

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER YAVA AKIM DAĞILIMI VE VİSkozite DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mücahid YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mustafa Ferzayn YAVUZKIR**

**ELAZI**  
**2009**

**DEKANLIK ONAYI**

.....

**DEKAN**

Prof. Dr. rfan ORHAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

\_\_\_\_\_

.....

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Ba kanı**

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

.....\_\_\_\_\_

**Danı man**

**Uzmanlık Jüri Üyeleri**

.....\_\_\_\_\_

.....\_\_\_\_\_

.....\_\_\_\_\_

.....\_\_\_\_\_

.....\_\_\_\_\_

## TE EKKÜR

Uzmanlık e itimimde büyük emekleri olan de erli ve saygı de er hocalarım; ba ta Prof. Dr. Nadi ARSLAN olmak üzere, Prof. Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç.Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç.Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR ve Yrd. Doç. Dr. M. Necati DA LI'ya te ekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık e itimim süresince birlikte çalı tı m ve birçok güzelli i birlikte payla tı m asistan arkada larıma, kardiyoloji servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalı tı m hem ire, teknisyen, sekreter ve personel arkada lara en içten te ekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Biyokimya AD'dan Doç.Dr. Süleyman AYDIN ve tezimin her safhasında fikri ve eme i ile yardımcı olan Enfeksiyon Hastalıkları AD'dan Doç.Dr. Mehmet Özdene te ekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissetti im ve olacaklarını bildi im sevgili anneme, babama, abilerim ve karde lerime ve e ime sonsuz te ekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında finansman deste i sa layan Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne te ekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Koroner yava akım (KYA) fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyiinin yava olmasıdır. Koroner Yava Akımın sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi aterosklozun bir çeidi olma ihtimali kuvvetlidir. İnsan ve hayvan çalımlarından elde edilen veriler hiperleptinemik kondisyonlar ile bağlantılı olarak kardiovasküler morbiditenin artan insidansına muhtemel bir katkıda bulunabileceğini kapsamaktadır. Visfatin ve unstable lezyonlar arasındaki bağlantı koroner arter hastalığı olanlarda gösterilmiştir. Etiyopatogenezi halen kesin olarak açıklanamayan KYA gelişim sürecinde leptin ve visfatinin etkisi bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış herhangi bir çalıma bulunmamaktadır. Biz bu çalımada Aterosklerozun bir varyantı kabul edilen KYA, KAH ve normal koroner anatomili vakalarda serum visfatin ve leptin düzeylerini karşılaştırmayı, visfatin ve leptinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde ve öngörülmesinde kabul edilen klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve değerini araştırmayı amaçladık.

Çalımaya 40 kişilik kontrol grubu (Normal Koroner Anatomi), 40 kişilik Koroner Yava Akım (YA) ve 40 kişilik KAH grubu (bir koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 11 koroner arter hastası (KAH1) grubu, iki koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 14 koroner arter hastası (KAH2) grubu, üç koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 15 koroner arter hastası (KAH3) grubu olmak üzere toplam 40 kişilik aterosklerotik kalp hastalığı olgusu) olmak üzere toplam 120 kişi alındı. Kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -20 derecede saklanan serumdan visfatin ve leptin seviyeleri ELZA yöntemi ile çalıldı. Hastaların boy, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI) ölçüldü. Ayrıca biyokimyasal olarak Total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin ve hsCRP düzeyleri otoanalizör yardımı ile ölçüldü.

Biz yaptığımız bu tez çalımasında koroner arter hastalığında leptin ve visfatin düzeylerinin arttığını öne süren birçok çalımayı referans alarak aterosklerozun bir varyantı olduğunu düündüümüz KYA'da serum leptin ve visfatin düzeylerini inceledik. Ben ayrı grupta incelediğimiz serum leptin ve visfatin düzeylerini gerek grupların kendi içinde gerekse, grupların ikili (karşılaştırmalı) istatistiksel analizlerinde (Koroner arter hastalığı dahil) anlamlı bulamadık. Öte yandan Leptin ve visfatin

düzeyleinin gruplardan ba ımsız olarak DM, hiperlipidemi, 30<BMI gibi durumlarda yüksek gözlenmesi ve istatistiksel anlamlılı a ula ması leptin ve visfatin moleküllerinin biyokimyasal özelliklerine atfedilmelidir.

Sonuç olarak; biz bahsi geçen subgrupların be farklı gruptaki homojen da ılımından ötürü gerek grupların kendi içinde ve gerekse grupların kendi aralarındaki ikili mukayeselerinde istatistiksel anlamlılı a ula amadı ımızı dü ünmekteyiz. Ancak yinede bu moleküllerin KAH'ı ve onun bir varyantı olarak dü ünülen KYA'ı taramak amacı ile günlük kullanıma girebilmesi için bugün için kullandı ımız ateroskleroz risk faktörlerinden ba ımsız prediktif bir gösterge olarak ve de maliyet/fayda açısından daha büyük gruplarda ara tırılması gerekti ini dü ünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalı ı, visfatin, leptin, koroner yava akım

## ABSTRACT

### VISFATIN AND LEPTIN LEVELS IN CORONARY SLOW FLUID

Phenomenon of Coronary Slow Fluid is that movement of opac substance to distal vascular area is slowly when coronary anraphy(CAG) made. It is not classified definitely because of its' clinical and laboratory peculiarities. Coronary Slow Fluid probably a component of the atherosclerosis like Syndrome X, Coronary Artery Ectasia and Coronary Artery Aneurism. Data that gained from experiment of humans and animals indicated that hiperleptinemia related with increased insidance of cardiovascular morbidity. On the other hand, relationship inter visfatin molecule and unstable lesions manifested in coronary artery diseased population. Currently, effect of visfatin and leptin on ethyopathogenesis of Coronary Slow Fluid can not be known. There is not any experiment about this matter. We aimed to comparison of plasma leptin and visfatin levels in CSF, coronary artery disease(CAD) and normal coronary artery(NCA) and research that value of leptin and visfatin amongst other classical risk factors that accepted in CAD.

Totally subjects 120 is interned to study that 40 subjects CSF, 40 subjects is CAD (Grup of CAD1 is totally 11 subjects that have %50 or more stenosis in their one coronary artery, Grup of CAD2 is totally 14 subjects that have %50 or more stenosis in their two coronary artery, , Grup of CAD3 is totally 15 subjects that have %50 or more stenosis in their three coronary artery) and 40 subjects is control group (Normal Coronary Artery: NCA) Serum visfatin and leptin levels was measured from serum that is obtined by centrifigation of blood and stored at -20 °C by ELISA method. The length, weight and body mass index (BMI) of patients were measured. Biochemical parameters including total cholesterol, LDL-C, HDL-C, ürea, creatinine and hs-CRP levels were measured by the auto-analyzer.

We examined serum visfatin and leptin levels in CSF (that considered a part of CAD) referred to many study that claimed serum visfatin and leptin levels increase in CAD. Serum visfatin and leptin levels is not meaningful both dual comparisonal statistical analyzes (included to CAD) and at every groups oneself inner analyzes. Meaninglessness of leptin and visfatin levels both in the none of five groups (included CAD) and dual comparisonal statistical analyzes and appeared elevated levels of leptin and visfatin in some subgroups (such as

DM, hiperlipidemia, 30<BMI) and statistical meaningfulness in this subgroups must be attributed to biochemical characteristics of this molecules.

In conclusion, in our opinion, meaningless of statistical analyzes [both every groups oneself analyzes and dual comparisonal statistical analyzes (included to CAD)] is due to homogeneity in five groups. Nevertheless, in our conviction, this molecules must be studied at larger groups for accepting routine usage and aim to scan CAD and CSF that accepted variant of CAD in perspective of cost/profit and an independent predictive indicator from risk factors that employed in CAD currently.

**Key Words:** Coronary artery disease, visfatin, leptin, coronary slow fluid

## Ç NDEK LER

<b>TE EKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>Ç NDEK LER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar L STES</b>	<b>x</b>
<b>EK LLER L STES</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR L STES</b>	<b>xii</b>
<b>1.G R</b>	<b>1</b>
1.1. Atheroskleroz	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar	3
1.1.3.1. Normal Arter Duvarı	3
1.1.3.2. Endotel Hücresi	3
1.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH)	3
1.1.3.4. Makrofajlar	4
1.1.3.5. Trombositler	4
1.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite	4
1.1.4. Aterogenezde Rol Alan Maddeler ve Aterogenezdeki Roller	4
1.1.4.1. Nitrik Oksit (NO)	4
1.1.4.2. Adezyon Molekülleri	5
1.1.4.3. Sitokinler	5
1.1.4.4. Büyüme Faktörleri	6
1.1.5. Aterogenezde Temel Basamaklar	7
1.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu	7
1.1.5.2. Dü ük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu	8
1.1.5.3. Köpük Hücre Olu umu	8
1.1.5.4. Lipid Çekirde inin Olu umu	9
1.1.5.5. Fibröz Kılıf Olu umu	9
1.1.5.6. mmün Mekanizmalar	10
1.1.5.7. Plak Vaskülarizasyonu	10

1.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)	10
1.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması	11
1.1.6.1. Klasik Sınıflama:	11
1.1.6.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması:	12
1.1.7. Ateroskleroz Risk Faktörleri	14
1.1.7.1. Lipoproteinler	14
1.1.7.3. Hipertansiyon	16
1.1.7.4. Diyabetes Mellitus (DM)	17
1.1.7.5. Aile Öyküsü	17
1.1.7.6. Cinsiyet	18
1.1.7.7. Yaş	18
1.1.8. Koroner Arter Hastalığının Tanısı	19
1.1.8.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı	20
1.1.8.2. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı	21
1.1.9. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları	22
1.2. Koroner Yavaş Akım	23
1.2.1. Tanım	23
1.2.2. Etiyopatogenez	23
1.2.3. Klinik ve Epidemiyoloji	25
1.2.4. Koroner Yavaş Akımın Anjiyografik Olarak Tespiti	25
1.2.5. Tedavi	26
1.3. Leptin	26
1.4. Visfatin	28
<b>2. MATERYAL METOD</b>	30
2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
2.2. Çalışma Alanı Tanımlama Kriterleri	31
2.3. Koroner anjiyografi	31
2.4. Koroner Yavaş Akım ve TIMI Frame Sayısı	31
<b>4. TARTIŞMA</b>	42
<b>5. KAYNAKLAR</b>	46
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	60

## TABLolar L STES

<b>Tablo 1.</b> Koroner arter hastalı ı risk faktörleri (NCEP ATP ı e göre)	15
<b>Tablo 2.</b> Koroner arter hastalı ı risk faktörleri (TKD'ye göre)	15
<b>Tablo 3.</b> Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)	16
<b>Tablo 4.</b> Aterosklerotik kalp hastalı ı risk faktörlerinin genel sınıflaması	19
<b>Tablo 5.</b> Aterosklerotik koroner arter hastalı ında farmakolojik tedavi yakla ımları	22
<b>Tablo 6.</b> Aterosklerotik koroner arter hastalı ında giri imsel tedavi yakla ımları	22
<b>Tablo 7.</b> Çalı maya alınan toplam yava koroner akım normal koroner akım ve koroner arter hastalı ı sayısı ve cinsiyet da ılımı	33
<b>Tablo 8.</b> DM ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı	34
<b>Tablo 9.</b> HT ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı	35
<b>Tablo 10.</b> Sigara ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı	36
<b>Tablo 11.</b> Hiperlipidemi ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki Ba lantı	37
<b>Tablo 12.</b> Soygeçmiş ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı	38
<b>Tablo 13.</b> EKG ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı	39
<b>Tablo 14.</b> Tüm gruplarda leptin düzeyleri ile visfatin düzeyleri, ya , cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içicili ği arasındaki korelasyon	41

## EK LER L STES

<b>ekil 1.</b> Aterosklerotik plak evreleri (AHA'ya göre) (34)	13
<b>ekil 2.</b> Leptin ve visfatinin di er bazı adipositokinlerle birlikte vücuttaki birtakım etkileri	29

## KISALTMALAR L STES

<b>ACBG</b>	: AortokoronerBy-PassGreftleme
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AMI</b>	: AkutMiyokardEnfarktüsü
<b>ATPIII</b>	: ÜçüncüEri kinTedaviPaneli
<b>bFGF</b>	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>BMI</b>	: Vücut Kitle ndexi
<b>DAB</b>	: Diastolik arter basıncı
<b>DKH</b>	: Düz Kas Hücresi
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EBCT</b>	: EmisyonKompüterizeTomografi
<b>ET</b>	: Endotelin
<b>FFR</b>	: Fraksiyone Akım Rezervi
<b>HB-EGF</b>	: HeparinBa layanEpidermalBüyümeFaktörü
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli protein
<b>hsCRP</b>	: High Sensitif C-Reaktif Protein
<b>ICAM-1</b>	: ntersellüler Adezyon Molekülü
<b>IDL</b>	: Orta Yo unlukta Lipoproteinler
<b>IVUS</b>	: ntravaskülerUltrasonografi
<b>KAG</b>	: Koroner Anjio Grafı
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KYA</b>	: Koroner yavaş akım
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli protein
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemotaktik Protein-1
<b>MCSF-1</b>	: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör-1
<b>mmLDL</b>	: Çok Az De ğerlendirilmiş LDL
<b>MMPs</b>	: Matriks Metalloproteinazları
<b>MPS</b>	: Miyocardial Perfüzyon Sintigrafisi
<b>NCEP</b>	: Amerikan Ulusal Kolesterol E ğitim Programı

<b>NKA</b>	: Normal Koroner Anatomi
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSR</b>	: Normal Sinüs Ritmi
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör inhibitör
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör inhibitör
<b>PBEF</b>	: pre-B hücresi coloni arttırıcı faktörü
<b>PCI</b>	: Girişimsel Perkütan Koroner Müdahale
<b>PDGF</b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>PECAM-1</b>	: Trombosit Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>PGE</b>	: Prostaglandin E
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin I2
<b>PPARs</b>	: PeroksizomProliferatörAktiveediciReseptörler
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SAB</b>	: Sistolik arter basıncı
<b>TGF-</b>	: Transforming Büyüme Faktörü-
<b>TIMI</b>	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
<b>TKD</b>	: Türk Kardiyoloji Derneği
<b>TNF-</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör-
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## 1.G R

Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalıdır. Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar fibrotik bir hastalıdır. Aterosklerozun temel özelliği kabarıklık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir apka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya akması ve burada birikmesi yağlı çizgilenmeye neden olur. inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollajen apkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bu plağın oluşmasını uyarırlar (1). Aterosklerotik damar hastalığı ya da aterosklerozun erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. "Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışması verilerine göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi KAH'a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok sayıda klinik analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, erken aterosklerotik hastalık aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğüdür (3-5). Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların %50'den fazlasında bu risk faktörlerinin bulunmadığı saptanmıştır (6).

