calculated as 1,35%. There was no statistical difference in clinical properties among the groups. HsCRP values were found to be different statistically between NC subjects and CAD patients (2.27 ± 3.49 mg/L and 5.89 ± 4.17 mg/L; $p<0.001$). There was a statistically significant difference between CAE patients and CAD patients (3.61 ± 2.58 mg/L and 5.89 ± 4.17 mg/L; $p=0.024$), whereas the statistical difference was not significant between NC subjects and CAE patients (3.61 ± 2.58 mg/L and 2.27 ± 3.49 mg/L; $p=0.171$). Furthermore WBC values were found to be different statistically between CAE patients and NC subjects ($7545.6\pm 1612.7 \times 10^9/L$ and $6690.3\pm 1196 \times 10^9/L$; $p=0.034$). Although WBC values tend to be found higher in CAD group, there was no significant difference between CAD and NC groups ($7412.5\pm 1445 \times 10^9/L$ and $6690.3\pm 1196 \times 10^9/L$; $p = 0.074$). Moreover, there was no significant difference between CAE and CAD patients. In comparison of groups for FMD(%) changes, there were significant difference between NC subjects, CAE and CAD ($18.88\pm 9.72\%$ and $7.40\pm 4.64\%$; $p<0.001$, $18.88\pm 9.72\%$ and $7.42\pm 3.30\%$; $p<0.001$, respectively), but there was no significant difference between CAE and CAD patients. CIMT values of CAE, NC and CAD groups were significantly different in dual comparisons (0.76 ± 0.12 mm, 0.58 ± 0.06 mm and 0.93 ± 0.14 mm; $p<0.001$, respectively). The significant correlations were found among FMD(%) and hsCRP, CIMT ($r = -0.61$, $p<0.0001$ and $r = -0.54$, $p<0.0001$, respectively). Moreover the significant correlation was also found between CIMT value and hsCRP value ($r = 0.63$, $p<0.0001$). Since IL-6, TNF-alpha values were below the reference range of biochemical assay used for testing IL-6, TNF-alpha, statistical analysis for them is not performed.

Conclusion: Based on our findings in this study, we agreed that CAE have the same risk factor as CAD but the severity of atherosclerosis was not as extensive as that of CAD. New histopathological and clinical studies should be conducted in detection of etiology of CAE

Key Words: Coronary artery ectasia, Flow-mediated vasodilatation, Inflammatory marker, Carotid artery intima-media thickness, Atherosclerosis,

KAYNAKLAR

1. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000. 11-25..
2. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. Chest 1976; 69:630-636
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-1375.
4. Michael D. Faulx, MD, Andrew T. Wright, RVT, and Brian D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning Am Heart J 2003;145:943-51.
5. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb 1994; 14:1885-1891.
6. Alain Tedgui and Ziad Mallat Physiol Rev 86:515-581, 2006.
7. De Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. Ital Heart J 2001;2:189-195.
8. Papadakis M, Leontiadis E, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Karatasakis G, Foussas S, Michalis A, Cokkinos D.V. Frequency of coronary artery ectasias in patients operated on for ascending aortic aneurysms. Am J Cardiol 2004;94:1433–1435.
9. Libby P, Bonow O, Mann , Zipes D.P . Braunwald’s Heart Disease.2008: 988
10. Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vascular Health and Risk Management 2005;1(3) 183–198
11. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 27; 288(5789):373-6.
12. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34:631-638.

13. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*. 1980; 228: 372-376.
14. Lemmy Urakami-Harasawa. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest*. 1977; 100: 2793-2799.
15. Jon O. Lundberg, Eddie Weitzberg. NO Generation From Nitrite and Its Role in Vascular Control. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25;915-922
16. Todd R . Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardiol*. 1995;75:71B-74B
17. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002; 383: 547–552.
18. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 383–389
19. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytocrom P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ. Res*. 1999; 84:484-488.
20. Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allen RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-243.
21. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am. J. Resip. Cell: Mol. Biol*. 1993;8(1): 1-6
22. Hirota Miura Human coronary arteriolar dilation to bradakinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca⁺⁺ activated K⁺ channels. *Circulation*. 1999, 99: 3132-3138.
23. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 200:1065-1093.
24. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9

25. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126
26. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80:11-I–16-I.7
27. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992; 86: III-12–II-19.
28. Werner N, Kosiol S, Schiegl T . Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 353:999,2005
29. Zhu S, Liu X, Li Y. Aging in the atherosclerosis milieu may accelerate the consumption of bone marrow endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:113,2007
30. Heinecke JW: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 91:12 A, 2003
31. Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 9:263,2003
32. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610,2006
33. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071. 26.
34. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 1993;69:377-381.
35. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37.
36. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi.* İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.
37. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

38. P. Libby MD, R.O. Bonow MD, D.L. Mann MD, D.P. Zipes . Braunwald's Heart Disease. 2008: 1003-1025
39. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-418.
40. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 10. Baskin, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 200:1065-1093.
41. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
42. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 294:334,2005
43. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. *Brit Heart J* 1981;45:193.
44. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein: In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995:1527–1533.
45. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428 –1431.
46. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 2001;158:1039 –1051.
47. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999;340:448-5
48. De Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001;2:189-195.

49. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:221.
50. Cole D, Singian E, Kate L. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation*. 1954;9:321-334.
51. Friedman G, Klatsky A, Siegelau A. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1974;290:1275-1278.
52. Hajj-Ali R, Zareba W, Ezzeddine R, Moss A. Relation of the leukocyte count to recurrent cardiac events in stable patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1221-1224.
53. Grimm R, Neaton J, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA*. 1985;254:1932-1937.
54. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172:1–6.
55. Eriksson E, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J* 2001;15:1149–57.
56. Siminiak T, Flores N, Sheridan D. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury. *Eur Heart J* 1995;16:160–70.
57. Benjamin D, Jeffrey L, Jerry M, Aaron W, Tami L, Kurt R, Dale G, Joseph B, The Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1638–43
58. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2364–2367.
59. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:3493–3500. .

60. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *J Am Med Assoc.* 2001;286:2107–2113.
61. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:279-282. 6.
62. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
63. Demopoulus VP, Olympios CD, Fskiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
64. Boztosun B, Güneş Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:356-359.
65. Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, Cortes Sanchez R, Carrillo Saez P, Rodriguez Carreras R, Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-479.
66. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Suemadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987;66:29-36.
67. Iliá R, Kafri C, Carmel S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995;86:388-390.
68. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-222.
69. Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, Seabra-Gomes R. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993;12:305-310.
70. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001;2:12-16. 71.

71. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydin M, Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
72. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989;12:541-542.
73. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, Rab R, King SB. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:955-957.
74. Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronopathy"). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1461-1470.
75. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: A chronologic review of literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998; 21:157-160.
76. Swanton RH, Lea Thomas M, Coltarte DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978; 40:393-400.
77. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575-583.
78. Markis JE, Joffe DC, Cohn PF. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 37: 217; 1976.
79. Rodbars S, Ikeda K, Montes M. An analysis of mechanism of poststenotic dilatation. *Angiology* 18: 349; 1967.
80. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1046-1051.
81. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 71B-74B.

82. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1235–1241.
83. Takase B, Uehata A, Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1535–153.
84. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 2673–2678
85. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101: 948–954.
86. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663–71.
87. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in endothelial cells. *Nature* 1988; 331:168–70.
88. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985; 8: 37–44
89. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
90. Sun D, Huang A, Smith CJ, Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85: 288.
91. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984–91.
92. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601–5

93. Mannion, J.A. Vita, J.F. Keane, Jr, E.J. Benjamin, L. Hunter and J.F. Polak. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med.* 1998; 263–267.
94. R.A. Vogel, M.C. Corretti and G.D. Plotnick , A comparison of the assessment of flow-mediated brachial artery vasodilation using upper versus lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol.* 2000; 571–575.
95. Subodh Verma. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003; 108: 2054-2059
96. Michel E. The clinical impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1149-1160
97. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
98. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.
99. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
100. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
101. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891.
102. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100:838-842.

103. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
104. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
105. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.
106. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.
107. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971;43:711-724.
108. Poul Schoenhagen, K.M. Ziada, D.G. Vince, S.E.Nissen, E.M.Tuzcu. Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis. *JACC* 2001;38:297-306
109. Bond MG, Adams MR, Bullock BC. Complicating factors in evaluating coronary artery atherosclerosis. *Artery* 1981;9:21-9
110. Knox JB, Sukhova GK, Whittmore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205-12.
111. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT: Coronary artery ectasiaa variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J*1978;40(4):393–400
112. Huseyin U, Ertan O, Zeynep T, Hülya K, Sennur U.D, Ahmet K, Bülent U, Hasan S ,Nese C . The Role of Angiotensin Converting Enzyme Genotypein Coronary Artery Ectasia .*Int Heart J* 2005; 46: 89-96

113. Sayin T, Doven O, Berkalp B, Akyurek O, Gulec S, Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2001;78(2):143–149
114. Akyurek O, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioglu C, Oral D. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003;145(1):66–72
115. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek Ö, Aras Ö, Oral D, Angiographic Assessment of Myocardial Perfusion in Patients With Isolated Coronary Artery Ectasia *The American Journal of Cardiology* :2003: 91:996-999
116. Sadr-Ameli M, Sharifi M: The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001;2(1):12–16
117. Aksoy Y, Nusret A, Nasir S, Emrah B, Erdal A, Hasan T, Ertan Y . Decreased nitrate-mediated dilatation in patients with coronary artery ectasia: an ultrasonographic evaluation of brachial artery *Coron Artery Dis* 2006;17:365–369
118. Raitakari OT, Seale JP, Celermajer DS. Impaired vascular responses to nitroglycerin in subjects with coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001;87:217–219.
119. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arteria wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communitie (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483–494.
120. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimalmedial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141–7.
121. M. W. Lorenz, MD; H.S. Markus, M. L. Bots, M. Rosvall, M. Sitzer, Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.

122. Çelik Ş, T Erdoğan, H Kasap, S Kaplan, I Durmus, O Gedik, A Kırış, Carotid intima–media thickness in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis* 2007;190: 385-387
123. Yetkin E, N Acikgoz, Y Aksoy, E Bariskaner, N Sivri, E Akturk, H Turhan, F Kosar and S Cehreli .Decreased carotid intima–media thickness in patients with coronary artery ectasia compared with patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2005, 16:495–498
124. Li J-J. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery disease. *Chin Med J* 2005;118:1817–26.
125. LiJ-J, FangC-H, JiangH , Time course of inflammatory response after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Chim Acta* 2004;350:115–21.
126. Dawson J, Cockerill GW, Choke E, Aortic aneurysm secrete interleukin-6 into the circulation. *J Vasc Surg* 2007;45:350–6.
127. Tokgozoglul L, Ergene O, Kinay O, Plasma interleukin-6 levels are increased in coronary artery ectasia. *Acta Cardiol* 2004;59:515–9.
128. Turhan H, Erbay A R, Yasar A S ,Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1303–6.
129. Yılmaz H, Tayyareci G, Sayar N, Plasma soluble adhesion molecule levels in coronary artery ectasia. *Cardiology* 2006;105:176–81.
130. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai G G, New insights in to molecular mechanisms of diffuse coronary ectasia: a possible role of VEGF. *Int J Cardiol* 2006;106:307–12.
131. Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, Mehta JL: Increased secretion of tumor necrosis factor-alfa and interferon gamma by mononuclear leucocytes in patients with ischaemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation. *Circulation* 1994;90:694–699.
132. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, DeFreitas G, Carabello BA, Sivasubramanian N, Wilson EM Targeted over expression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. *Circulation* 2004;109: 262–268.

133. Yamawaki H, Lehoux S, Berk BC: Chronic physiological shear stress inhibits tumor necrosis factor induced proinflammatory responses in rabbit aorta perfused *ex vivo*. *Circulation* 2003;108: 1619–1625.
134. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms. Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med*–607.1977;62:597
135. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DC. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1993;125:86
136. Papadakis M, Leontiadis E, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Karatasakis G, Foussas S, Michalis A, Cokkinos D.V. Frequency of coronary artery ectasias in patients operated on for ascending aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2004;94:1433–1435.