Koroner yavaş akım (KYA) fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılar opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Etiyopatogenezinde vasomotor bozukluklar, oksijen- hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık, ve endotel disfonksiyonu suçlanmıştır. Ancak birçok spekülasyona rağmen, kapiller mikrosirkülasyon yetersizliğinden sorumlu tutulan etiyoloji, hala bir sorunu olarak güncellenmektedir. Bütün tecrübeli anjiyografi uzmanları, KYA çok iyi tanımlanmasına rağmen, bu hastalığın klinik önemi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Koroner yavaş akım akut koroner sendromlarla ilişkili (primer koroner yavaş akım) olarak geliştiği gibi anjiyoplasti sonrasında da

görülebilmektedir (sekonder yava akım) (7). Klinik ve laboratuvar özellikleri açısından homojen olmadıklarından dolayı kesin bir sınıfa sokulmaları güçtür. Ancak KYA'da sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi aterosklozun bir çe idi olma ihtimali kuvvetlidir.

Koroner arter hastalığı (KAH) leptin ve visfatin düzeyleri azalmaktadır. Güncel çalışmalar leptin ve visfatinin antiinflamatuvar yanıtta bozulma ve endotel disfonksiyonu yaparak KAH patogenezinde rol oynadığı iddia edilmiştir (8). Koroner yava akımında KAH'ın bir varyantı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca KYA etiopatogenezinde KAH ile benzer faktörler suçlanmaktadır. Ancak KYA'da visfatin ve leptinin etiopatogenezinde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı aterosklerotik oklüzif koroner arter hastalığı arter hastalığı koroner yava akım ve normal koroner anatomili olguların, plazma leptin ve visfatin düzeylerini karşılaştırarak aterosklerotik kalp hastalığı ve yava akımda gelişim ve etiopatogenezinde rol oynayıp oynamadığını irdelemektir.

## **1.1. Atheroskleroz**

### **1.1.1. Tanım**

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar/ fibroproliferatif yanıttır. Hastalık; Aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda da intrakranial arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (9).

### **1.1.2. 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 (10, 11).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibarıyla KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin olurlar (12). "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturdu

tahmin edilmektedir (13).

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan ya lı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldü ü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal geli me döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde ba ladı ı biliniyor. Bu nedenle, hastalı ın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için ya am boyu çaba harcanması gerekmektedir (14).

### **1.1.3. Aterogeneze Rol Alan Hücre ve Yapılar**

#### **1.1.3.1. Normal Arter Duvarı**

Normal arter duvarı üç tabakadan olu ur. En içteki, lümeni çevreleyen tabakaya ntima denir. Tek sıra biçimde dizilmi endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi (DKH) intimayı olu turur (15). ntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya Media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan olu an bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmi DKH'lardan olu ur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dı tabakaya ise Adventisya denir. Gev ek bir ba dokusu yapısındaki bu tabaka, buyuna dizilmi kollojen liflerden, vazavazorumlardan ve sinir uçlarından olu ur (13).

#### **1.1.3.2. Endotel Hücresi**

Endotel, arter duvarı ve kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır olu turan tek sıra dizilmi hücrelerden olu an bir tabakadır. Normal endotel, oldukça seçici geçirgen bir bariyer, nontrombojenik bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile ba dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Lipoproteinler, albüminden çok daha büyük olduklarından endotel bariyerini ancak transsitoz ile geçebilir. Bu mekanizma lipoprotein reseptöründen ba ımsızdır ve kan lipoprotein düzeyi ile ili kilidir (4).

#### **1.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH)**

Media tabakasındaki DKH'ların esas görevi arter tonüsünü sa lamaktır. Aterosklerotik pla ın geli imi sırasında mediadan intimaya göçen bu hücreler, lezyonun proliferatif sürecinde görev alır. Düz kas hücrelerinde 2 fenotip vardır. Kontraktıl Fenotip; media tabakasında yerle iktir, endotelin, katekolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere ve prostoglandin E (PGE), prostoglandin I2 (PGI2), nitrik oksit (NO), nöropeptidler, lökotrienler gibi vazodilatörlere yanıt verir. Trombosit

kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenlere kayıtsız kalır. Sentetik Fenotip; Kontraktıl fenotip uyarıldı ında olu ur. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan tiptir ve vazoaaktif maddelere yanıtıız kalırken PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif a amasında rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve ba dokusu elamanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücresi de, makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri ekinde depolayarak köpük hücreleri olu tururlar (4).

#### **1.1.3.4. Makrofajlar**

Dola ımdaki monositlerden tüeyen fagositik hücrelerdir. Okside dü ük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin uyarıcılı ı ile endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) monositleri intimaya çeker (16). Dokuya geçen monosit, monosit koloni stimüle edici faktör-1 (MCSF-1) etkisi ile makrofaja dönü ür. Makrofajlar bir kez lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini, DKH'lar, fibroblastlar ile monositlerin ço almalarını ve ba dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri asıl olu turan makrofajlardır (4).

#### **1.1.3.5. Trombositler**

Trombositler içerdikleri granüllerinde çok sayıda de i ik mitojenler ve sitokinler ta ırlar. Endotel hasarında oldu u gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyon ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. içerdikleri maddeler arasında en fazla dikkati çeken PDGF, ola anüstü güçlü bir mitojendir (17).

#### **1.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite**

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ t-lenfositlerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde ba ı ıklık sisteminin, hatta belki de otoimmünitenin rol oynayabilece i fikrini do urmaktadır. Yapılan bazı çalı malar, ba ı ıklık sistemini aktive eden temel antijenlerden birinin okside LDL olabilece ine ili kin kanıtlar ortaya koymu tur. B-lenfositlerin okside LDL'ye kar ı üretti i antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlı ı belirlenebilir (17).

### **1.1.4. Aterogeneze Rol Alan Maddeler ve Aterogeneze Rolleri**

#### **1.1.4.1. Nitrik Oksit (NO)**

Endotelial NO sentaz tarafından salgılanır ve bilinen en güçlü

vazodilatatördür. Endotel disfonksiyonunda asimetrik dimetilargininin yıkımının azalması ve düzeyinin artması, NO sentezini inhibe eder. Nitrik oksit sentezinin azalması ve karılında anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sonucu endotele baılı vazodilatasyon bozulur. Vazokonstriksiyon gelişir. Trombosit agregasyonu kolaylaşır. Prostaglandin I2 üretimini azalması, tromboplastin ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini artması da tromboza katkıda bulunur. Ayrıca NO, güçlü antiinflatuar etkisi ile aterosklerozun her aşamasında engelleyici rol oynar(17).

#### **1.1.4.2. Adezyon Molekülleri**

Normal endotel kaygan bir yüzeydir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir. Ancak endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuvar hücreler için yapışkan hale gelir. Bu durumdan 3 grup adezyon molekülü sorumludur. Selektinler (lökositlerde L-selektin, trombositlerde P-selektin, endotelde E-selektin), hücrelerin erken dönemde endotele zayıf bağlarla tutunmasında rol oynar. Daha sonra immünoglobülin yapısındaki adezyon molekülleri olan ve endotel üzerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) sayesinde lökositler endotele sıkıca tutunur. Bu moleküllerin ekspresyonunun artmasında transkripsiyon faktörlerinin rolü vardır. Lökositlerin üzerinde bulunan ve bu hücrelerin ICAM-1 ve VCAM-1'e bağlanmasını sağlayan adezyon molekülleri ise integrinlerdir (13).

#### **1.1.4.3. Sitokinler**

Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1, İnterlökin-4 ve tümör nekrotizan faktör-1 (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler, endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açarlar. Aterosklerozda bulunduğu gösterilen bir bağış sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositleri plaka bölgesine çeker. Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- $\gamma$ 'nın ise DKK1'in apoptozisine neden olarak plakanın komplike olmasında rol oynadığı inanılmaktadır. İnterlökin-1 ve TNF- $\alpha$  makrofajları aktive ederek matriks metalloproteinazlarının

(MMPs) salgılamalarını uyarırlar ki, bu maddenin akut koroner sendromların (AKS) oluşumundaki yeri bilinmektedir. Sitokinlerin bir başlıca önemide AKS'nin prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarımlarıdır (4,18).

#### **1.1.4.4. Büyüme Faktörleri**

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), trombositlerin granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerinde aynı zamanda kemotaktik etkide gösterir. DKH reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak deoksiribonükleik asit (DNA) yapımına neden olur. Bunun sonucu hücrelerin bölünüp çoğalmasındır. Bu etkilerinin yanında PDGF, DKH'ların pinositoz yapmasını, protein ve ribonükleik asit (RNA) sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Başlıca deyişle bu mitojen ile karşılaşan DKH'lar, hem proliferasyon olur hem de başlıca dokusu sentezini artırırlar (4).

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlardan hücre zarı hasarını oluşturan salgılanır ve gerek DKH'ların gerekse endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır (13).

Transforming Büyüme Faktörü- (TGF- $\beta$ ), endotel hücreleri, trombositler başlıca dokusu hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda DKH'ların sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca TGF- $\beta$ ; kollojen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi başlıca dokusu yapılarının sentezini uyararak bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır (13).

Heparin Bağlayan Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF), DKH'lar ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. DKH, için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir. Aterosklerozdaki rolü halen araştırılmaktadır (4).

Nükleer transkripsiyon faktörler, nükleer faktör B ve Peroksisom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs) aterogenezde önemli rolleri olduğunu artık bilinmektedir.

Nükleer faktör B (NF- $\kappa$ B), immun ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Normalde aktivasyonu NO varlığı ile inhibe edilir. NO'nun azaldığı koşullarda ise aktiflenerek MCP-1 ve

VCAM-1 gibi pek çok sitokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve MMPs'lerin gen ekspresyonlarını artırır (13).

Peroksisom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs), etkinle mesi sonucunda; endotel hücrelerinde NO sentaz enzimi ve adezyon molekülleri düzeylerinin, monositlerin makrofajlara dönüşüm hızlarının, makrofajlarda çöpçü reseptör sayıları ve apoptozisin ayrıca plaktaki çe itli sitokin düzeylerinin etkilendi i gösterilmiştir (13).

### **1.1.5. Aterogenezde Temel Basamaklar**

#### **1.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde bilinen ilk temel basama ı olu turur. Yapılan çalı malar, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat ba ka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç eri kinlerde, tip II diabetlilerin birinci derece akrabalarında ve tip I diabetiklerde endotel disfonksiyonu bulundu unu göstermiştir. Endotel disfonksiyonu varlı ının KAH'ı öngördü ü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi oldu u da bilinmektedir. Yukarıda sıralananların yanında, sigara içenlerde, ya lılarda, menapozdaki kadınlarda, hipertansiflerde, hiperhomosistinemisi bulunanlarda endotel fonksiyon bozuklu u saptanmıştır (13).

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle olu ur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini ba lıca u ekillerde gösterir (13,19).

a-Endotele ba ımlı vazodilatasyon bozulur.

b-Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon geli ir.

c-Aterotromboza kar ı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolayla ır.

d-Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.

e-Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'ya ba lanarak aktivitesini bozarlar.

f- nflamasyona e ilim artar.

### 1.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu

Endotel tabakasını geçerek intimaya yerleşen LDL molekülleri burada matriks yapılarına bağlanarak birikir. Bununla birlikte LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından yapılır. Bu amaçla LDL'nin yapısındaki apo B-100 de i medinden çok az de i tirilmi LDL (mmLDL) adı verilir (13). Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri u ekilde sıralanabilir (4,18,19).

a-Çöpçü reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve DKH'larca fagosite edilir.

b-Endotel hücreleri ve DKH'lara sitotoksik etki gösterir.

c-Dola ımdaki monositler için kemotaktiktir.

d-Endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve t-lenfositlerinin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır.

e-Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.

f-Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.

g- mmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

### 1.1.5.3. Köpük Hücre Oluşumu

Endotel hücrelerinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Daha sonra mmLDL makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar okside olur. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını de i tirir (20,21). Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınırlar. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri ekinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadı ından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- ve MMPs'ler gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar (22).

Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşur. Ama ço unlukla makrofajlarda fagositoz olur. Erken evredeki lezyonlarda lipid ço unlukla hücre içindedir. Ancak hücre dı ı aralıkta da elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (4, 18).

#### **1.1.5.4. Lipid Çekirdeinin Oluşumu**

Lezyon ilerledikçe hücre dışı da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolağımdaki 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 olduğunu gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolağımdaki monositlerinde sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu nedenle plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş lezyonlarda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerinde etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- $\alpha$ 'nın da rolü vardır (4, 18).

Bu sırada bir yandan DKH tarafından kollojen 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 (23). Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolmuş bölgelerdir. Bu anlamda lipid çekirdeinin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (13).

#### **1.1.5.5. Fibröz Kılıf Oluşumu**

Olgunlaşmış aterosklerotik plakta lipid çekirdeinin üstü fibröz bir bağlaqla örtülüdür. Fibröz bağlaqlık, çoğunlukla DKH'lar ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur (4, 18).

Lezyonun yaşı ilerledikçe DKH'ların sayıları da artar. Lezyonda kolojen sentezinden sorumlu oldukları için matris yapılarının ve fibröz bağlaqlığın oluşması DKH'ların işidir (23). Düz kas hücrelerinin mediadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (4,13,19).

Bu faktörler aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrotizan faktör- gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, DKH'ların ço alma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin ba dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF- , güçlü bir ba dokusu yapımı uyarıcısı olmasına kar ın, bu güne dek bulunan en güçlü DKH proliferasyon inhibitörüdür (13). Bugün artık fibröz ba lı ın dinamik bir yapı oldu u bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollojen yapımı sürerken, di er taraftan proteazlar tarafından sürekli ba dukusu yıkımı olmaktadır.

#### **1.1.5.6. mmün Mekanizmalar**

Plaktaki t-lenfositleri, DKH proliferasyonunu düzenler. T-lenfositlerinin salgıladı ı interferon- , DKH apoptozisine neden olarak pla ın komplike olmasına yol açar. B-lenfositler plakta bulunmamalarına ra men adventisyada bolca bulunurlar ve okside LDL'ye kar ı antikor üretirler (4, 18, 24).

#### **1.1.5.7. Plak Vaskülarizasyonu**

Normal medya damarsız bir yapıdır. Ancak plak kalınlıkla tıkkça, damar lümeninde ta ınmakta olan oksijenin difüzyon ile damar duvarını beslemesi olanaksızla tı ından, adventisyaya tabakasından lezyonun tabanına do ru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bunun plak büyümesine bir yanıt mı oldu u yoksa katkıda mı bulundu u henüz bilinmemektedir. Ancak bu damarlarda yo un biçimde adezyon molekülü sunumu oldu u gösterilmi tir (25). Olasılıkla da monositlerin bir kısmı bu yoldan lezyona gelir (4,18). Yeni bulgular plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ili ki oldu unu göstermektedir. Komplike olmu plakların damar yo unlu unun olmama lara göre çok daha fazla oldu u saptanmı tir (13).

#### **1.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)**

Vasküler remodeling damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bile enlerini kronik bir uyarıya kar ı yeniden organize edebilmesidir (26). İlk kez 1987'de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik pla a yanıt olarak damar duvarının dı arı do ru geni lemesi olarak tanımlanmı tir (27).

Son çalı malarda remodelingin iki yönlü oldu u gösterilmi tir (26). Aterosklerotik plak geli irken, damarın kendisi bu yeni olu uma geni leyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Bu biçimlenme damar açıklı ının korunmasında önemli bir mekanizmadır. ntravasküler ultrasonografi (IVUS) yöntemlerinin geli mesi

sonucunda bu daha da anlaşılır olmuştur, koroner anjiyografide, normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (28,29). Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz anlaşılabilir değildir. Son bulgular bu sürecin lezyona özgü olduğunu ve mekanik-hemodinamik etkilerin yanı sıra matriks metabolizmasındaki bozuklukların etkili olduğunu düşündürmektedir. Çok tutulan varsayımlardan birisi; MMPs'lerin, medya tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağlamıştır (29). Ayrıca IVUS'la yapılan çalışmalarda, damarın perikardal kesimlerinde, miyokarda bulunan kesimlere göre yeniden biçimlenmenin daha fazla olması; miyokardın mekanik destek sağlaması fikrini akla getirmektedir (30).

Literatürde damar çaplarındaki azalma veya artışı tanımlayan birçok terim kullanılmaktadır (31). Paradoksal küçülme, konstrüktif remodeling, negatif remodeling, iç remodeling ve yetersiz remodeling damarlardaki küçülmeyi ifade ederken; kompanzatuvar genişleme, dilatasyon, ekspansif, yeterli ve pozitif remodeling damar çapındaki artışı tanımlamaktadır (32).

### **1.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması**

#### **1.1.6.1. Klasik Sınıflama:**

a-Yaşlı çizgi, on yaşın altındaki bir çocukta bile rastlanabilen bu lezyonlar makroskopik olarak kan akımına paralel sarı çizgiler şeklinde görülür. Temel olarak intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan oluşur. Bu lezyonların bir kısmı aynı kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerinde uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b-Yaygın intima kalınlaşması, intimada, bağ dokusu içinde çok sayıda DKH'lardan oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elementleridir.

c-Fibröz plak, makroskopik olarak beyaz renkte ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktır. Eser lümen çapı kritik düzeyde daralmısa klinik bulgular ortaya çıkar. Intima matriksi içinde çok sayıda DKH, çeşitli miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve hücre dışı lipid birikiminden oluşur. Tipik olarak fibröz plak, çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz bağ ile örtülüdür. Bu lezyona kanama, tromboz ve/veya kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir (33).

### 1.1.6.2. Amerikan Kalp Birli i (AHA) Sınıflaması:

Amerikan Kalp Birli i ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla ele alarak 6 tipe ve 5 evreye ayırmıştır (34) ( ekil 1):

Evre 1: Genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I lezyon; En erken lezyondur. Yetenilerin %45'inde saptanabilir. Az miktarda lipid birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Tip II lezyon; Makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda T-lenfositleri, mast hücreleri ve lipid yüklü DKH'lar da bulunur. TipIIa lezyonlar, intimal kalınlıkla manın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. TipIIb lezyonlar ise ilerlemezler. Tip I ve II lezyonlarda hücre dışı lipid birikintisi, matriks ve intima yapısında değişiklik yoktur. Tip III lezyon; Klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II lezyondan ayıran en önemli özelli i hücre dışı lipid birikintilerinin olmasıdır. Bu birikintiler derinlere doğru uzanarak intimanın bütünlüğünü de bozarlar.

Evre 2: Semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plakı oluşmuştur. Tip IV ve tip Va lezyonları içerir. Bu lezyonlar komplike olmaya açıktır.

Tip IV lezyon; Özelli i, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı DKH, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır. Tip IV lezyonlara genellikle yeniden biçimlenmeye elik etti inden koroner anjiyografi ile saptanamaz, ancak IVUS, magnetik rezonans görüntüleme gibi tekniklerle görülebilirler. Tip Va lezyon; Temel özelli i lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz bağlık varlığıdır. Fibroz yapıya, DKH'nın salgıladığı bağ dokusu proteinleri neden olur. Damarlanma daha belirgindir. Lezyon bu amaçta yeniden biçimlenme ile kompanse edilemeyecek kadar büyük olduğundan, anjiyografi ile düzgün yüzeyli plaklar olarak görülebilir.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir.

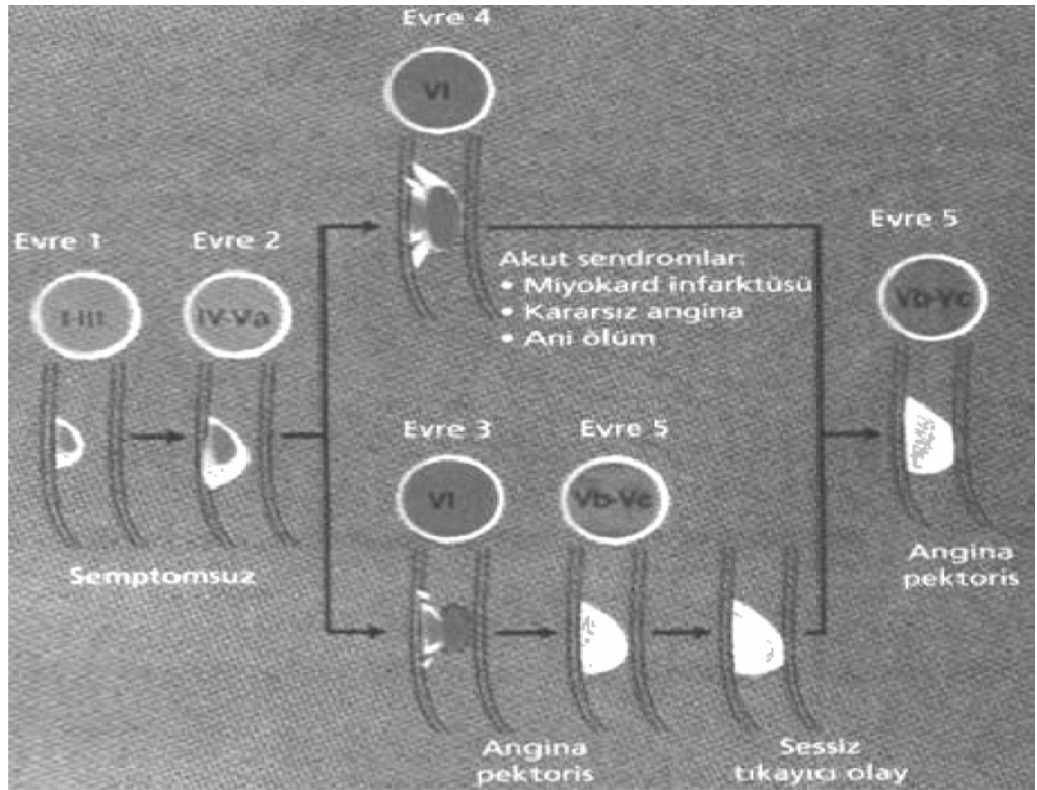
Tip VI lezyon; Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarları tıkarsa evre 4 lezyon oluşur. Tıkaçıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina

pektorise neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut komplike olmu tip VI lezyonlar vardır. Tip VI lezyonun, evre 3'teki lezyondan farkı duvardaki trombüsün büyüklü üdür. Bu lezyon trombüsü tıkaçıcıdır ve AKS'ye neden olur.

Evre 5: Tip Vb ve Vc lezyonlar bu evrede yer alırlar.

Tip Vb ve Vc lezyonlar; Evre 3 ve 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda pla ın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar olu ur. Damar lümeninde kritik düzeyde daralma olu turdukları için angina pektoris neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kolleteral dola ım olu tu ise klinik bulgu vermeden sessiz kalabilirler. Tip V lezyonların bu daha ileri evresinde lipid birikintileri medyaya kadar uzanarak DKH'nin dizili ini bozabilir. Adventisyada ise lenfositler, makrofajlar hatta köpük hücreleri bile görülebilir.



**ekil 1.** Aterosklerotik plak evreleri (AHA'ya göre) (34)

Bu sınıflamasına AHA, 2003 yılında iki tip daha eklemi tir (35):

Tip VII lezyon; Ellili ya lardan sonra plakların mineral içeri ini artmaya

ba ladı ı gösterilmi tir. Kalsiyumun ba ını çekt i mineraller, e er plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kaplıyorsa tip VII lezyon olarak adlandırılmı tir. Ayrıca bu lezyonların, birçok kez tekrarlayan hasar-onarım süreci nedeniyle, ba dokusu içeri i de çok artmı tir.

Tip VIII lezyon; Lipid çekirde in bulunmadı ı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz ba dokusu ile kalınlı tı ı lezyonlardır. Lezyon içinde yer yer kalsiyum kümeleri de gözlenir.

### **1.1.7. Ateroskleroz Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik ki ilerde KAH'ın önlenmesi (primer koruma), belirlenmi hastalı ı olan ki ilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (36).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalı mada ve çok de i kenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; ya , cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol dü üklü üdür (3-5).

Major risk faktörlerinden DM, olu turdu u kardiyovasküler riskin yüksekli i nedeni ile son kılavuzlarda KAH e de eri olarak tanımlanmaktadır [Amerikan Ulusal Kolesterol E itim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Eri kin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] (37). Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı ki ide varsa; tek tek olu turdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk olu tururlar (38). 2001'de yayınlanan NCEP ATP III (37) ve TKD'nin 2002 Koroner Kalp Hastalı ı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki (5) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmi tir.

#### **1.1.7.1. Lipoproteinler**

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile dü ük HDL kolesterol düzeyi KAH için ba ımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalı malar ve lipid dü ürücü çalı maların yanı sıra deneysel çalı malarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni oldu u do rulanmı tir. Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmemtedir. Total ve LDL kolesterol yüksekli i ile aterosklerotik olay görülme sıklı ı arasında güçlü bir ili ki vardır. Serum kolesterol düzeyleriyle KAH arasında tüm dünyada güçlü bir ili ki bulunmaktadır (5).

Ateroskleroz LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler (IDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intima girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma kapasitelerinin kısmen büyüklüklerine bağlı olması arter duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve kilomikronların aterojenik olmamasını açıklar. En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştıran koruyucu etki yapmaktadır. Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı tartışmalıdır. Küçük VLDL ve IDL'lere bağlı daha az iddetli hipertrigliseridemin aksine kilomikronlara ve büyük VLDL formlarına bağlı hipertrigliseridemi aterojenik değildir. Son bilgiler hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (9).

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserit ile birlikte bu iki değerin normal ve diğer dilim sınırları için NCEP ATP III sınıflaması Tablo 3'te özetlenmiştir (37).

**Tablo 1.** Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

1. Aile öyküsü
2. HDL kolesterol ( HDL <40 mg/dl )
3. LDL kolesterol ( LDL ≥ 130 mg/dl )
4. Yaş (erkeklerde ≥ 45, kadınlarda ≥ 55 )
5. Sigara içiyor olmak
6. Hipertansiyon (Kan basıncı ≥ 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 riskine de ek olarak değerlendirilir.

**Tablo 2.** Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)

1. Ailede öyküsü (1. derece akraba kadın için <65 yaş , erkek için <55 yaş )
2. HDL kolesterol <40 mg/dL
3. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥ 200mg/dL, LDL kolesterol ≥ 130mg/dL)
4. Yaş (Erkek ≥ 45 yaş , Kadın ≥ 55 yaş veya erken menapoz)
5. Sigara kullanımı
6. Diabetes Mellitus
7. Hipertansiyon ( Kan basıncı ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)

\*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

\*DM diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KAH varlığına ek olarak bir risk taşıdığından risk değerlendirilmesinde ayrı bir yeri vardır.

### 1.1.7.2. Sigara

Sigara ve tütün kullanımı gerek KAH ve gerekse di er aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır ve sigarayı bırakmak en önemli risk azaltıcı tedbirdir (39, 40).

Sigara içme, sigara içicili inin yo un ancak kolesterol düzeylerinin dü ük oldu u (<150mg /dL) toplumlarda oldu u gibi, tek ba ına KAH riskini artırmaz. Miyokard infarktüsü olu umunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, ilki koroner ateroskleroza te vik eder di eri MI'ı tetikler (40).

Sigara trombusün aracılık etti i olaylarda (MI) güçlü bir risk faktörü olmasına kar ın sadece aterosklerozun semptomlara yol açtı ı durumlarla (angina pektoris) ilgili de ildir. Anjiyografik olarak sigara yava plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde hızla tıkanmayla (tromboz) ili kilidir. Miyokard infarktüsünde tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az rezidüel duvar hastalı ı kalır (40).

Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ili kilidir. Sigara ile koroner tromboz arasındaki ba ıntı, alta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla MI riskinin hızla ve ciddi ekilde azalması sorumlu sürecin geriledi ini gösterir. Tüm bu bulgulardan dolayı sigaranın aterojen de ilde trombojen oldu u dü ünülmektedir (41).

**Tablo 3.** Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)

	Total Kolesterol mg/dL	LDL Kolesterol mg/dL	Trigliserit mg/dL
Optimal	<200	<100	<150
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdaki Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	240	160-189	200-500
Çok Yüksek	-	190	>500

### 1.1.7.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole ba ımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için ba ımsız bir risk faktörüdür. hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz olu umunda güçlü bir

ekilde etkileir. Orta ve ileri ya larda büyük arterlerin katılı ı arttı ı için sistolik arter basınç (SAB) yükselir ve diyastolik arter basınç (DAB) dü er, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalı masına göre KAH riskini öngörmeye nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür. Ya la birlikte arterlerin katılma sı ya lılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (9).

Hipertansif hastalarda KAH sıklı ı 5 kat daha fazladır (42). Günümüze dek 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalı maların gösterdi ine göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azaltı ımı göstermi tir (43).

#### **1.1.7.4. Diyabetes Mellitus (DM)**

Patogenetik olarak kolesterole ba ımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak ba ımsız olan bir di er risk faktörü Tip 2 DM'dir. Koroner arter hastalı ı olu umunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir ekilde etkileir. Total kolesterolü 150mg/dL'nin altında olan toplumlarda DM olan bireylerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler. Bununla beraber DM, KAH riskini kadınlarda 7 kat, erkeklerde 2-3 kat artırmaktadır (9).

Diyabetik hastalarda artımı kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelli i, muhtemelen, insülin rezistansı (IR) ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ili kilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldü ü ve yo unla tı ı ve böylece daha aterojenik olma e ilimi kazandı ı saptanmı tır. Diyabetik dislipideminin di er özellikleri dü ük HDL ve artımı TG kapsamına almaktadır (36).

Diyabetes mellitus, trombotik olayları artırarak ateroskleroza ba lı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (9).

#### **1.1.7.5. Aile Öyküsü**

Koroner kalp hastalı ı geli iminde en güçlü etmenlerden biri hereditedir. Aile öyküsü olan ki ilerde erken koroner kalp hastalı ı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmi tir. kız karde lerde yapılan

çalı malarda aterom plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterojenik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (44). Ailenin erken ya da koroner kalp hastalığı tespit edilen üyelerinde di er lipid ve nonlipid risk faktörlerinin bulunup bulunmaması, bu durumun risk faktörü olarak kabul edilmesini etkilemez (42).

#### **1.1.7.6. Cinsiyet**

Erkek cinsiyet birçok çalı mada ba lı ba ına bir risk olarak belirlemekte ve her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole ba ımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde de ilse ne erkekler ne de kadınlarda KAH geli memektedir (9).

#### **1.1.7.7. Ya**

Erkeklerde 45 ya ve üstünde, kadınlarda 55 ya ve üstünde olmak ço u çalı mada ateroskleroz geli imi için önemli bir risk olarak görülmektedir (36). Ya her ne kadar güçlü ve ba ımsız bir KAH risk faktörü olsa da ya ın KAH riskine ba ımsız katkısı kolesterole ba ımlıdır. Ortalama serum Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL oldu u toplumlarda aterosklerotik olaylar ya lılarda bile seyrekdir (9).

Ateroskerozu her hastada major risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığını gibi klasik risk faktörleri olan ki ilerinin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim, MI geçirmi hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Major risk faktörlerindeki bu yetersizlik nedeni ile minör risk faktörleri dedi imiz bazı durumlarında aterosklerozun patogeneze katkıda bulundu u dü ünülmektedir. Ancak minör risk faktörlerinin önemi major faktörler kadar kuvvetli kanıtlara dayandırılmamıştır. Asıl etkilerinin major faktörlere e ilim sa layarak oldu u sanılmaktadır. Minör risk faktörleri arasında; obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli ki ilik yapısı sayılabilir. Tüm bu sebepler dolayısı ile yeni risk faktörleri için aray lar sürmektedir (41).

Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörleri saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği,

infeksiyöz ajanlar (cytomegaloviruslar, chlamidya pnömonia, helicobakter pylori) gibi. Yeni risk faktörleri 2 sınıfa ayrılabilir; koagülasyon e ilimini arttıran faktörler (fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekli i, faktör VII, faktör VIII, Von Willebrand faktör yüksekli i) ve inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Cu, Fe, nterlökin-6, TNF- gibi). Bu yeni risk faktörleri ile ilgili çalı malar henüz yetersiz olmakla birlikte e er geni epidemiyolojik çalı malarda önemi kanıtlanırsa bunların da risk faktör modifikasyonu yapılırken göz önüne alınması gerekecektir (3,4,18,45-47).

Sonuç olarak, KAH ile ilgili olarak risk faktörlerinin üç gruba ayrılabilene dair fikir birli i vardır. Bunlar; sabit (modifiye edilemeyen) faktör grubu, temel (modifiye edilebilir) faktör grubu ve önemi tartı maya açık olan di er faktörler grubu olarak adlandırılır (14) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Aterosklerotik kalp hastalı ı risk faktörlerinin genel sınıflaması

Sabit Faktörler (modifiye edilemeyen)	Modifiye Edilebilen Faktörler	Di er Faktörler
Ya	Sigara kullanımı	Diyabet
Cinsiyet	Hipertansiyon	Obezite
Aile öyküsü	Hiperkolesterolemi	Homosistein, Lp(a)
Etnik grup	Sedanter yaşam tarzı	Sosyal sınıf
Vasküler hastalık		Psikososyal çevre
		A tipi ki ilik
		Eksojen östrojenler
		Alkol
		Di er hastalıklar
		Enfeksiyon

### 1.1.8. Koroner Arter Hastalı ının Tanısı

Koroner arter hastalıklarından korunma yöntemlerinin yanısıra do ru tanı ve tedavinin uygulanması da çok önemlidir. Giri imsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi olmakla beraber, koroner anjiyografi bizim için altın standart olmaya devam etmektedir (5).

### **1.1.8.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı**

Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; gerek KAH tanısı, gerekse prognoz ve revaskülarizasyon sonrası değerlendirme amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun hastalarda çok güvenli bir prosedürdür. Ortalama duyarlılık %70, özgüllük ise %80 dolayındadır (5).

Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompütarize tomografi; Talyum-201 yada teknesyum-99m i aretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompütarize tomografi kullanılarak miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi, gö üs a rısıyla gelen hastalarda KAH'ın saptanması ve kronik KAH olan yada yeni MI geçiren hastalarda risk değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekni i olarak ortaya çıkmı tır. lemin duyarlılı ı %98, özgüllü ü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir (48).

Stres ekokardiyografisi; istirahatte yapılan ekokardiyografi kalp bo luklarının geni li i, duvar hareket bozuklukları ve ejeksiyon fraksiyonunu (EF) saptayarak indirekt olarak KAH tanısına yardımcı olur. Ayrıca kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati gibi angina neden olabilecek di er durumların dı lanmasını sa lar Fizik egzersiz e li inde uygulanan stres ekokardiyografisi iskemi lokalizasyonunu da gösterme amacıyla kullanılabilir, ancak pratik de ildir. Dipiridamol, dobutamin, adozin gibi ajanlar farmakolojik stres amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde en çok tercih edilen ajan dobutamindir. Dobutamin stres ekokardiyografisi, KAH tanısı yanında miyokard canlılı ını gösterme amacıyla da kullanılmaktadır. Maliyeti MPS'e göre daha dü üktür. Stresle olu acak duvar hareket bozukluklarını belirleme görüntülerinin değerlendirilmesinde deneyim gerektirir. Ayrıca kullanılacak cihazların stres ekokardiyografisi için optimal özelliklere sahip olması da önemlidir (5).

Stres radyonüklid anjiyografi; teknisyumla i aretlenen eritrositler kullanılarak ventrikül fonksiyonlarını de erlendiren istirahat radyonüklid anjiyografi ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde en hassas tekniktir. Fizik egzersiz ve farmakolojik stres e li inde uygulanabilen stres radyonüklid anjiyografi de, stres ekokardiyografisi gibi, duvar hareket bozukluklarını ve EF de i ikliklerini göstererek KAH tanısını koydurabilir. Ancak bazı teknik kısıtlılıkları olup, tanıda yaygın olarak kullanılmamaktadır (5).

Elektron ı nı kompüterize tomografi; koroner arter duvarındaki kalsiyum, koroner ateroskleroz için duyarlı ve özgül bir belirteçtir. Semptomatik ya da asemptomatik hastalarda EBCT görüntüleme bilgisi kullanılarak, aterosklerotik olay riskini saptamak için koroner arter kalsiyum skoru geli tirilmi tir. Koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda koroner olay insidansının yüksek oldu u belirtilmi tir. Yaygın kullanımı için daha geni klinik deneyimlere ihtiyaç vardır (41).

Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme; kardiyovasküler morfoloji, fonksiyon, perfüzyon ve canlılı ı de erlendirmede çok de erli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Hatta koroner damarların görüntülenmesi bile mümkün olabilmektedir. Kardiyak MR, istirahatte bölgesel duvar hareketi, global sol ventrikül fonksiyonu, miyokardiyal perfüzyon, canlılık, metabolizma ve KAH hakkında çok de erli bilgiler vermektedir. Bazı çalı malarda duyarlılık %81, özgüllük %99 olarak gösterilmi tir ancak bu yöntem daha geni tecrübelerle ihtiyaç duymaktadır (41).

#### **1.1.8.2. Koroner Arter Hastalı nın Giri imsel Tanısı**

Koroner anjiyografi; Bir takım kısıtlılıklarına ra men günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Tıkayıcı KAH için kesin tanı konulmasında yararlı bir prosedürdür. Kabul edilebilir bir komplikasyon oranına sahiptir. Bu komplikasyonlar inme, akut MI, böbrek yetersizli i, allerjik reaksiyonlar, periferik damar yaralanmaları ve ölümdür. Koroner anjiyografi damarlardaki darlı n derecesi ve lokalizasyonunu göstermektedir. Ancak anjiyografik görüntülerin de erlendirilmesinde önemli ölçüde gözlemciler arası uyumsuzluk izlenmektedir (5).

Yüksek maliyetinden dolayı her gö üs a rılı hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle giri imsel olmayan testler dü ünülmelidir (5).

Koroner anjiyoskopi; Küçük fiberoptik endoskoplara kullanılarak koroner arter lümeni içerisinden direk olarak görsel inceleme yapma metodudur. Kan, distalde tuzlu su püskürten proksimal oklüzyon balonuyla görüntü alanından uzakla tırılır. Bu yöntem aterosklerotik plaklarla ilgili patofizyolojik bilgiler sa lamı tır ancak rutin kullanımda sabit bir yer elde edememi tir (41).

Intravasküler ultrasonografi (IVUS); Kateter uçlu iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan giri imsel bir i lemdir. Arter lümeni ve duvarını aynı anda

gösterir. üpheli bir lezyonun ve çevresinin çok açık olarak görüntülenmesini, koroner anjiografik olarak saptanamayan lokal hastalığın yada intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Tedavinin seçimini etkileyebilir. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir ilimdir. Daha çok çalı ma amaçlı kullanılmaktadır (14).

### **1.1.9. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları**

Koroner arter hastalığının tedavisinde medikal yaklaşım yanında girişimsel perkütan koroner müdahale (PCI) yöntemleri ve Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Tablo 5'te farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, Tablo 6'da da girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir (5).

**Tablo 5.** Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları

---

1-Aspirin
2-Nitratlar
3-Beta blokerler
4-Kalsiyum kanal blokerleri (Bazı hastalarda)
5- Anjiyotensin dönü türücü enzim (ACE) nhibitörleri
6-Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi (Lipid dü ürücü tedavi, HT ve DM kontrolü)

---

**Tablo 6.** Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları

---

1-Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTCA)
2- ntrakoroner stentler
3-Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi
4-Debulking Yöntemleri
a-)Direksiyonel Koroner Atherektomi
b-)Rotasyonel Koroner Atherektomi
c-)Excimer Laser Koroner Anjioplasti

---

Koroner arter hastalığında tedavinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırma yanında, MI ve MI'ya bağlı ölümleri önlemektir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bazı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir. Aterosklerotik risk faktörlerini ara tırma, de i tirilebilir risk faktörlerini de i tirmeye yönelik çabalar ve

prognozu etkileyecek ya am tarzı de i ikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür (42).

## **1.2. Koroner Yava Akım**

### **1.2.1.Tanım**

Koroner yava akım (KYA) fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyi inin yava olmasıdır. Etiyopatogenezinde vasomotor bozukluklar, oksijen- hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık, ve endotel disfonksiyonu suçlanmıştır. Ancak birçok spekülasyona rağmen, kapiller mikrosirkülasyon yetersizli inden sorumlu tutulan etiyoloji, hala bir soru i areti olarak güncelini korumaktadır. Bütün tecrübeli anjiyografi uzmanları, KYA çok iyi tanımlarına rağmen, bu hastalığın klinik önemi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Koroner yava akım akut koroner sendromlarla ilişkili (primer koroner yava akım) olarak geliştiği gibi anjiyoplasti sonrasında da görülebilmektedir (sekonder yava akım). Klinik ve laboratuvar özellikleri açısından homojen olmadıklarından dolayı kesin bir sınıfa sokulmaları güçtür. Ancak KYA'da sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi aterosklozun bir çeidi olma ihtimali kuvvetlidir (49).

Bu fenomen ile sıkça karışılmasına rağmen altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. Yava koroner akımı 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve ark. bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (50). Yava koroner akımı olan hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiş olmakla birlikte bunun desteklenmesi için mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin net bir şekilde ortaya konulması gerekmektedir (51,52).

### **1.2.2. Etiyopatogenez**

Tebbe ve ark. transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller resistans artmasına bağlılamışlardır (53). Ancak Van Lierde ve ark. YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi

saptamaları ve her hastada mikrosirkulasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (54). Mangieri ve ark. tespit ettikleri 20 YKA hastasından yaptıkları LV endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lumen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyel anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir (55). Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (56). Bu çalışmalar ile mikrosirkulasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, sonraları, YKA'nın yine, patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür (57). Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basıncı (Pressure-Wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (58,59). Bu bağlamda, YKA'sı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır (60-62). Yine, bu çalışmalarda, mikrosirkulasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında ve FFR değerleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı (63,64). Sonuçta, bu çalışmalar ile, YKA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler direnç artışına sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır. Bilindiği üzere koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otonüregülasyon çok önemlidir ve bu regülasyonun önemli araçları NO ve endotelindir (65-68). Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu dünceden yola çıkarak Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalması ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama

derecesi ile direkt ili kili oldu u bulunmu tur. Pekdemir ve ark. (70) ve Camsarı ve ark. (69) istirahatte ve gerek atrial “pacing” gerekse egzersiz ile olu turulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1(ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını dü ük bulmu lar ve endotel fonksiyonlarının bozuldu unu desteklemi lerdir (69-71). YKA’lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdi i gibi, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Miyokardiyal laktat olu umu ve O2 kullanımı gibi metabolik süreçler esnasında yapılan egzersiz EKG’si ve Talyum-201 ile yapılan MPS ile bu hastaların %30-80’inde skeminin varlı ı kanıtlanmı tır (59,63,70,71,73,74,75,76,80).

### **1.2.3. Klinik veEpidemiyoloji**

Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Koroner yava akım etyolojisi tam olarak henüz aydınlatılamamı tır.

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında oldu u gibi bu hastalar, efor anginası stabil olmayan anjina pektoris(USAP) Non-Q MI ve Q dalgalı MI ekinde presente olabilirler (49,53,58,62,69,70,72,73,75). Bazen de kateterizasyon i lemi esnasında refleks yollarla olu abilir (53). Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84’ünde 2 yıl içinde gö üs a rısı tekrarlar; ancak, bu hastalarda, QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına ra men kardiyak mortalitenin dü ük oldu u görülmü tür (49,76).

### **1.2.4. Koroner Yava Akımın Anjiyografik Olarak Tespiti**

Koroner arter alan de i im oranı ve koroner distensibilitesindeki azalma, koroner debide azalma ve ateroskleroz ile anlamlı olarak ili kilidir (74,75). Koroner kan akımı, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) frame sayısı ile de erlendirildi inde, yapılan kar ıla tırmalı çalı malarda aralarında ileri derecede anlamlı korelasyon gösterilmi ve koroner kan akımı "TIMI frame sayısı yöntemi" ile sayısal olarak ifade edilebilmi tir. Bu teknik sayesinde her türlü koroner dola ım bozuklu u sayısal olarak derecelendirilebilmektedir (78).

TIMI frame sayısı: Koroner kan akımının devamlı sayısal bir de i ken olarak daha objektif de erlendirilmesi amacıyla, sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ula ması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (TIMI frame count) olarak kabul edilir. Ölçüm sırasında koroner artere kontrast maddenin

girdi i frame, ilk frame olarak kabul edilir. Sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ula tı ı frame, son frame olarak kabul edilir. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplanır (78).

### 1.2.5 Tedavi

Oturmu bir tedavi protokolü yoktur. Kurto lu ve ark. (79), oral dipridamol tedavisinin etkili bir ekilde hastaların yakınmalarını azalttı ı ve anjiyografik düzelme sa ladı ını; Demirkol ve ark. (80), sonrasında, egzersiz MPS'de iskemik olarak de erlendirilen YKA'lı hastalara dipridamol ile MPS yapmı lar ve 17 ki inin hepsinde de perfüzyonun düzeldi ini göstermi lerdir. Vazodilatör özelli i olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil, anjiyografi esnasında, çi nemedden 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmi , oral kullanımında ise angina sıklı ını azaltarak hayat kalitesini arttırmı tır (56). Bu hastalarda rutin onaylanmı bir tedavi olmamasına ra men antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla Anjiotensin Dönü türücü Enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir.

### 1.3. Leptin

Leptin, obesite geni (ob) tarafından salgılanan,16-kilodalton a ırlı ında non-glikolize bir peptid hormondur. Ba lıca, anoreksik özelliklere sahip olup, hipotalamusa merkezi düzeyde etki ederek yiyecek alınımını azaltır ve enerji tüketimini artırır. Dola ımdaki düzeyi direk olarak adipoz doku kitlesi ile do ru ba lantılıdır. Leptin ilk bulunan adipositokindendir ve önemli ara tırmaların dikkatini hemen çekmi tir.ob geni tarafından kodlanan 167 amino-asitlik bir proteindir. Sitokin ailesine ait olup ,7q31.3 bölgesine lokalizedir (82-84). Leptinin mide duvarında ,plasentada ,ovaryumda,iskelet kası ve karaci erde exprese edildi i gösterilsede Adipositler(ya hücre) leptin expresyonunun yapıldı ı primer yerlerdir (85-87). Leptin beyin-barsak aksı arasındaki i tah kontrolünde(hipotalamustaki reseptörlere tokluk sinyalleri göndererek) rol oynar ( 87-89). Mutasyona u ramı ob genine sahip fareler(ob/ob mice) beyin-barsak aksındaki tokluk sinyalinin eksikli i ile ba lantılı olarak iddetli obeziteye yakalanırlar (82). Benzer ekilde leptin eksikli i bulunan eri kinlerde(oldukça nadir görülen bir genetik bozukluk sonucu) leptin ile tedavi edilebilen i tah artı ı ve obezite gözlenir.Bu vakaların fenotipi azalmı T-hücre yanıtı,hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ,hiperlipidemi,immün disfonksiyon ve nöro-endokrin anormallikleride kapsar (90,91). Plazma leptin

düzeyleri insanlarda birkaç ng/ml aralı ndadır (92). Leptin düzeyleri ya kitlesi ile yakın ba lantılıdır ve kilo kaybı ile dü ü gösterir (93). Adipositlerden leptin salınımını arttıran birkaç agonist gösterilmiştir. Bunlar TNF- $\alpha$  ve diğer pro-inflamatuar sitokinleri, insülin, glukoz ve östrojenleri kapsar. Anjiotensin II veya endotelin gibi vazoaaktif faktörler bu konu hala araştırılmasına rağmen muhtemelen leptin salınımına yol açabilir (94). Leptin reseptörleri birkaç farklı dokuda ifade edilirler. Bundan dolayı leptinin özellikle kardiovasküler ve immün sistem olmak üzere ara tırmacıların dikkatini yönlendirmesi gereken hayli fazla ve farklı görevleri vardır (82,95-100). Reseptörlerin birbirine eklenen farklı varyantları ifade edilen bölgeleri ve sinyal yollarını muhtemelen de i tirmektedir. Eklenen reseptörlerin insan ve farelerde farklı olduğunu belirtmek oldukça önemlidir. İnsanlarda leptin reseptörlerinin hemen her yerde bulunması ve leptinin çe itli organlardaki bu reseptörlere yaygın bir şekilde bağlanması onun büyüme, metabolik kontrol, immün regülasyon, insülin sensitivitesi regülasyonu ve üremeyide kapsayan birtakım hayati konularda rol oynadığını göstermektedir (101-105). Leptin geni ekspresyonu balıca yiyecek alımını, enerji durumu ve bazı hormonlar tarafından regüle edilir fakat aynı zamanda inflammatuar mediatörler tarafından da regüle edilir. Aslında; leptin günümüzde enerji homeostazı ve immün sistem arasında fonksiyonel bir bağlantı gibi düşünülmektedir (106). Hem insanlarda hem de ratlarda leptin düzeyleri BMI ile yakından koreledir ve leptin veya leptin reseptörlerinin genetik kodlamalarındaki eksiklik iddetli obezite ve diabeti provoke eder. Aslında, obez hastalarda, artan yağ kitlesinin sonucu olarak , leptin konsantrasyonları yüksek izlenmektedir ve yüksek leptin düzeylerinin bir leptin reseptörü sinyali engelleyicisi olan suppressor of cytokine signaling 3 düzeyinde artışa neden olarak leptin rezistansına neden olduğunu iddia edilmektedir (107).

Leptin içeren insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, hiperleptineminin kardiovasküler morbidite artan insidansına muhtemel katkısı olduğunu göstermiştir. İnsanlarda artan serum leptin konsantrasyonları, MI ve stroke ile geleneksel risk faktörleri ve obezitenin varlığından bağımsız bir şekilde insülin rezistansı, homeostazın bozulması, inflamasyon ve kadınlarda koroner arter kalsifikasyonunu artırarak pozitif yönde koreledir (108-110). Birçok çalışmada hipertansif hastalarda elevasyonu plazma leptin düzeylerini ve ikisi arasındaki

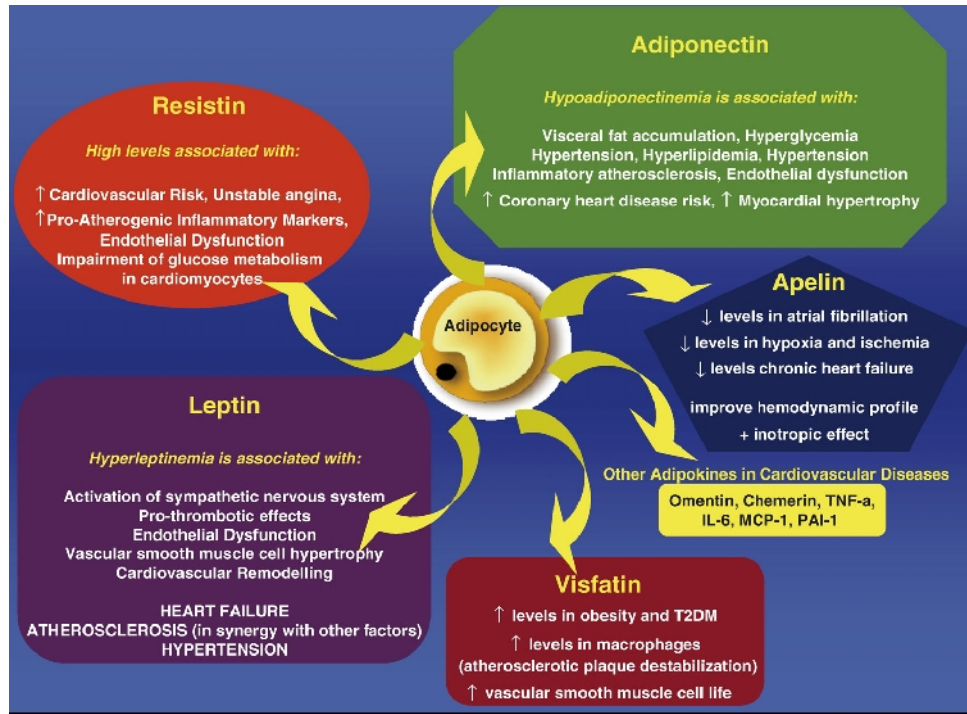
pozitif korelasyonu göstermiştir (111). Leptinin ateromatöz plakların gelişiminde diğer inflammatuar mediatörler ile birlikte sinerjistik olarak rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Leptin, soluble IL-6 reseptörü, high sensitif CRP ve soluble vasküler cell adhezyon molekülü-1 düzeylerinin, diabetik ve sigara içiciliği pozitif olan hastalarda koroner arter örneklerinde anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (110). In vitro leptin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve hipertrofini ve metalloproteinaz 2'nin üretimini stimüle eder, vasküler orjinli proliferatif ve profibrotik sitokinleri, makrofajlardan elde edilen proatherogenik lipoprotein lipaz sekresyonunu ve platelet agregasyonunu artırır (82), aynı zamanda insan koroner arter endotel hücrelerindeki CRP ekspresyonunu indükleyebilir (113). Üstelik, leptinin aortik endotel hücrelerinde mitokondrial süperoksit üretimini ve MCP-1 ekspresyonunu indüklediği böylece damar duvarına monosit/makrofaj toplanmasını artırarak atherosklerozun başlangıç safhasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (113). Ayrıca leptin uygulamasının, ratların plazma, aorta, renal medulla ve korteksinde antiatherogenik enzim olan paraoksonaz enziminin aktivitesini azalttığı da gösterilmiştir (81).

#### **1.4. Visfatin**

Visfatin tanımlanan yeni bir adipositokin olarak yakın zamanda keşfedildi. (Önceleri pre-B hücresi koloni arttırıcı faktörü;PBEF olarak bilinirdi.) İnsan ve farelerde başlıca visceral yağ doku tarafından üretilir ve insüline benzer etkilere sahiptir ve düzeyi obezite ile up-regüle edilir (115). Visfatin (Nicotinamide fosforibozil transferaz enzimi) Nicotinamide'den NAD biosentezindeki ilk adımı katalizler. Bu proteinin aynı zamanda B Hücre matürasyonunu indükleyip nötrofil apoptozun önleyen sitokin olarak veya insülin reseptörlerine bağlanıp onun gibi etki eden bir hormon olduğu da bildirilmiştir (116). Visfatin ekspresyonu obez hayvan modellerinde artar ve plazma konsantrasyonları abdominal obeziteye sahip ve tip 2 diabetes mellituslu insanlarda artar. Visfatin insülin reseptörlerine insülininden farklı bir bölgede bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını kısıtlayarak ve periferel dokularda glukoz kullanımını stimüle ederek hipoglisemik etkiyi artırır (117). Özellikle bu molekülü diabetes mellitusun potansiyel tedavisinde çok kullanılabilecek hale getirebilir. Bununla birlikte bazı çalışmalar bu sonuçları insanlarda doğrulamadılar (118). Üstelik visfatin hakkında yayınlanan bazı bilgilerin (örn; insülin mimetik

özelli i) do rulu u günümüzde tartı ma konusudur (120). Di er taraftan, ba ka yazarlar yüksek plazma visfatin düzeylerini tipI ve tip2 diabetes mellituslu hastalarda gözlemladiler (120). Visfatin plazma konsantrasyonları muhtemelen lipid metabolizması ve inflamatuvar yanıtla ba lantılıdır (121-122). İğnç bir ekilde, Visfatin aynı zamanda inflamatuvar hücrelerde elde edilir ve düzeyleri çe itli inflamatuvar hadiselerde artar (122). Visfatinin plak destabilizasyonunda (bu proteinin insan karotid ve koronerlerindeki unstable plaklardaki makrofajlardaki artımı expresyonu gözlemlendi inden) rol oynadı ı ve plazma visfatin düzeylerinin vasküler endotel fonksiyonları ile negatif korelasyon gösterdi i öne sürülmü tür (123,124). Ayrıca visfatinin IL-6 ve TNF- ( )'yı in vivo ve in vitro up-regüle edebildi i gösterilmi tir (125).

A a ıdaki ekilde leptin ve visfatinin vücuttaki birtakım etkileri di er bazı adipositokinlerle birlikte tematize edildi ( ekil 2).



**ekil 2.** Leptin ve visfatinin di er bazı adipositokinlerle birlikte vücuttaki birtakım etkileri

## 2. MATERYAL METOD

Çalı maya F.Ü Tıp Fakültesi kardiyoloji poliklini inde non invazif tanı yöntemlerinde yüksek riskli KAH tanısı konulup koroner anjiyografi endikasyonu alan ve F.Ü Tıp Fakültesi Kardiyoloji Klini i Katater Laboratuarında Haziran 2008 – Nisan 2009 tarihlerinde rutin koroner anjiyografiye girecek olgular prospektif olarak alındı. Olguların 40'ı normal koroner anatomi, bir koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 11 koroner arter hastası (KAH1) grubu, iki koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 14 koroner arter hastası (KAH2) grubu, üç koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 15 koroner arter hastası (KAH3) grubu olmak üzere toplam 40 ki ilik aterosklerotik kalp hastalı ı olgusu ve 40'ı da koroner yava akım tanısı olmak üzere toplam 120 olgu alındı. Çalı maya alınacak olan hastaların öyküleri alınıp, rutin fizik muayenelerinin yapıldı, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri ve vücut yüzey alanlarının hesaplandı. Hastaların tam kan sayımları. Rutin biyokimyasal tetkikleri, hsCRP, düzeyleri ve elektrokardiyografi kayıtları alındı.

Hastalardan sabah aç olarak 20 cc plazma alınarak daha sonra mmünoradiometrik assay kit ile leptin düzeylerinin 2cc plazma epondorflarda -20°C'de her hasta için 2 adet saklandı. EL SA Kit ile leptin düzeyleri firmanın katalo unda tavsiye edilen yöntemle toplu olarak çalı ıldı. Ayrıca plazma ile visfatin düzeyleri ise, di er 2 cc lik epondorflardaki enzim ba lantılı mmünoabsorbent Assay (EIA) kit ile firma katalo unda tavsiye edilen yöntemle toplu olarak çalı ıldı.

statistiki verilerin de erlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 12,00 paket programında yapıldı. Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Genel tanımlayıcı özellikler ortalama standart sapma (SD) olarak olguların plazma ve visfatin düzeyleri arasındaki farklılı ın anlamlılık ve korelâsyonları ise Mann-Whitney testi ile yapıldı. Parametrik olmayan verilerin kar ıla tırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ili kilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralı ında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde de erlendirildi.

### 2.1. Çalı maya Alınma Kriterleri

Yava akım timi frame sayım metoduna göre KYA tanısı konulan, en az bir

koroner arterin de %50 ve üzerinde darlı ı olan ve normal koroner anatomi tespit edilen ve çalı maya katılmayı kabul eden olgular alındı. Çalı maya ya ve cinsiyet olarak benzer olgular alındı.

### **2.2.Çalı madan Dı lanma Kriterleri**

Çalı maya alındı ı sırada akut koroner sendromlu ,obez (BMI≥30) ve daha önce revaskularizasyon (koroner by-pass ve perkutan transluminal koroner anjioplasti) uygulanmı , kronik böbrek yetmezli i, tiroid fonksiyon bozuklu u, kronik akci er hastalı ı, malign aritmi, ba dokusu hastalı ı, romatizmal kapak hastalı ı, kalp yetmezli i ve kardiomyopatisi olan hastalar çalı ma dı ı bırakıldı.

### **2.3. Koroner anjiyografi**

Koroner anjiyografi i lemi Philips ntegris Allura 9 C monoplane diagnostic kardiyovasküler, interventional procedures poly diagnost G. Stant digital imaging (2006, The Nederland B.V) koroner anjiyografi cihazı kullanılarak Judkınıs tekni i ile sol kalp kateterizasyonu ve sa ve sol koroner anjiyografileri yapıldı. Sol n oblik ve kraniyal, sa n oblik ve kaudal ve horizontal pozisyonlardan koroner anjiyografi kayıtları alındı. Koroner anjiyogram sırasında opak madde olarak iohexol 350 mgI/ml (Amersham Health, Co. Cork, rlanda) kullanıldı. lem sırasında her bir pozisyonda 6 ml opak madde koronerlere enjekte edildi.

### **2.4. Koroner Yava Akım ve TIMI Frame Sayısı**

Koroner kan akımının devamlı sayısal bir de i ken olarak daha objektif de erlendirilmesi amacıyla, sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ula ması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (TIMI frame count) olarak kabul edildi. Philips ntegris Allura 9 C software V SUB cabinet-CDM dijital görüntüleme sistemi zerinde TIMI frame sayısı hesaplandı. TIMI frame sayısı hesaplanırken ilk tanıdan 36–48 saat sonra yapılan ikinci koroner anjiyografi görüntüleri kullanıldı ve en az 3 pozisyonda hesaplanan ölçümlerin ortalaması dikkate alındı. lm sırasında koroner artere kontrast maddenin girdi i frame, ilk frame olarak kabul edildi. Sol n inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ula tı ı frame, son frame olarak kabul edildi. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplandı (126). En az iki tecrübeli anjiyografi uzmanı tarafından, anjiyografik de erlendirmeler yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalı maya anjiografik olarak; normal koroner anatomi tespit edilen 40 kontrol grubu (NKA) [ya ortalaması  $51,75\pm 1.527$  yıl; %57.5' i (n=23) erkek; %42.5' i kadın (n=17)], bir koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 11 koroner arter hastası (KAH1) grubu, [ya ortalaması  $62.72\pm 3.93$  yıl; %45'i (n=5) kadın; %55' i (n=6) erkek], iki koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 14 koroner arter hastası (KAH2) grubu [ya ortalaması  $62.71\pm 2.77$  yıl; %42'i (n=6) kadın; %58' i (n=8) erkek], üç koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 15 koroner arter hastası (KAH3) grubu [ya ortalaması  $59.0\pm 2.31$  yıl; %33'ü (n=5) kadın; %66'sı (n=10) erkek], ve belirtilen koroner yava akım kriterlerine uyan 40 koroner yava akım (KYA) grubu [ya ortalaması  $56.3\pm 1.95$  yıl; %45' i (n=18) kadın; %55' i (n=22) erkek] olmak üzere toplam 120 olgu alındı (Tablo 7).

Gruplar arasında; ya , cinsiyet, SAB, DAB, BMI, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Koroner arter hastalığına genetik yatkınlık KAH1, KAH2 ve KAH3 gruplarında, kontrol ve KYA grupları ile kıyaslandı ında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Yine kontrol ve KYA grupları arasında genetik yatkınlık istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0.05$ ). Klinikte EKG'sinde atrial fibrilasyonu olan hastaların NSR olanlara oranla daha yüksek ihtimalle koroner yava akım sahibi olduklarını gözlemledi imizden subgrup analizlerimize atrial fibrilasyonu olan olgularıda dahil ettik. Ancak KYA ile atrial fibrilasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ( $p>0.05$ ) (Tablo 8-13).

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan toplam yavaş koroner akım normal koroner akım ve koroner arter hastalığı sayısı ve cinsiyet dağılımı

		Grup					Total	
		Yavaş koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3		
Cinsiyet	Sayı	23	16	7	8	12	66	
	Beklenen Sayı	22.0	22.0	6.1	7.7	8.3	66.0	
	Erkek	% bütün cinsiyet ile birlikte	34.8%	24.2%	10.6%	12.1%	18.2%	100.0%
		% Grup içinde	57.5%	40.0%	63.6%	57.1%	80.0%	55.0%
		% Toplam	19.2%	13.3%	5.8%	6.7%	10.0%	55.0%
	Kadın	Sayı	17	24	4	6	3	54
		Beklenen Sayı	18.0	18.0	5.0	6.3	6.8	54.0
		% bütün cinsiyet ile birlikte	31.5%	44.4%	7.4%	11.1%	5.6%	100.0%
		% Grup içinde	42.5%	60.0%	36.4%	42.9%	20.0%	45.0%
		% Toplam	14.2%	20.0%	3.3%	5.0%	2.5%	45.0%
	Toplam	Sayı	40	40	11	14	15	120
		Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0
% bütün cinsiyet ile birlikte		33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
% Grup içinde		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

**Tablo 8.** DM ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı

		Grup					Total	
		Yavas koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3		
DM	Var	Sayı	11	15	3	4	5	38
		Beklenen Sayı	12.7	12.7	3.5	4.4	4.8	38.0
		% Bütün DM'liler içinde	28.9%	39.5%	7.9%	10.5%	13.2%	100.0%
		% Grup içinde	27.5%	37.5%	27.3%	28.6%	33.3%	31.7%
		% Toplam	9.2%	12.5%	2.5%	3.3%	4.2%	31.7%
	Yok	Sayı	29	25	8	10	10	82
		Beklenen Sayı	27.3	27.3	7.5	9.6	10.3	82.0
		% Bütün DM'liler içinde	35.4%	30.5%	9.8%	12.2%	12.2%	100.0%
		% Grup içinde	72.5%	62.5%	72.7%	71.4%	66.7%	68.3%
		% Toplam	24.2%	20.8%	6.7%	8.3%	8.3%	68.3%
		Total	Sayı	40	40	11	14	15
		Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0
	% Bütün DM'liler içinde	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
	% Grup içinde	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

**Ki-Kare Testi**

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki- Kare	1.129(a)	.890
Olasılık Oranı	1.123	.891
Lineer Ba lantı	.023	.879
Geçerli olgu sayısı	120	

**Tablo 9** HT ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı

		Grup					Total	
		Yavas koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3		
HT	Var	Sayı	15	17	7	6	8	53
		Beklenen Sayı	17.7	17.7	4.9	6.2	6.6	53.0
		% Bütün HT'liler içinde	28.3%	32.1%	13.2%	11.3%	15.1%	100.0%
		% Grup içinde	37.5%	42.5%	63.6%	42.9%	53.3%	44.2%
		% Toplam	12.5%	14.2%	5.8%	5.0%	6.7%	44.2%
		Sayı	25	23	4	8	7	67
	Yok	Beklenen Sayı	22.3	22.3	6.1	7.8	8.4	67.0
		% Bütün HT'liler içinde	37.3%	34.3%	6.0%	11.9%	10.4%	100.0%
		% Grup içinde	62.5%	57.5%	36.4%	57.1%	46.7%	55.8%
		% Toplam	20.8%	19.2%	3.3%	6.7%	5.8%	55.8%
		Sayı	40	40	11	14	15	120
		Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0
Total	% Bütün HT'liler içinde	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
	% Grup içinde	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

## Ki-Kare Testi

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki-Kare	2.978(a)	.562
Olasılık Oranı	2.975	.562
Lineer Ba lantı	1.307	.253
Geçerli olgu sayısı	120	

**Tablo 10.** Sigara ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı

		Grup					Total	
		Yavas koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3		
Sigara	Var	Sayı	10	9	3	6	7	35
		Beklenen Sayı	11.3	11.3	3.1	4.0	4.3	35.0
		% Bütün Sigara içenler içinde	28.5%	25.7%	8.5%	17.1%	20%	100.0%
		% Grup içinde	25%	22.5%	27.3%	42.9%	46.7%	28.3%
		% Toplam	8.3%	7.5%	2.5%	5.0%	5.8%	28.3%
		Sayı	30	31	8	8	8	85
	Yok	Beklenen Sayı	28.3	28.3	7.8	9.9	10.6	85.0
		% Bütün Sigara içenler içinde	35.3%	36.5%	9.4%	9.4%	9.4%	100.0%
		% Grup içinde	75.0%	77.5%	72.7%	57.1%	53.3%	70.8%
		% Toplam	25.0%	25.8%	6.7%	6.7%	6.7%	70.8%
		Sayı	40	40	11	14	15	120
		Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0
Total	% Bütün Sigara içenler içinde	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
	% Grup içinde	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

## Ki-Kare Testi

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki-Kare	7.160(a)	.519
Olasılık Oranı	7.073	.529
Lineer Ba lantı	2.136	.144
Geçerli olgu sayısı	120	

**Tablo 11.** Hiperlipidemi ile yavaş koroner akım normal akım ve KAH arasındaki bağılantı

		Grup					Total
		Yavaş koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3	
Hiperlipidemi	Sayı	19	20	7	8	9	63
	Beklenen Sayı	21.0	21.0	5.8	7.4	7.9	63.0
	%						
	Var hiperlipidemi içinde	30.2%	31.7%	11.1%	12.7%	14.3%	100.0%
	% Grup içinde	47.5%	50.0%	63.6%	57.1%	60.0%	52.5%
	% Toplam	15.8%	16.7%	5.8%	6.7%	7.5%	52.5%
	Sayı	21	20	4	6	6	57
	Beklenen Sayı	19.0	19.0	5.2	6.7	7.1	57.0
	%						
	Yok hiperlipidemi içinde	36.8%	35.1%	7.0%	10.5%	10.5%	100.0%
	% Grup içinde	52.5%	50.0%	36.4%	42.9%	40.0%	47.5%
	% Toplam	17.5%	16.7%	3.3%	5.0%	5.0%	47.5%
Sayı	40	40	11	14	15	120	
Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0	
%							
Total hiperlipidemi içinde	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
% Grup içinde	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

#### Ki-Kare Testi

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki-Kare	1.508(a)	.825
Olasılık Oranı	1.519	.823
Lineer Bağılantı	1.099	.295
Geçerli olgu sayısı	120	

**Tablo 12.** Soygeçmiş ile yava koroner akım normal akım ve KAH arasındaki ba lantı

		Grup					Total		
		Yavas koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3			
soygeçmiş	Var	Sayı	13	21	6	4	10	54	
		Beklenen Sayı	18.0	18.0	5.0	6.3	6.8	54.0	
		%soygeçmiş içinde	24.1%	38.9%	11.1%	7.4%	18.5%	100.0%	
		% Grup içinde	32.5%	52.5%	54.5%	28.6%	66.7%	45.0%	
		% Toplam	10.8%	17.5%	5.0%	3.3%	8.3%	45.0%	
		Yok	Sayı	27	19	5	10	5	66
		Beklenen Sayı	22.0	22.0	6.1	7.7	8.3	66.0	
		%soygeçmiş içinde	40.9%	28.8%	7.6%	15.2%	7.6%	100.0%	
		% Grup içinde	67.5%	47.5%	45.5%	71.4%	33.3%	55.0%	
		% Toplam	22.5%	15.8%	4.2%	8.3%	4.2%	55.0%	
Total		Sayı	40	40	11	14	15	120	
		Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0	
		%soygeçmiş içinde	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
		% Grup içinde	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
		% Toplam	33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

#### Ki-Kare Testi

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki-Kare	8.211(a)	.084
Olasılık Oranı	8.350	.080
Lineer Ba lantı	2.225	.136
Geçerli olgu sayısı	120	

**Tablo 13.** EKG ile yavaş koroner akım normal akım ve KAH arasındaki bağılantı

		Grup					Total		
		Yavaş koroner akım	Normal koroner akım	KAH-1	KAH-2	KAH-3			
EKG	AF	Sayı	6	4	0	0	1	11	
		Beklenen Sayı	3.7	3.7	1.0	1.3	1.4	11.0	
		% EKG içinde	54.5%	36.4%	.0%	.0%	9.1%	100.0%	
		% Grup içinde	15.0%	10.0%	.0%	.0%	6.7%	9.2%	
		% Toplam	5.0%	3.3%	.0%	.0%	.8%	9.2%	
	NSR		Sayı	34	36	11	14	14	109
			Beklenen Sayı	36.3	36.3	10.0	12.7	13.6	109.0
			% EKG içinde	31.2%	33.0%	10.1%	12.8%	12.8%	100.0%
			% Grup içinde	85.0%	90.0%	100.0%	100.0%	93.3%	90.8%
			% Toplam	28.3%	30.0%	9.2%	11.7%	11.7%	90.8%
		Total		Sayı	40	40	11	14	15
			Beklenen Sayı	40.0	40.0	11.0	14.0	15.0	120.0
	% EKG içinde		33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	
	% Grup içinde		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% Toplam		33.3%	33.3%	9.2%	11.7%	12.5%	100.0%	

**Ki-Kare Testi**

	X <sup>2</sup>	p
Pearson Ki-Kare	4.304	.366
Olasılık Oranı	6.359	.174
Lineer Bağılantı	2.608	.106
Geçerli olgu sayısı	120	

Gruplar, laboratuvar verilerine göre istatistiki olarak benzerdi ( $p>0.05$ ) . KYA ve kontrol grupları arasında; lökosit ve CRP bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak CRP düzeylerinin KAH1, KAH2, KAH3 gruplarında KYA ve kontrol gruplarına nazaran yüksek oldu u gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Leptin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ( $p>0.05$ ). Aynı ekilde visfatin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ( $p>0.05$ )

Tüm gruplarda leptin düzeylerinin, hiperlipidemi öyküsü LDL, TK, Trigliserid düzeyleri, CRP ile pozitif korele oldu u, BMI arttıkça belirgin ekilde arttı ve istatistiksel olarak anlamlı oldu u gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Yine tüm gruplarda leptin düzeyleri ile visfatin düzeyleri, ya , cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içicili i arasındaki korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

Tüm gruplar arasında visfatin düzeylerinin, yüksek CRP düzeyleri, diabetes mellituslu ve hiperglisemik olgularda yüksek oldu u ve bu pozitif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı oldu u gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Yine tüm gruplarda visfatin düzeyleri ile leptin düzeyleri, ya , cinsiyet, hipertansiyon, , sigara içicili i arasındaki korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14** Tüm gruplarda leptin düzeyleri ile visfatin düzeyleri, ya , cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içicili i arasındaki korelasyon

		Yas	Leptin	Visfatin	BMI	CRP	LDL	TRG	TK	Glukoz
Yas	Pearson Korelasyon	1	-.142	-.099	-.126	-.039	-.012	-.095	.014	-.043
	Anlamli (2-Aralı ında)	.	.123	.283	.171	.750	.895	.311	.880	.643
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120
Leptin	Pearson Korelasyon	-	1	.039	.318(**)	.269(*)	.229(*)	.326(**)	.128	.032
	Anlamli (2-Aralı ında)	.142	.	.669	.000	.024	.012	.000	.167	.729
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120
Visfatin	Pearson Korelasyon	-	.039	1	.032	.227	.175	.111	.147	.219(*)
	Anlamli (2-Aralı ında)	.099	.283	.	.731	.005	.046	.023	.115	.016
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120
BMI	Pearson Korelasyon	-	.318(**)	.032	1	.196	.130	.183(*)	.074	.013
	Anlamli (2-Aralı ında))	.126	.171	.000	.731	.	.104	.158	.048	.425
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120
CRP	Pearson Korelasyon	-	.269(*)	.227	.196	1	.241(*)	.188	.186	.303(*)
	Anlamli (2-Aralı ında)	.039	.750	.024	.005	.104	.	.045	.120	.123
	Sayı	70	70	70	70	70	70	70	70	70
LDL	Pearson Korelasyon	-	.229(*)	.175	.130	.241(*)	1	.527(**)	.411(**)	.259(**)
	Anlamli (2-Aralı ında)	.012	.895	.012	.046	.158	.045	.	.000	.000
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120
TRG	Pearson Korelasyon	-	.326(**)	.111	.183(*)	.188	.527(**)	1	.224(*)	.095
	Anlamli (2-Aralı ında)	.095	.311	.000	.023	.048	.120	.000	.	.015
	Sayı	117	117	117	117	70	117	117	117	117
TK	Pearson Korelasyon	.014	.128	.147	.074	.186	.411(**)	.224(*)	1	.120
	Anlamli (2-Aralı ında)	.880	.167	.115	.425	.123	.000	.015	.	.197
	Sayı	117	117	117	117	70	117	117	117	117
Glukoz	Pearson Korelasyon	-	.032	.219(*)	.013	.303(*)	.259(**)	.095	.120	1
	Anlamli (2-Aralı ında)	.043	.643	.729	.016	.890	.011	.004	.309	.197
	Sayı	120	120	120	120	70	120	117	117	120

\*\* Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-aralı ında).

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-aralı ında)

\*\* Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-aralı ında)

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-aralı ında)

#### 4. TARTI MA

Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalı ıdır. Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar fibrotik bir hastalı ıdır. Aterosklerozun temel özelli i kabarık, fibrin ve ya dan olu an fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden olu an fibröz bir apka ile çevrili olan bir lipid çekirde i içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya akı ı ve burada birikmesi ya lı çizgilenmeye neden olur. nflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen apkası içeren ve fibrin ve ya dan olu an bu pla ın olu masını uyarırlar (1).

Koroner arter hastalı ının temel etyolojik nedeni ateroskleroz, büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelyal disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize bir patolojidir (127,128). nflamasyonun aterosklerotik hastalı ın ba langıç ve progresyonunda önemli rol aldı ı bilinmesine ra men, ateroskleroza ba latan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücresele olaylar tümüyle açıklanamı ı de ildir (129-131).

KYA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artı a sebep olan aterosklerotik bir süreç oldu unu gösteren birçok çalı ma yayınlanmı ır (59-64).

İlk kez 1972'de tanımlanan KYA, önceleri, gö üs a rıısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi üçlüsü ile tanı alan Kardiyak Sendrom X içinde de erlendirilmekteydi. Her iki durumda da ET (Endotelin) düzeyi yüksekli i ve NO (Nitrik oksit) konsantrasyonu dü üklü ünün saptanması ve son zamanlarda yapılan intrakoroner basınç ölçümleri ile mikrovasküler dirençte artı saptanması aralarındaki ili kiyi do rular nitelikte bulgular vermekteydi. Visüalize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle YKA'lı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir, olayın suçlusulu olarak mikrovasküler direnç artı ı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekni inin geli tirilmesi ile, bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadı ı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz de i iklikler ve kalsifikasyonların oldu u gözlenmi tir. Bu bulguların neticesinde, YKA'yı KAH alt tipi olarak görmek daha do ru olacaktır. Aterosklerozun erken evrelerinde ilerleyici de i iklikler damar duvar içinde gerçekte mektedir. Damar duvarında olu an depositlerin lümene do ru de ilde dı a do ru itilmeye sebep olması

pozitif yeniden ekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Bundan yol çıkararak, KYA'deki durum erken safhada saptanmış KAH ekinde dü ünülebilir. Ancak mikrovasküler yapının damar direncini artıracak ekle gelmesini tam olarak açıklayamamaktadır.

Leptin içeren insan ve hayvan çalı malarından elde edilen veriler ,hiperleptineminin kardiovasküler morbidite artan insidansına muhtemel katkısı oldu unu göstermiştir. İnsanlarda artan serum leptin konsantrasyonları, insülin rezistansı, hemostazın bozulması , inflamasyon ve kadınlarda koroner arter kalsifikasyonunu arttırarak, MI ve stroke ile geleneksel risk faktörleri ve obezitenin varlığı ndan ba ımsız olarak pozitif yönde koreledir (108-110). Birçok çalı ma hipertansif hastalarda eleve olmu plazma leptin düzeylerini ve ikisi arasındaki pozitif korelasyonu göstermiştir (111). Leptinin ateromatöz plakların geli iminde di er inflamatuvar mediatörler ile birlikte sinerjistik olarak rol oynayabilece i iddia edilmiştir. Leptin,soluble IL-6 reseptörü, high sensitif CRP ve soluble vasküler cell adhezyon molekülü-1 düzeylerinin, diabetik ve sigara içicili i pozitif olan hastalarda koroner arter örneklerinde anlamlı ölçüde daha yüksek oldu u gösterilmiştir (112). In vitro leptin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve hipertrofini ve metalloproteinaz 2nin üretimini stimüle eder, vasküler orjinli proliferatif ve profibrotik sitokinleri ,makrofajlardan ele edilen proatherogenik lipoprotein lipaz sekresyonunu ve platelet agregasyonunu arttırır (81), aynı zamanda insan koroner arter endotel hücrelerindeki CRP ekspresyonunu indükleyebilir (113). Üstelik, leptinin aortik endotel hücrelerinde mitokondrial süperoksid üretimini ve MCP-1 ekspresyonunu indükledi i böylece damar duvarına monosit/makrofaj toplanmasını ba latarak atherosklerozun ba langıç safhasında önemli bir rol oynadı ı gösterilmiştir (114). Ayrıca leptin uygulananın, ratların plazma, aorta, renal medulla ve korteksinde antiatherogenik enzim olan paraoxonaz enziminin aktivitesini azalttı ı da gösterilmiştir (81).

Yeni ke fedilmiş bir adipositokin olan visfatinin bazı ara tırmacılar tarafından tipI ve tip2 diabetes mellituslu hastalarda yüksek plazma düzeylerine eri ti i gözlemlenmiştir (120). Visfatin plazma konsantrasyonları muhtemelen lipid metabolizması ve inflamatuvar yanıt ilede ba lantılıdır (121,122). İginci bir ekinde, Visfatin aynı zamanda inflamatuvar hücrelerde elde edilir ve düzeyleri çe itli

inflamatuar hadiselerde artar (122). Visfatinin plak destabilizasyonunda (bu proteinin insan karotid ve koronerlerindeki unstable plaklardaki makrofajlardaki artmış ekspresyonu gözlemlendiğinden) rol oynadığı ve plazma visfatin düzeylerinin vasküler endotel fonksiyonları ile negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (123,124). Ayrıca visfatinin IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı in vivo ve in vitro up-regüle edebildiği gösterilmiştir (125).

Yaptığımız tez çalışmasında plazma visfatin ve leptin düzeyleri KYA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunamadı. Yine aynı şekilde KAH1, KAH2 ve KAH3 gruplarında da plazma visfatin ve leptin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunamadı. Mann-Whitney testi ile yapılan gruplar arası ikili analizlerde de plazma visfatin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Ancak yaptığımız bu çalışmada daha önce yayınlanan birçok yayında da tüm nitelikte tüm gruplarda leptin düzeylerinin, hiperlipidemi öyküsü LDL, TK, Trigliserid düzeyleri, CRP ile pozitif korele olduğu, BMI arttıkça belirgin şekilde arttığı ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Yine aynı şekilde daha önce yayınlanan yayınları da tüm nitelikte tüm gruplar arasında visfatin düzeylerinin, yüksek CRP düzeyleri, diabetes mellituslu ve hiperglisemik olgularda yüksek olduğu ve bu pozitif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; koroner yavaş akım etiyopatogenezinde KAH ile benzer etiyopatogenetik faktörlerin rol oynadığı görüşü bütün kardioloji camiasında kabul görmektedir. Biz yaptığımız bu tez çalışmasında koroner arter hastalığında leptin ve visfatin düzeylerinin arttığı öne süren birçok çalışmayı referans alarak aterosklerozun bir varyantı olduğu düşünüldüğü KYA'da serum leptin ve visfatin düzeylerini inceledik. Başka bir grupta incelediğimiz serum leptin ve visfatin düzeylerini gerek grupların kendi içinde gerekse, grupların ikili (karşılaştırmalı) istatistiksel analizlerinde (Koroner arter hastalığı dahil) anlamlı bulamadık. Leptin düzeylerinin gruplardan bağımsız olarak hiperlipidemi öyküsü olan LDL, TK, Trigliserid ve CRP düzeyleri yüksek seyreden ayrıca BMI'sı yüksek hastalarda yüksek gözlenmesi; visfatin düzeylerinin yine gruplardan bağımsız olarak diabetes mellituslu, hiperglisemik ve CRP düzeyleri yüksek olgularda yüksek gözlenmesi,

KAH'ın majör risk faktörleri olan DM, hiperlipidemi yine risk faktörleri arasında azımsanmayacak bir yere sahip olan inflamatuvar süreç ve BMI yüksekliği ile paralellik göstermesi leptin ve visfatin moleküllerinin aterosklerozda etkin rol oynayabileceği sorusunu canlı tutmaktadır. Öte yandan yaptığımız tez çalışmasında bu moleküllerin KAH grubu dahil hiçbir grupta anlamlı bulunamaması ve gruplardan bağımsız olarak bahsi geçen subgruplarda istatistiksel anlamlılığa ulaşması leptin ve visfatin moleküllerinin biyokimyasal özelliklerine atfedilmelidir. Ayrıca bu moleküllerin ateroskleroz oluşumunda neden olarak gösterilmesinden ziyade DM, hiperlipidemi (ateroskleroz görülme ihtimali yüksek olgularda) gibi durumlarda serum düzeyi yüksekliği olarak anlaşılanmalıdır. Biz bahsi geçen subgrupların birbirinden farklı gruptaki homojen dağılımından ötürü gerek grupların kendi içinde ve gerekse grupların kendi aralarındaki ikili mukayeselerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığımızı düşünmekteyiz. Ancak yine de bu moleküllerin KAH'ı ve onun bir varyantı olarak düşünülen KYA'ı taramak için günlük kullanıma girebilmesi için bugün için kullandığımız ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız maliyet/fayda açısından daha büyük gruplarda araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmanın sınırlılıkları olarak; öncelikle anlamlı darlığına elverişli olmadığı KYA'ın, nadir görülen bir KAH patolojisi olması ve etyolojisinin de heterojen karakter göstermesi nedeni ile bu grupta homojen bir grup oluşturulmasını zorla tırılmaktadır. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı bulunan olgularda yapılan VUS ve otopsi çalışmaları da gösterdiği gibi damar lümeninde geniş bir alanda aterosklerotik plak olmasına rağmen lümen normal gözükebilir. Bu nedenle hastaların teşhisinde IVUS yapılamaması olması da çalışmanın diğer sınırlılıkları olarak değerlendirildi.

## 5. KAYNAKLAR

1. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji Dersleri AN, Görün K (çevirenler). FORMMAT İstanbul 2003; 1: 1.
2. Tanalp AC. Elektif Perkutan Koroner Girişim Sonrası Troponin-I Pozitifliğinin Prediktörleri ve Uzun Dönemde Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Koşuyolu Kalp Eritim ve Arter Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2004.
3. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002: 2-22.
4. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Kültürsay H (editor). Koroner Kalp Hastalılarının Primer ve Sekonder Korunması 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001: 31-66.
5. Koroner Arter Hastalılarının Yaklaşımı ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
6. Eryılmaz Y, Feyzioğlu H, Başal U. Hiperlipidemi ve koroner arter hastalıkları arasındaki ilişki. XXII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 2006: 25.
7. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
8. Oreste Gualillo, Jose Ramon Gonzalez-Juanatey, Francisca Lago . The Emerging Role of Adipokines as mediators of cardiovascular function and clinical Perspectives .*Trends Cardiovascular Medicine* 2007; 17: 275-281.
9. 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, 2002: 1065-1093.
10. Strong JP. Atherosclerotic lesions: Natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992; 116:1268-1275.
11. 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.

12. TEKHARF. Türk Eri kinlerinde Kalp Sa lı ı, Risk Profili ve Kalp Hastalı ı. Onat A (Editör). stanbul: Ohan Matb Ltd ti, 2000.
13. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 1-9.
14. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, stanbul: AND, 2003.
15. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. Circulation 1992; 85: 391-405.
16. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. BHI 1993; 69: 19-29.
17. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. 9. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1998: 1139-1159.
18. Öngen Z. Aterotrombozun Fیزیopatolojisi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Klini e Aterotromboz 2004; 4: 186-191.
19. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalı ı Primer ve Sekonder Korunma. stanbul: Argos Yayınları, 2001: 31-61.
20. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 1997; 95: 1062-1071.
21. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF (editor). Atlas of atherosclerosis. 2. Baskı. Philadelphia: Current Medicine, 2000: 91-109.
22. 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. BHI 1993; 69: 377-381.
23. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. BHI 1993; 69: 30-37.

24. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
25. O'Brein KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672-682.
26. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (editors). *Hurst's The Heart*. 10. baskı. USA: McGraw- Hill Companies, 2002: 1095-1108.
27. 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.
28. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.
29. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89: 2570-2577.
30. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003; 24: 329-336.
31. Ward MJ, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Clinichal implications of arterial remodeling. *Circulation* 2000; 102: 1186-1191.
32. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjr C, Heagarty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28: 505-506.
33. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E (editor). *Heart Disease*. 5. Baskı. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1105-1125.

34. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-1531.
35. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V (editörler). *Klinik Kardiyoloji*.1.Baskı,Ankara. MN Medikal & Nobel, 2004: 1-20.
36. Abononu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Ç Hastalıkları Kliniği, 2005.
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. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 1876-1887.
39. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325, 348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112: 825-836.
40. Lacroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 1991; 324: 1619-1625.
41. Öztürk Ü. Atherosklerotik Okluzif Koroner Hastalarında ve Koroner Arter Ektazisi Olan Hastalarda Serum Adinopektin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ : Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2007.

42. Tırıklı A. İmmünoşüpresif İlaç Olan Micophenolatemofetil'in Stent Sonrası Gelişimsel Minimal Hiperplazi Üzerindeki Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ : Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, 2004.
43. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, et al. 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.
44. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary artery disease in Twins. *Brit Heart J* 1981; 45: 193-199.
45. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma* 2003; 1: 4-15.
46. Domaniç N. Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Statinler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma* 2003; 1: 61-73.
47. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, Evaluation and treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
48. Türkölmez S. Miyokard perfüzyon sintigrafisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2006; 59: 115-118.
49. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
50. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries- A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
51. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-381.

52. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small- vessel coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-972.
53. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and STelevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73: 789-791.
54. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with “slow dye progression” in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
55. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
56. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004; 44: 57-62.
57. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52: 507-514.
58. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91: 2904-2910.
59. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-2710.
60. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *nt J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
61. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-133.

62. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J* 2003; 44: 907- 919.
63. Kern MJ, Deligonul U, P Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC. intravenous adenosine continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *JACC* 1991; 18: 718-729.
64. Pijls NH, Gelder VB, Van Der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193.
65. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 30: 349-380.
66. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York: McGraw- Hill; 1983.
67. Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan he, EDS. *The heart and cardiovascular system*, 2nd ed. New York: Raven; 1991: 1393-1425.
68. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects *Am J Med* 1988; 84: 22-27.
69. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akku MN, Döven O, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003; 67: 1022-1028.
70. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, Akku MN, Cin VG, Döven O, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9: 24-33.
71. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Akku MN, Döven O, Parmaksız HT , et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. *nt J Cardiol* 2004; 97: 35-41.

72. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78: 151-156.
73. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84-90.
74. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O , Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428.
75. Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29: 605-613.
76. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ieri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8: 107-111
77. Sudhir K, Mullen WL, Hausmann D, Fitzgerald PJ, Chou TM, Yock PG, et al. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to coronary arterial distensibility: an in vivo two-dimensional intravascular ultrasound study. *Am Heart J* 1995; 129: 726-732.
78. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888.
79. Kurtulu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87 (Suppl 8A): 777-779.
80. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2002; 13: 223-229
81. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.

- 82.** Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
- 83.** Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-529.
- 84.** Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1995; 28: 603-604.
- 85.** Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin. the classical, resistin. the controversial, adiponectin. the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
- 86.** Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56, Suppl 5: 33-55.
- 87.** Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, Kwiecien S, Pawlik T, Hahn EG, et al. Role of brain-gut axis in healing of gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 179-192.
- 88.** Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137-154.
- 89.** Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K, Konturek PC, Pawlik T, Szlachcic A, Hahn EG, et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 293-317.
- 90.** Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093-1103.
- 91.** Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.

- 92.** Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, Majerczak J, Siliwowski Z, Grandys M, et al. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 63-85.
- 93.** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
- 94.** Kim S, Whelan J, Claycombe K, Reath DB, Moustaid-Moussa N. Angiotensin II increases leptin secretion by 3T3-L1 and human adipocytes via a prostaglandin-independent mechanism. *J Nutr* 2002; 132: 1135-1140.
- 95.** Stallmeyer B, Pfeilschifter J, Frank S. Systemically and topically supplemented leptin fails to reconstitute a normal angiogenic response during skin repair in diabetic ob/ob mice. *Diabetologia* 2001; 44: 471-479.
- 96.** Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126: 121-129.
- 97.** Kaminski T, Smolinska N, Gajewska A, Siawrys G, Okrasa S, Kochman K, et al. Leptin and long form of leptin receptor genes expression in the hypothalamus and pituitary during the luteal phase and early pregnancy in pigs. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 95-108.
- 98.** Nawrot-Porabka K, Jaworek J, Leja-Szpak A, Palonek M, Szklarczyk J, Konturek SJ, et al. Leptin is able to stimulate pancreatic enzyme secretion via activation of duodeno-pancreatic reflex and CCK release. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55, Suppl 2: 47-57.
- 99.** Beltowski J, Marciniak A, Wojcicka G. Leptin decreases renal medullary Na(+), K(+)-ATPase activity through phosphatidylinositol 3-kinase dependent mechanism. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 391-407.
- 100.** Jaworek J, Bonior J, Konturek SJ, Bilski J, Szlachcic A, Pawlik WW. Role of leptin in the control of postprandial pancreatic enzyme secretion. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 591-602.

101. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin.the classical, resistin.the controversial, adiponectin.the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
102. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
103. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
104. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
105. Kaur T, Zhang ZF. Obesity, breast cancer and the role of adipocytokines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 547-552.
106. Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313–325.
107. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity* 2006; 14: 254-258.
108. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, López- Jiménez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100: 234–239.
109. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, et al. Plasma leptin: Association with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 418–426.
110. Iribarren C, Husson G, Go AS, Lo JC, Fair JM, Rubin GD, et al. Plasma leptin levels and coronary artery calcification in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:729–732.
111. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 789–801.

112. Karaduman M, Oktenli C, Musabak U, Sengül A, Ye ilova Z, Cingöz F, et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 452–457.
113. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: e302–e307.
114. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276: 25096–25100.
115. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
116. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1431-1437.
117. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique .beneficial. adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-RA119.
118. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3165–3170.
119. Normile D. Scientific publishing. Osaka University researchers reject demand to retract Science paper. *Science* 2007 ; 316: 1681-1688.
120. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai J, Huang F, Shin SJ, et al. Elevated plasma levels of visfatin/pre B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299.

121. Wang P, Van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E, et al. The circulating PBEF/ NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch* 2007; 454: 971–976.
122. Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313–325.
123. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Qie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972–980.
124. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, nukai T, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 451–458.
125. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
126. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, Breall JA, Sharaf B, Flatley M, et al. Relationship of coronary flow to myocardial infarction size: two simple new methods to subclassify TIMI flow grades(Abst). *Circulation* 1992; 86 (suppl I): I-453.
127. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992; 116: 1268-1275.
128. Özkan Y, Koca SS, Gencer V, Özalp G, Dönder E. Hipertansif olgularda azalmı serum adiponektin düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 519-524.
129. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Medicina Clinica* 2005; 124: 388-395.
130. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

- 131.** Çamur NK. Koroner Ateroskleroz ve Myokard infarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüsöl De eri. Uzmanlık Tezi, stanbul: Haydarpa a Numune E itim ve Ara tırma Hastanesi, 3.  Hastalıkları Klini i, 2004.

## ÖZGEÇM

1980 Yılında Elazı 'da do dum. İlk ve orta ö renimimi Elazı 'da tamamladım. Yüksek ö renimimi Malatya nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. Kasım 2004'te Fırat Üniversitesi Kardiyoloji htisasına ba ladım. Halen aynı hastanede ara tırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir.