

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

**KORONER YAVAŞ AKIM DA APELİN VE VASPİN
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Düzgün KARAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

DEKAN

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İlgın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İlgın KARACA

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Mehmet AKBULUT

Doç. Dr. M. Necati DAĞLI

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan değerli ve saygı değer hocalarım; başta Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya olmak üzere Prof. Dr. Nadi ARSLAN, Prof. Dr. Ilgın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY ve Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyojji servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Biyokimya AD. dan Doç. Dr. Süleyman AYDIN ve Doç. Dr Süleyman S. Koca'ya, tezimin her safhasında fikri ve emeği ile yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet Çalicioğlu'na teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili anneme, abime ve kardeşlerime, uzman olarak görmek isteyen sevgili babama, her zaman yanımda olan sevgili eşime, oğullarıma ve biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında finansman desteği sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Etyolojisinde aterosklerozun suçlandığı Koroner yavaş akım (KYA) koroner arter anatomisinin normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner yavaş akımın fizyopatolojisinde, mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ile oklüziv hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir.

Adipositokinlerden olan apelin ve vaspinin yeni tanımlanmışlardır. Apelin ve vaspinin metabolik etkileri ve karbonhidat metabolizması üzerine etkileri bilinmesine rağmen, koroner aterosklerozdaki rolleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen KYA'nın gelişiminde apelin ve vaspinin etkileri bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada aterosklerozun bir varyantı kabul edilen KYA, KAH ve normal koroner anatomili vakalarda serum apelin ve vaspinin düzeylerini karşılaştırmayı, apelin ve vaspinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde ve öngörülmesinde kabul edilen klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve değerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 30 kişilik Koroner Yavaş Akım (KYA) ve 60 kişilik kontrol grubu (30 Normal Koroner Anatomi ile 30 kişilik KAH grubu –en az bir koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen 30 koroner arter hastası grubu) olmak üzere toplam 90 kişi alındı.

Apelin seviyesini KAH grubunda NKA grubuna göre belirgin olarak düşük bulduk. İlave olarak Vaspinin seviyesini kontrol grubuna göre YKA grubunda göreceli olarak daha düşük bulduk.

Sonuç olarak etyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı düşünülen YKA'da vaspinin seviyeleri daha düşük bulundu. Bu bulgular vaspinin YKA oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürülebilir. Ancak vaspinin seviyeleri düşük olduğundan mı KYA'nın oluşumuna neden olmakta yoksa KYA gelişimi için mi seviyelerinin düştüğü bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, apelin, vaspinin, koroner yavaş akım.

ABSTRACT

APELIN AND VASPIN LEVELS IN CORONARY SLOW FLUID

Coronary Slow Fluid which is blamed for playing a role in the etiology of atherosclerosis is the slow movement of opac substance to distal vascular area in people with normal or subnormal coronary artery anatomy when coronaryangiography (CAG) is performed. Vasomotor disorders, oxygen-hemoglobin inappropriateness, microvascular diseases and endothelial dysfunctions accused of ethyopathogenesis of Coronary Slow Fluid. On the other hand in spite of many speculations, ethyology that accused of capillary microcirculation insufficiency is a current question mark still. Although all cardiology specialists recognise Coronary Slow Fluid (CSF) well, there aren't sufficient knowledge about clinical importance of this diseases.

Apelin and vaspin which are two of the adipocytokines have been identified recently. Althought metabolic effects and effects on carbonhydrate metabolism of apelin and vaspin have been known, their roles on occurence of coronary athersclerosis has no been fully known yet. Currently, effect of apelin and vaspin on ethyopathogenesis of Coronary Slow Fluid can not be known. There is not any experiment about this matter. We aimed to comparison of plasma apelin and vaspin levels in CSF, coronary artery disease (CAD) and normal coronary artery (NCA) and research that value of apelin and vaspin amongst other classical risk factors that accepted in CAD.

Totally subjects 90 is interned to study that 30 subjects CSF, 30 subjects is CAD and 30 subjects is control group (Normal Coronary Artery: NCA)

We found apelin level relatively lower in coronary artery disease (CAD) compared to the Normal Coronary Artery (NCA) group. In addition, we also found vaspin level relatively lower in Coronary Slow Fluid (CSF) compared to the Normal Coronary Artery (NCA) group and coronary artery disease (CAD) group.

In conclusion, the levels of vaspin was found lower in Coronary Slow Fluid (CSF) in which atherosclerosis is considered to play a role in its etiology. This findings may suggest that vaspin may pay a role in the occurence of Coronary Slow Fluid (CSF). However, it is not known whether low levels of vaspin caused the occurence of

Coronary Slow Fluid (CSF) or the low levels of those are resulted from the Coronary Slow Fluid (CSF).

Key words: Coronary artery disease, apelin, vaspin, coronary slow fluid.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. Atheroskleroz	4
1.1.1. Tanım	4
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar	5
1.1.3.1. Normal Arter Duvarı	5
1.1.3.2. Endotel Hücresi	5
1.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH)	5
1.1.3.4. Makrofajlar	6
1.1.3.5. Trombositler	6
1.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite	6
1.1.4. Aterogenezde Rol Alan Maddeler ve Aterogenezdeki Rollerini	7
1.1.4.1. Nitrik Oksit (NO)	7
1.1.4.2. Adezyon Molekülleri	7
1.1.4.3. Sitokinler	8
1.1.4.4. Büyüme Faktörleri	8
1.1.5. Aterogenezde Temel Basamaklar	10
1.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu	10
1.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu	11
1.1.5.3. Köpük Hücre Oluşumu	12
1.1.5.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu	12
1.1.5.5. Fibröz Kılıf Oluşumu	13

1.1.5.6. İmmün Mekamizmalar	14
1.1.5.7. Plak Vaskularizasyonu	14
1.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)	14
1.1.5.9. Enfeksiyöz komponent	15
1.1.5.10. İnflamasyon	15
1.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması	16
1.1.6.1. Klasik Sınıflama:	16
1.1.7. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki	17
1.1.7.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak	17
1.1.7.2. Kararsız (Anstabil) Aterosklerotik Plak	17
1.1.8. Ateroskleroz Risk Faktörleri	18
1.1.8.1. Lipoproteinler	19
1.1.8.2. Sigara	21
1.1.8.3. Hipertansiyon	22
1.1.8.4. Diyabetes Mellitus (DM)	22
1.1.8.5. Aile Öyküsü / Genetik faktörler	24
1.1.8.6. Cinsiyet	24
1.1.8.7. Yaş	24
1.1.8.8. Zihinsel stres	25
1.1.9. Koroner Arter Hastalığının Tanısı	26
1.1.9.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı	26
1.1.9.2. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı	28
1.1.10. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları	29
1.2. Koroner Dolaşım	30
1.2.1. Koroner Kan akımının düzenlenmesi	30
1.3. Koroner Yavaş Akım	31
1.3.1. Tanım	31
1.3.2. Etiyopatogenez	32
1.3.3. Klinik ve Epidemiyoloji	33
1.3.4. Koroner Yavaş Akımın Anjiyografik Olarak Tespiti	34
1.3.5. Tedavi	34
1.4. Apelin	35

1.5. Vaspin	41
2. MATERYAL METOD	45
2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	45
2.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	45
2.3. Koroner anjiyografi	45
2.4. Koroner Yavaş Akım ve TIMI Frame Sayısı	46
3. BULGULAR	48
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	60
6. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)	19
Tablo 2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)	19
Tablo 3. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)	21
Tablo 4. Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması	26
Tablo 5. Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları	29
Tablo 6. Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları	29
Tablo 7. Apelinin fizyolojik rolü ve etkileri	39
Tablo 8. Apelin seviyesini artıran ve düşüren nedenler	40
Tablo 9. Grupların laboratuvar ve demografik özellikleri	48
Tablo 10. Gruplara göre Apelin düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 11. Gruplara göre Vaspinin düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 12. NKA grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları	50
Tablo 13. NKA grubundaki bazı parametrik verilerin vaspinin ile korelasyonları	51
Tablo 14. YKA grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları	51
Tablo 15. YKA grubundaki bazı parametrik verilerin vaspinin ile korelasyonları	52
Tablo 16. KAH grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları	52
Tablo 17. KAH grubundaki bazı parametrik verilerin vaspinin ile korelasyonları	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Apelin ve diğer adipositokinler	40
Şekil 2. Serum apelin düzeyleri	49
Şekil 3. Serum vaspin düzeyleri	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ACBG	:	Aortokoroner By-Pass Greftleme Cerrahisi
ACE-i	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADMA	:	Asimetrik Dimetilarginin
AKS	:	Akut Koroner Sendrom
ATP-III	:	Adult Treatment Panel-III
BFGF	:	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BMI	:	Vucut Kitle İndeksi
Cx	:	Circumflex
CRP	:	C-Reaktif Protein
DKH	:	Düz Kas Hücresi
DNA	:	Deoxiribonükleik asit
DM	:	Diabetes Mellitus
DAB	:	Diastolik Arter Basıncı
FFR	:	Fraksiyone akım rezervi
eNOS	:	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
HB-EGF	:	Heparin Bağlayan Epidermal Growth Faktörü
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	:	Hipertansiyon
iNOS	:	İndiklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IVUS	:	İntravasküler Ultrasonografi
İL-6	:	İnterlokün-6
IL-1b	:	İnterlokün-1b
IL-10	:	İnterlokün-10
ITM	:	Karotit İntimal Media
ICAM-1	:	İntersellüler Adezyon Molekülü
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
K	:	Potasyum
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
KVS	:	Kardiyovasküler Sistem
KYA	:	Koroner Yavaş Akım
LM	:	Left Main
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOX-1	:	Lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1

Lp (a)	: Lipoprotein (a)
MPS	: Myokard Ferfüzyon Sintigrafisi
MR	: Magnetik Rezonans
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MCSF-1	: Monosit Koloni Sitimüle Edici Faktör-1
Mmps	: Matriks Metalloproteinazlarının
Na	: Sodyum
NKA	: Normal Koroner Anatomi
MI	: Myokard İnfartüsü
NO	: Nitrik Oksit
NCEP	: National Cholesterol Education Program
Nk-κb	: Nükleer Faktör κb
ox-LDL	: Okside-LDL
OLETF	: Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty
PGE	: Prostaglandin E
PGI2	: Prostaglandin I2
PECAM-	: Trombosit Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PCI	: Perkütan Koroner Müdehale
RNA	: Ribonükleik asit
PPAR	: Peroksizom proliferatörleri ile aktive olan reseptörler
RCA	: Sağ Koroner Arter
SAB	: Sistolik Arter Basınç
SPECT	: Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompüterize tomografi
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör-α
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü-β
TGF-B1	: Transforming Growth Faktor b1
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
Vaspin	: Visseral Adipoz Tissue-Derived Serpin
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri

1. GİRİŞ

Ateroskleroz arter duvarında başlayıp damar lümeninde tıkanmaya yol açan kronik, ilerleyici, fibroinflamatuvar bir süreçtir (1). Hastalık, çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar ve ilerler. Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıya etkisi ile gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Aterosklerotik süreç yavaş ve sessiz gelişir, plağın rüptüre olması sonrasında akut koroner sendromun gelişmesi ile sonuçlanır. Rüptüre eğilimli aterom plağı hassas plak olarak tanımlanır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskularizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Günümüzde koruyucu kardiyolojinin temel hedefi aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayan faktör ve durumları tespit ederek tedavi etmek, bu durumların gelişmesini önlemek veya aterosklerotik plakların ilerlemesini engelleyerek kardiyovasküler olayları önlemektir.

Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar fibrotik bir hastalığıdır. Aterosklerozun temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya geçmeleri ve burada birikmeleri ile yağlı çizgilenmeler oluşur. Endotel hücrelerinden çeşitli adhezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri salınır. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bu plağın oluşmasını uyarırlar (2). Yağlı çizgilenme aterosklerozun erken çocukluk döneminde görülen en erken bulgusudur (3). Ateroskleroza bağlı damar hastalıkları yaşamın erken dönemlerinde başlar. Ateroskleroza bağlı olarak koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalık (iskemik strok) ve periferik arter hastalıkları gelişir. Bu üç klinik durum kardiyovasküler hastalıklar olarak tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. “Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışması verilerine göre 2004 yılı itibariyle ülkemizde 2.800.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ve 2020 yılında 5.600 000' e

yükselmesi beklenmektedir. Koroner kalp hasta sayısının ülkemizde her yıl % 4.7 artması beklenmektedir. 2004 yılında erişkinlerimizdeki koroner olaylar değerlendirildiğinde; ülke genelinde 310 000 civarında koroner olay meydana gelmektedir. Bunlardan 90 000'i derhal fatal seyrederken 220 000 nonfatal koroner hasta ilave olmaktadır (4). Ülkemizdeki tüm ölümlerin % 45'i kardiyovasküler hastalıklardan (KVH), %32'si koroner kalp hastalıklarından olmaktadır.

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak ortaya çıkan faktörler major risk faktörleri olarak tanımlanır. Major risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsünün bulunması, diabetes mellitus (DM) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün düşüklüğüdür (5-7). Yapılan çalışmalarda hastaların %50'den fazlasında bu risk faktörleri bulunmamıştır (8). Kardiyovasküler hastalığı bulunan veya bu hastalıkların gelişme riski yüksek olan bireylerin tedavilerinin önemli bir bölümünde hastalığa ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk faktörlerinin gelişiminin engellenmesi ile risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır.

Koroner yavaş akım küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa yol açan bir süreçtir. Koroner yavaş akım; sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığının bir variantı olarak değerlendirilir. Koroner yavaş akım (KYA) koronerlerde herhangi bir darlık olmadan ve normal anatomiye sahip damarları olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır (9). Nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner yavaş akımın fizyopatolojisinde, mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ile oklüziv hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (5). Koroner yavaş akım akut koroner sendromlarla ilişkili (primer koroner yavaş akım) olarak gelişebildiği gibi anjioplasti sonrasında da görülebilmektedir (sekonder koroner yavaş akım) (6). Koroner yavaş akım hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği oluşturmayan aterom plaklarının varlığı gösterilmiştir (7, 8, 10).

Adipositlerden köken alan hormonlar sitokinlerle yapısal benzerliğe sahiptirler. Bu nedenle bu hormonlar adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılır. Leptin, adiponektin, TNF- α , rezistin, İnterlökin-6, apelin ve vaspin gibi

birçok adipokin tanımlanmıştır. Adipoz doku hormonları-adipokinler-kalp yetmezliği, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi obezitenin çeşitli komplikasyonlarının patogeneğinde rol alırlar. Koroner yavaş akımın oluşum ve gelişiminde endotel disfonksiyonu, aterojenik lipoproteinler, inflamasyon, insülin direnci, metabolik sendrom gibi bir çok olay rol oynamaktadır. Bazı adipositokinlerin ateroskleroz ile ilişkisinin varlığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (11). Son dönemlerde tanımlanmış adipositokinlerden biri olan vaspin glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynamaktadır. Fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Koroner arter hastalığı ile ilişkisi de net olarak ortaya konulamamıştır. Diyabette vaspin seviyesinin azaldığı (12), insulin ve pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyesinin normale geldiği gösterilmiştir (13). Vucut kitle indeksi ve kan basıncı ile negatif korelasyonu gösterilmiştir. Adipoz dokudan sentezlenen vaspin, antienflamatuar ve antiaterojenik özellikleri bulunan bir proteindir. Yavaş akım ile ilgili olarak serum vaspin seviyesi ile bağlantılı literatür çalışmalarına rastlamadık.

Adipokin ve inflammatuar mediatörlerin düzensiz sentezi ve salgılanmasının aterosklerotik durumlara eşlik ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14). Ancak apelin ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki tamamen açıklığa kavuşmamıştır. Apelin adipoz dokuda ve vücudun diğer bölgelerinde sentezlenen nispeten yeni bir adipokindir. Apelin kardiyak inotropiyi artıran endojen bir peptittir. Kardiyovasküler sistemdeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Obezite ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. İnsülin yağ dokusunda apelin salınımını düzenlemektedir. Apelin ve reseptörü olan APJ vasküler dokuda oksidatif stres için bir mediatördür. APJ eksikliğinin oksidatif strese bağlı aterosklerozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yüksek kolesterolü diyet ile beslenme koşullarında aterosklerozisin oluşumu için APJ-apelin sistemine gereksinim vardır. İnsanda endoteli hasarlanmış damarlarda apelin vazokonstrüktör role sahiptir. Apelin NADPH oksidazı uyarır ve oksidatif strese bağlı vazokonstrüksiyonu uyarır. Bu sonuçlar hiperkolesterolemiye bağlı aterosklerozisin gelişiminde APJ'nin rol aldığını göstermiştir (15). Akut MI' lü hastalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (16). Kardiyovasküler sistemde apelinin NO aracılığı ile vazorelaksasyon oluşturduğu ve kan basıncını düşürdüğü

gösterilmiştir (17). Koroner arter hastalığının bir varyantı olarak kabul edilen koroner yavaş akımda apelin seviyeleri daha önce çalışılmamıştır.

Bu çalışmada okluzif koroner arter hastalığı tespit edilen veya koroner yavaş akımı bulunan hastalar ile normal koroner anatomiye sahip olgularda serum apelin veya vaspin düzeylerini karşılaştırmayı, apelin ve vaspinin aterosklerotik kalp hastalığı ile yavaş koroner akım gelişimindeki ve etyopatogenezindeki rolünü irdelemeyi amaçladık.

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 (1). Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmiştir (18). Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun eşlik ettiği, ilerleyici bir hastalıktır.

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 (19, 20). Aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar (21). 2005 yılında tüm dünyadaki ölümlerin %30'unda kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Yine Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyadaki tüm ölümlerin % 36 sı kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gerçekleşecektir. "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (19).

1.1.3. Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar

1.1.3.1. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç histolojik tabaka içerir. En iç tabaka, lümeni çevreleyen tek katlı endotel hücrelerinden oluşan intima tabakasıdır. Tek sıra biçimde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi (DKH) intimayı oluşturur (21). İntima tabakası ile media tabakası arasında lamina elastika interna bulunur. Media tabakası kollajen, elastinden zengin bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş DKH'leri bulunur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka Adventisya tabakasıdır. Kollajen lifleri gevşek bir dizilim gösterir ve fibroblastlar, mast hücreleri, vaza vazorumlar ve sinir uçları bu tabakada yer alırlar (19).

1.1.3.2. Endotel Hücresi

Endotel hücreleri vasküler hemoostazın düzenleyicisi olan hücrelerdir. Endotel, arter duvarı ve kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturur ve bütün kan damarlarının bazal membranını döşeyen tek bir hücre tabakasından oluşur. Dinamik bir organ olan normal endotel, sitokinler, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi patolojik uyarımlarla aktive olur. Seçici geçirgen bir bariyer, nontrombojenik bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile bağ 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 bağımsızdır ve kan lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir (22). Endotel düzeyindeki sağlam damar fonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya gecikmesi ile korelasyon gösterir (23).

1.1.3.3. Düz Kas Hücreleri (DKH)

Normal arterlerde DKH leri genellikle Media tabakasında bulunurlar ve büyük oranlarda kontraktıl proteinler içerirler. Bu DKH leri arter tonüsünü düzenlerler. Aterosklerozda DKH'leri aktive makrofajların ve endotel hücrelerinin ürettiği sitokinlerin etkileri ile mediadan intimaya göç ederler, lezyonun proliferatif sürecinde görev alır. Göç eden DKH'lerinde kontraktıl proteinlerinde azalma görülür ve sentetik organellerinde belirgin artma oluşur. Düz kas hücrelerinde 2 fenotip vardır.

Kontraktıl Fenotip; Media tabakasında yerleşiktir, 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 uyarıldığında oluşur. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan tiptir ve vazoaktif maddelere yanıtız kalırken PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elamanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücresi de, makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluştururlar (22). DKH'leri plak stabilitesinin sürdürülmesi ve aterosklerozun potansiyel ölümcül trombojenik sonlanımlarına karşı korunmada ana rol oynarlar (24).

1.1.3.4. Makrofajlar

Dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin uyarıcılığı ile endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) monositleri intimaya çeker (25). Dokuya geçen monosit, monosit koloni stimüle edici faktör-1 (MCSF-1) etkisi ile makrofaja dönüşür. Makrofajlar bir kez lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini, DKH'lar, fibroblastlar ile monositlerin çoğalmalarını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri asıl oluşturan makrofajlardır (22).

1.1.3.5. Trombositler

Trombositler içerdikleri α granüllerinde çok sayıda değişik mitojenler ve sitokinler taşırlar. Aktive trombositlerden birçok inflamatuvar mediyatör salınmaktadır. Bu mediyatörler arasında PDGF, CD40, RANTES, TGF- β , trombospondin bulunmaktadır. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyon ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. Bu mediyatörlerden olan PDGF, güçlü bir mitojendir (26).

1.1.3.6. T-Lenfositleri ve immünite

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ t-lenfositlerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sisteminin, hatta belki de

otoimmüitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar, bağışıklık sistemini aktive eden temel antijenlerden birinin okside LDL olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur. B-lenfositlerin okside LDL'ye karşı ürettiği antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir.

1.1.4. Aterogeneizde Rol Alan Maddeler ve Aterogeneizdeki Roller

1.1.4.1. Nitrik Oksit (NO)

NO endotelde L-arginin'in den NO sentaz (NOS) tarafından sentezlenir ve bilinen en güçlü endojen vazodilatatördür. Kardiyovasküler sistemde NO güçlü bir sinyalizasyon efektörü ve vazodilatatör maddedir. Endotel hücrelerinde damar düz kasının gevşemesini düzenleyen NO, cGMP aracılığı ile etki eder, kan akımının ve kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir (27). NO ayrıca trombosit aktivasyonunun inhibe edilmesinde rol alır, anti-oksidan işlev görebilir. Anti inflamatuar ve antiaterojenik aktivitesi bulunur (28). Normal işlev gören endotelde NO düşük seviyelerde sürekli olarak salgılanır. Nitrik oksit salınımını uyaran fizyolojik faktörler aşındırıcı baskı (shear stres), düşük parsiyel oksijen basıncı, damar duvarının pulsatil gerilmesidir (29). NO bazal vasküler tonüsü düzenlemesinin yanı sıra, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu da inhibe eder. NO trombositlerin aktivasyonunu, agregasyonunu ve endotele adezyonunu baskılar. Endotel disfonksiyonunda asimetric dimetilargininin yıkımının azalması ile ADMA düzeyi artar ve NO sentezi inhibe olur. Nitrik oksit sentezinin azalması ve karşılığında anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sonucu endotele bağlı vazodilatasyon bozulur. Vazokonstriksiyon gelişir. Trombosit agregasyonu kolaylaşır. Prostaglandin I2 üretimini azalması, tromboplastin ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretimini artması da tromboza katkıda bulunur.

1.1.4.2. Adezyon Molekülleri

Hüresel adezyon molekülleri pretein ve çeşitli reseptörlerden oluşan bir sistemdir. İmmunglobulin süper ailesi, integrinler, selektinler, kadherinler olmak üzere 4 ana grupta toplanmaktadırlar. Normal endotel kaygan bir yüzeydir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir. Ancak endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuar hücreler için yapışkan hale gelir. 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 (19).

1.1.4.3. Sitokinler

Sitokinler göreceli olarak düşük molekül ağırlıklı çözünebilir polipeptitlerdir. İnflamatuar sitokinler adipositler ve immün sistem hücreleri tarafından yapılır. Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β , İnterlökin-4 ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler, endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterosklerozda bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositleri plağın bulunduğu bölgeye çeker. Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ 'nın ise DNA'nın apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol oynadığına inanılmaktadır. İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek matriks metalloproteinazlarının (MMPs) salgılamalarını uyarırlar. Matriks metalloproteinazları fizyolojik ve patolojik durumlarda hücre migrasyonu ile doku yeniden şekillenmesi için zorunludur. MMPler aterosklerotik plağın fibröz başlığını ve hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayıp sindirerek kararlı olmayan plak oluşumuna yol açarlar ve plak yırtılmasını kolaylaştırırlar. MMPler bu nedenle akut koroner sendromların (AKS) oluşumunda önemlidirler. Sitokinlerin bir başka önemide AKS'nin prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (22, 30).

1.1.4.4. Büyüme Faktörleri

Trombosit kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. PDGF'nin aterosklerozda sorumlu

olduğu ve dız kas hücrelerinin proliferasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir (31). 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 çoğalmasıdır. Bu etkilerinin yanında PDGF, DKH'ların pinositoz yapmasını, protein ve ribonükleik asit (RNA) sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir bağka deyişle bu mitojen ile karşılaşan DKH'lar, hem proliferere olur hem de bağ dokusu sentezini arttırlar (22).

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlardan hücre zarı hasarı oluştuğunda salgılanır ve gerek DKH'ların gerekse endotel hücrelerinin proliferere olmasını uyarır.

Transforming Büyüme Faktörü-  (TGF- ), endotel hücreleri, trombositler bağ dokusu hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda DKH'ların sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise g cl  bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca TGF- ; kollojen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en g cl  ajandır (19).

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 (22).

Nükleer transkripsiyon faktörler, nükleer faktör  B ve Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs) aterogenezde rol alırlar.

Nükleer faktör  B (NK- B), infeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak çok sayıda geni aktive eder ve apoptozu aktive eder. İmmun ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stres faktörleri ve proinflamatuvar aracılar Nükleer faktör  B (NK- B)nin aktivatörleri olarak işlev görürler. Aktivasyonu NO ile inhibe edilir. Nitrik oksidin azaldığı durumlarda aktivasyona uğrar. Aktive olduktan sonra proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, interferonların, büyüme faktörlerinin ve diğer inflamatuvar aracıların gen transkripsiyonunu artırır ve düzenler (32).

Peroksizom proliferatörleri ile aktive olan reseptörler (PPAR), glukoz, lipid metabolizmasında ve inflamasyonun düzenleyici yollarında önemli işlev görürler. Peroksizom proliferatörleri ile aktive olan reseptörler (PPAR), ligandların bağlanmasıyla aktifleşen nükleer reseptörlerdir. Peroksizom proliferatörleri ile aktive olan reseptörlerin (PPAR), etkinleşmesi sonucunda; endotel hücrelerinde NO sentaz enzimi ve adezyon molekülleri düzeylerinin, monositlerin makrofajlara dönüşüm hızlarının, makrofajlarda çöpçü reseptör sayıları ve apoptozisin ayrıca plaktaki çeşitli sitokin düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir (19) PPAR- α endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda antienflamatuar etkilere sahiptir. PPAR- α aktivasyonu insülin direncini azaltır. PPAR- α ligand aktivasyonundan sonra metabolik, antioksidan, antienflamatuar, damar koruyucu ve insülin duyarlılaştırıcı etkilerden sorumludur. PPAR- γ ekspresyonu endotel, damar düz kas hücreleri, makrofaj, T lenfositleri ve insan aterosklerotik lezyonlarında yapılmaktadır. Bunların aterosklerozun gelişiminde rol aldıkları düşünülmüştür. PPAR- γ ligandları damar düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederler (33).

1.1.5. Aterogeneizde Temel Basamaklar

1.1.5.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel vücutta damar büyümesi, damar tonusu ve homeostazda önemli bir rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu, endotelin vazospasm, vazokonstriksiyon, anormal koagülasyon, fibrinoliz ve artmış vasküler proliferasyonu ile karakterize fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır (34). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç lezyonudur. Endotel disfonksiyonunun derecesi kardiyovasküler olayın ortaya çıkması veya tekrarlayan kardiyovasküler olay riskleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diabetlilerin birinci derece akrabalarında ve tip I diabetiklerde endotel disfonksiyonunun bulunduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (23). Sigara içenlerde, yaşlılarda, menopozdaki kadınlarda, hipertansiflerde, hiperhomosistinemisi bulunanlarda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (19).

NO varlığı, endotel fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Endotel disfonksiyonu azalmış NO düzeyi ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekillerde gösterir (19, 35);

1. Endotelde NO bağımlı vazodilatasyon bozulur.
2. Endotelin-1 düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir. Endotelin-1 düzeyinde artış vazokonstriksiyon, tromboz artışı ve oksidatif strese artışa yol açar.
3. Aterotromboza karşı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.
4. Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin (ADMA) yıkımının azalması nedeniyle ADMA düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder. ADMA endojen bir NOS inhibitörüdür.
5. Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'ya bağlanarak aktivitesini bozarlar.
6. İnflamasyona eğilim artar. Adezyon molekülleri ve kemotaksisi uyaran molekül seviyeleri artar. Bu maddelerin artışı plak yırtılmasını kolaylaştırır. İnflamatuar medyatörler endotel disfonksiyonunda rol almaktadırlar.
7. Zihinsel stres, sempatik sistemin alfa adrenejik sistem aktivasyonu ile endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır.

1.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu

LDL molekülleri endoteli geçerek intimada proteoglikan maddelere bağlanırlar ve burada birikirler. LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından yapılır. Endotel hücrelerinde artan süperoksit radikalleri nedeni ile NO'nun etkinliği azalır ve LDL oksidasyonu artar. Bu aşamada LDL'nin yapısındaki apo B-100 değişmediğinden çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir (19). Küçük, yoğun LDL kolesteroller oksidasyona daha duyarlıdırlar. Lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu aterosklerozun patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Okside LDL kısmen makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından alınır ve Nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu aracılığı ile inflamasyonu artırır. Oksitlenmiş LDL endotel hücreleri için toksiktir ve NO salgılanmasında azalmaya, sitokinlerde ve adezyon molekülleri sentezinde artışa neden olurlar. Vasküler inflamasyon ve aterojenez yol açarlar (36). Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir (22, 30, 35);

1. Çöpçü reseptörler aracılığı ile tanınan okside LDL, makrofajlar ve DKH'ları tarafından fagosite edilir.
2. Vasküler NO salınımının bozulması
3. Endotel hücrelerine ve DKH'lara sitotoksiste
4. Monosit kemotaksisi ve adezyonu
5. Köpük hücrelerinin oluşumunun artması
6. Düz kas hücre proliferasyonunda artış
7. Plak içindeki makrofajların motilitesi inhibe olur ve lezyondaki makrofaj sayısı artar.
8. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinler ve adezyon moleküllerinin sentezi ve salgılanması artar.
9. İmmünojenik etkileri ile antikor oluşumunu tetikler.

1.1.5.3. Köpük Hücre Oluşumu

Oksitlenmiş LDL, makrofaj çöpçü reseptörler tarafından alınır. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α ve MMPs'ler gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgırlar (37).

Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur. Ama çoğunlukla makrofajlarda fagositoz olur. Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskopu ile görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (22, 30).

1.1.5.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve DKH'nın yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda DKH

proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki 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- α 'nın da rolü vardır (22, 30).

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 (38). Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (19).

1.1.5.5. Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık, çoğunlukla DKH'lar ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur (22, 30).

Lezyonun yaşı ilerledikçe DKH'ların sayıları da artar. Lezyonda kollajen sentezinden sorumlu oldukları için matriks yapılarının ve fibröz başlığın oluşması DKH'ların işidir (38). Düz kas hücrelerinin mediadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (19, 22, 35). Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrotizan faktör- α gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, DKH'ların çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF- α , güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü DKH proliferasyon inhibitörüdür (19). Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır.

1.1.5.6. İmmün Mekanizmalar

Plaktaki T-lenfositleri, DKH proliferasyonunu düzenler. T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ , DKH apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasına yol açar. B-lenfositler plakta bulunmalarına rağmen adventisyada bolca bulunurlar ve okside LDL'ye karşı antikor üretirler (22, 29, 30).

1.1.5.7. Plak Vaskülarizasyonu

Mikrodolaşımda aterosklerotik plaklar gelişirken endotel göçü ve çoğalması ile yeni damarlar oluşur. Aterom içinde anjiyogenez faktörleri eksprese edilmektedir. Bu damarlarda yoğun biçimde VCAM-1 gibi adezyon molekülleri eksprese edilmektedir (40). Olasılıkla da monositlerin bir kısmı bu yoldan lezyona gelir (22, 30). Yeni bulgular plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Komplike olmuş plakların damar yoğunluğunun olmamışlara göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır (19). Plaktaki bu yeni mikrodamarlar kırılabilir yapıda olup çatlayabilirler.

1.1.5.8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)

Vasküler remodeling damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bileşenlerini kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilmesidir (41). İlk kez 1987'de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır (42).

Son çalışmalarda remodelingin iki yönlü olduğu gösterilmiştir (41). Aterosklerotik plak gelişirken, damarın kendisi bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Bu biçimlenme damar açıklığının korunmasında önemli bir mekanizmadır. İnvaziv ultrasonografi (IVUS) yöntemlerinin gelişmesi sonucunda bu daha da anlaşılır olmuş, koroner anjiyografide, normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (43, 44). Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz anlaşılabilir değildir. Son bulgular bu sürecin lezyona özgül 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 sağladığıdır (44). Ayrıca IVUS'la yapılan çalışmalarda, damarın perikarda bakan kesimlerinde,

miyokarda bakan kesimlere göre yeniden biçimlenmenin daha fazla olması; miyokardın mekanik destek sağladığı fikrini akla getirmektedir (45).

Literatürde damar çaplarındaki azalma veya artışı tanımlayan birçok terim kullanılmaktadır (46). Paradoksal küçülme, konstüriktif remodeling, negatif remodeling, iç remodeling ve yetersiz remodeling damarlardaki küçülmeyi ifade ederken; kompanzatuvar genişleme, dış, expansif, yeterli ve pozitif remodeling damar çapındaki artışı tanımlamaktadır (47). Pozitif remodeling kararsız anjinalı grupta daha belirgin iken negatif remodeling stabil anjinalı grupta daha belirgin bulunmuştur (48) .

1.1.5.9. Enfeksiyöz komponent

Kronik inflamatuvar durumlara yol açma eğiliminde olan çeşitli enfeksiyöz ajanların ateroskleroz olgularının bir kısmında olası sorumlu ajanlar oldukları ileri sürülmüştür (49). Bu ajanlardan en önemlileri Chlamidya pneumoniae ve herpesvirüs grubundan sitomegalovirüsdür. Sitomegalovirüs antijeni aterosklerotik plaklarda saptanmaktadır (50). Chlamidya pneumoniae ile ateroskleroz arasında bir bağlantı olduğunu bildiren seroepidemiyolojik çalışmalar vardır. Aort (51), karotis arteri (52) ve koroner arterlerde bulunan ateromlarda Chlamidya pneumoniae veya antijenleri saptanmıştır (53). Çeşitli bakteriyel ve viral ajanlara bağlı kronik enfeksiyonların ateroskleroz ve kronik inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

1.1.5.10. İnflamasyon

İnflamasyonun konak savunmasındaki rolünün yanında aterosklerozun patogeneğinde, ilerlemesinde ve ateroskleroz komplikasyonlarında da rolü vardır. İnflamasyon köpük hücre oluşumundan başlayarak aterosklerotik lezyonların oluşumu ve ilerlemesi ile hassas plak oluşumu, plak rüptürü, trombozise kadar olan aşamalarda önemli bir katılımcı olarak işlev görür. MI ve inmelerin yarısı kolesterol seviyesi yüksek olmayan hasta grubunda oluşmaktadır. Diabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ve hiperhomosisteinemi gibi risk faktörleri aterosklerozlu olguların %30-50 sini açıklamaktadır (54). Sitokinler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gelişiminde rol alarak aterosklerotik damar hastalığının gelişimine yol açmaktadırlar. İnflamatuvar sitokinler immün sistem hücreleri ve adipositler tarafından yapılır. İnflamasyonda rol alan önemli sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6 ve interferondur. IL-10 antiinflamatuvar bir sitokindir. İnflamatuvar

sürecin başlangıcında nükleer faktör kappaB rol alır. Bu faktörün enfeksiyona veya inflamasyona yanıt olarak aktivasyonu ile çok sayıda genile birlikte apoptozisde aktive olur. C-Reaktif Protein (CRP), IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile karaciğerde üretilen bir proteindir. Ancak son veriler insan koroner arterleri içindeki hücrelerin özellikle aterosklerotik intima hücrelerinin CRP salgılayabildiğine işaret etmektedir (55). Yüksek duyarlılık CRP'nin (hsCRP) sağlıklı görünen insanlarda myokard enfarktüsü, iskemik strok (inme), periferik arter hastalığı ve ani ölüm riskini bağımsız olarak öngördüğünü prospektif epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir (56, 57). Yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) düzeyi < 1mg/dl ise koroner kalp hastalığı riski düşük, 1-3 mg/dl arasında koroner kalp hastalığı riski orta ve 3 mg/dl nin üzerindeki değerlerde koroner kalp hastalığı riski yüksek olarak değerlendirilir. 10 mg/dl üstündeki değerlerde enflamatuvar bir hastalık veya enfeksiyon düşünülmeli ve test 2-3 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Özgül olmayan bir akut faz reaktanı olan plazma CRP yükselmesi kardiyovasküler olaylar için güçlü bir öngördürücü güce sahiptir. Statin kullanımı ile hsCRP düşmektedir.

1.1.6. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması

1.1.6.1. Klasik Sınıflama:

a-Yağlı çizgiler, T lenfositlerle birlikte lipidle dolu, monosit kökenli makrofajların intimada toplanmasından oluşur (58). Makroskopik olarak kan akımına paralel sarı çizgiler şeklinde görülür. Yağlı çizgiler damar ağının her yerinde bulunabilir. Ancak damarın eğimle seyrettiği, dallanmalarda, geriye akım ve akımda değişiklik olan yerlerde daha sık bulunmaktadır. Temel olarak intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan oluşur ve bunlar köpük hücreleri olarak tanımlanır. Bu lezyonların bir kısmı aynı kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerinde uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b-Fibröz plak, etrafını yoğun bir bağ dokusu matriksinin çevrelediği çok sayıda DKH lerini içeren, fibröz bağ dokusundan yoğun bir kepin örtüğü lezyondur. Endotel hücreleri, DKH leri, Makrofajlar, t-lenfositler ve hücre dışı lipid birikiminden oluşur. Fibröz plak, makroskopik olarak beyaz renkte ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktyrlar. Eğer lümen çapı kritik düzeyde daralmışsa klinik bulgular ortaya çıkar.

c-Komplike lezyon Bu lezyona kanama, tromboz ve/veya kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir (59).

1.1.7. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki

1.1.7.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak

Komplike olma riski düşük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Olgunlaşmış bir aterom plağında temel olarak bir lipid çekirdek ve çevresindeki fibröz dokudan oluşur. Lipid çekirdekte hücreler, kollajen ve vasküler yapı daha az izlenir, buna karşılık hücre dışı lipid ve nekrotik hücre artıklarından zengindir. Aterom plağının lipid içeriği ne kadar fazla ise stabilitesi o oranda azalır. Kararlı plakta kalın fibröz başlık bulunur ve lipid içeriği lezyon hacminin en fazla %40'ı kadardır. DKH ve kollajenden zengindir. Lezyonda ki inflamatuvar hücre sayısı (makrofaj, T-lenfosit) düşüktür. Düz kas hücreleri, plağın mekanik gücünü arttırmakla kalmayıp, proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak hasarlanmış plağın onarılmasını da sağlarlar. Kararlı aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralmaya yol açarsa kararlı angina kliniği gözlenir. Plak morfolojisinin tersine darlığın ciddiyetinin plak rüptürü ile ilişkisi zayıftır. Genellikle plak rüptürü orta dereceli darlık bölgesinde görülür.

1.1.7.2. Kararsız (Anstabil) Aterosklerotik Plak

Komplikasyon gelişme riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararsız plağın rüptüre olma riski yüksektir. Kollajen içeriği düşüktür, fibröz başlık daha incedir. Fibröz çatının en ince olduğu dayanaksız bölge omuz bölgesidir. Lipid içeriği kararsız plak hacminin % 50'sinden daha fazladır. İnflamatuvar hücre sayısı daha fazla ve DKH sayısı daha az bulunur. İnflamatuvar hücre sayısına göre DKH sayısı relatif olarak daha düşük olan plaklar en yüksek rüptür riskine sahiptir (60). Plak yapısında neovaskülarizasyon, nekrotik ve apoptotik hücreler ne kadar fazla ise plak o oranda hassastır (61). Tip IV ve Va lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, AKS'lerin %80-90'ından sorumludurlar. Kararsız plakların hasarlanmaya en açık bölgeleri, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği omuz bölgeleridir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktifleştirir. İnflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli mediatörler, plazminojen

ve matriks metaloproteazları fibröz çatıyı zayıflatır. Sitokinler (interferon- γ ve TNF- α) DKH'ların proliferasyonu ve sentezini inhibe ederek plağın onarım mekanizmasını bozarlar. Fibröz başlık zayıflar ve mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarı subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddelerin, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile teması sonrasında trombüs oluşumuna yol açar.

Bir aterom plağının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenecek AKS'ye yol açabilirler (19). Plak rüptürü riski plağın hassasiyeti ve rüptür tetikleyicileri ile ilişkilidir.

1.1.8. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'nın önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (62).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (22, 63, 64).

Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] (65). Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (66). 2001'de yayınlanan NCEP ATP III (65) ve TKD'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki (64) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir.

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 \geq 130 mg/dl)
4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
5. Sigara içiyor olmak
6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

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

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

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 \geq 200mg/dL, LDL kolesterol \geq 130mg/dL)
4. Yaş (Erkek \geq 45 yaş, Kadın \geq 55 yaş veya erken menapoz)
5. Sigara kullanımı
6. Diabetes Mellitus
7. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 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 eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

1.1.8.1. Lipoproteinler

Total kolesterol ile LDL kolesterol düzeyinin yüksek olması ve HDL kolesterol düzeyinin düşük olması ateroskleroz ve KAH için bağımsız risk faktörleridir. LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu yapılan çalışmalar göstermiştir. Koroner arter hastalığı için yaş dışında en önemli öngördürücü faktör dislipidemidir (67). Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer KAH risk faktörü olarak gözükmemektedir. Total kolesterol ve LDL kolesterol yüksekliği damar duvarında

inflamasyon ve proliferatif değişikliklere yol açarak ateroskleroza yatkınlık oluşturmaktadır. Çok ysek LDL düzeyi ile beraber ailesel hiperlipidemisi bulunan kişilerde erken aterosklerotik hastalıklar görülür (68). Total ve LDL kolesterol yüksekliliği ile aterosklerotik olay görülme sıklılığı arasında güçlü bir ilişki vardır.

Ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) düşük HDL kolesterolü (<35 mg/dl) KAH için major bağımsız risk faktörü olarak tanımlamıştır. HDL kolesterol düzeyi ile KAH arasında negatif ilişkinin kanıtları mevcuttur. Ortalama kolesterol düzeyinin ysek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi KAH'ı ngren güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir. Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, HT ve DM) koroner ateroskerozu ysek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır. Bu durum özellikle total ve LDL kolesterol orta düzeyde ysek olduğunda (190-250mg/dL ve 115-175mg/dL) geçerlidir.

Lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonları ateroskerozun patogenezinde temel bir rol oynar. Ateroskleroz LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler (IDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmeleri ile intimada birikmeleri ve oksidatif modifikasyona uğramalarına bağlıdır. Okside LDL aynı zamanda lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1'in (LOX-1) aktivasyonu ile da ateroskerozun patogenezinde katılmaktadır (69). Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma kapasitelerinin kısmen büyüklüklerine bağlı olması arter duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve şilomikronların aterojenik olmamasını açıklar. En kk lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Trigliserid (TG) düzeyleri ile KAH arasındaki bağımsız ilişki belirlenmiştir (70). Kk VLDL ve IDL'lere bağlı daha az şiddetli hipertrigliserideminin aksine şilomikronlara ve büyük VLDL formlarına bağlı hipertrigliseridemi aterojenik değildir. Son bilgiler hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (71). Artmış trigliserid düzeyleri özellikle kadınlarda KKH için bağımsız risk faktörüdür. Açlığa oranla postprandial hipertrigliseridemi koroner hastalık riski için daha belirleyicidir.

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserit ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları için NCEP ATP III sınıflaması Tablo III'de özetlenmiştir (65).

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

	Total Kolesterol	LDL Kolesterol	Trigliserit
	mg/dL	mg/dL	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

1.1.8.2. Sigara

Sigara ve tütün kullanımı KAH ve diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür. Sigarayı bırakmak en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (72, 73). Sigara, Mİ ve ani ölüm için iki ile dört kat risk artışına yol açmaktadır. Sigara içenlerde koroner arterlerde tip IV ve tip V lezyonların sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki kurulmuştur. Pasif sigara içiciliğinde endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Sigara endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya neden olmaktadır (74). Sigara içimi özellikle genç yaşlardan itibaren aterosklerotik risk faktörlerini olumsuz yönde etkilemektedir (75).

Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, hiperkolesterolemi koroner aterosklerozu teşvik ederken, sigara Mİ'ı tetikler. Sigara içenlerde koroner spazm daha yaygındır ve ventrikül aritmileri daha kolay oluşmaktadır. Sigarayı bırakanlarda, sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı mortalitesi %36 azalmıştır.

Sigara Mİ'da güçlü bir risk faktörü iken stabil koroner aterosklerozda ise güçlü bir risk faktörü değildir. Anjiyografik olarak ise sigara; yavaş plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde trombozdan sorumludur. Miyokard infarktüsünde tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az rezidüel duvar hastalığı kalır.

Sigaranın oluşturduğu başlıca etkiler nikotin ve karbonmonoksit tarafından oluşturulmaktadır. Nikotin kalp hızı artışı, kan basıncı artışı ve trombosit agregasyonunda artış oluşturur. Aterosklerotik plak rüptürüne yol açabilir. Sigara

içenlerde hsCRP, fibrinojen, ICAM-1, homosistein interökin-6, düzeyleri yükselmektedir. Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağıntı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla MI riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini gösterir.

1.1.8.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH ve kardiyovasüler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncı muhtemelen nitrikoksit azalmasıyla ilişkili olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir sinerjik etki oluştururlar. Hipertansiyon ve dislipideminin birlikte olduğu hastalarda KAH prevalansı tek başına bulunanlara göre iki kattan daha fazladır (76). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Obezite hipertansiyon gelişme riskini 2-6 kat artırmaktadır (77). Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark nabız basıncı olarak tanımlanır ve nabız basıncı kardiyovasküler olayları tahmin eder. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin damar duvar sertliği yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (71).

Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. 40 ile 70 yaş arası kişilerde SAB daki her 20mmHg lık veya DAB daki her 10 mmHg lık artış 115/75 ile 185/115 mmHg arasındaki değerlerde kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarmaktadır (78). Klinikte ve evde ölçülen kan basıncı değerleri farklıdır.

Günümüze dek 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların gösterdiğine göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalma ile sonuçlanmıştır (79).

1.1.8.4. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes Mellitus (DM) hastalarında mortalitenin yaklaşık %80'inde koroner, serebral ve periferik arterlerin aterosklerozu sorumludur. Diyabet hastalarında daha yaygın ve daha ciddi aterosklerotik lezyonlar izlenmektedir (80). Diyabet hastalarında KAH riski iki ila dört kat artmıştır (81). Genel popülasyonda kadınlarda KAH erkeklerden 10 yıl sonra gelişir. Diyabetik kadın hastalarda bu

kardiyovasküler yarar azalmaktadır. Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip 2 DM'dir. Mİ geçirmemiş diyabetli olgular ile Mİ geçirmiş nondiyabetik bireyler gelecekteki akut koroner sendromlar açısından aynı riske sahiptirler. Bu nedenle NCEP- ATP III kılavuzunda diyabet kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak değil, bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak değerlendirilmiş ve yoğun antiaterosklerotik tedavi önerilmiştir.

Proinsülinin yıkım ürünü olan C-peptidin de ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (82). İnsüline bağımlı olmayan diyabetli olgularda HbA1c'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. HbA1c' deki %0.9'luk düşüş diyabetik ölüm, Mİ ve kalp yetersizliğinde %10-15lik azalma sağlamaktadır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalığın en önemli öngördürücülerinden biride mikro albüminüridir. JNC-VII'de mikroalbüminüri; hipertansiyon, sigara içimi, obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, fiziksel inaktivite, yaş ve herediteyi içeren major kardiyovasküler risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. 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 (71).

Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, insülin rezistansı (IR) ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri normale yakın olduğunda bile, LDL partikülleri daha küçük ve daha yoğundur. Küçük, yoğun LDL partikülleri daha aterojeniktir. Diyabette dislipidemide HDL düşük ve TG düzeyleri ise artmıştır (62). Diyabetli hastalarda endotel hücrelerinin vazodilatasyon yapıcı etkisi bozulur ve NO biyoyararlanımı azalır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) NO sentazın yarışmalı inhibitörü olup insülin direncinde yükselmektedir.

Diyabetes mellitus, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diabetik

hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (71).

1.1.8.5. Aile Öyküsü / Genetik faktörler

Aterosklerozun kısmen de olsa genetik olarak belirlendiğini gösteren çalışmalar vardır (83). Koroner kalp hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri hereditedir. Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterosklerotik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (84). Ailenin erken yaşta koroner kalp hastalığı tespit edilen üyelerinde diğer lipid ve nonlipid risk faktörlerinin bulunup bulunmaması, bu durumun risk faktörü olarak kabul edilmesini etkilemez.

1.1.8.6. Cinsiyet

Çeşitli çalışmalar erkeklerde kardiyovasküler Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemekte ve her iki cinsde majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde değilse ne erkekler ne de kadınlarda KAH gelişmemektedir (71).

1.1.8.7. Yaş

Yaş KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaş ile direkt zararlı olan faktörlere daha uzun süreli maruz kalınır. Yine yaş ile endotel hücrelerinin dejenerasyonu ve yaşlanmasında ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (62). Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum Total kolesterol düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek olur (71).

1.1.8.8. Zihinsel stres

Stres faktörleri kişinin fizyolojik veya psikolojik dengesini bozarak duygusal ve fizyolojik sıkıntı yanıtına yol açar. Kronik stres kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda rol oynamaktadır. Psikososyal stres faktörleri koroner kalp hastalığında artma ve akut miyokard enfarktüsü riskiyle ilişkilidir (85). Akut ve kronik zihinsel stres normal endotel fonksiyonlarını bozarak endotel hasarına neden olur. Uyku eksikliği endotel disfonksiyonuna ve sistolik kan basıncında artışa neden olmaktadır. Uyku eksikliği miyokard enfarktüsü oluşumu için bir risk faktörüdür.

Tüm olayların %20 si herhangi bir klasik risk faktörü olmadan ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ateroskleroz sadece klasik risk faktörleri ile açıklanamaz. Klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. MI geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Major risk faktörleri dışında son dönemde minör risk faktörleri dediğimiz bazı durumlarında aterosklerozun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak minör risk faktörlerinin önemi major faktörler kadar kuvvetli kanıtlara dayandırılmamıştır. Asıl etkilerinin major faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır. Minör risk faktörleri arasında; obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir. JNC-VII'de obezite, fiziksel inaktivite ile mikroalbuminüri hipertansiyon, sigara içimi, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, yaş ve herediteyi içeren major kardiyovasküler risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. Tüm bu sebepler dolayısı ile yeni risk faktörleri için arayışlar sürmektedir.

Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörleri saptanmıştır: hsCRP, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, fibrinojen, D-dimer, t-PA, PAI-1, depresyon, apolipoprotein B yüksekliği, infeksiyöz ajanlar (cytomegaloviruslar, chlamidya pnömonia, helicobakter pylori) potansiyel yeni risk faktörleridir. Yeni risk faktörleri 2 sınıfa ayrılabilir; koagülasyon eğilimini arttıran faktörler (fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII, faktör VIII, Von Willebrand faktör yüksekliği) ve inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Cu, Fe, İnterlökin-6, TNF- α gibi). Bu yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte eğer geniş

epidemiyolojik çalışmalarda önemi kanıtlanırsa bunların da risk faktör modifikasyonu yapılırken göz önüne alınması gerekecektir (22, 30, 63, 86-88).

Sonuç olarak, KAH ile ilgili olarak risk faktörlerinin üç gruba ayrılabilmesine dair fikir birliği vardır. Bunlar; sabit (modifiye edilemeyen) faktör grubu, temel (modifiye edilebilir) faktör grubu ve önemi tartışmaya açık olan diğer faktörler grubu olarak adlandırılır (20) (Tablo IV).

Tablo 4. Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması

Sabit Faktörler (modifiye edilemeyen)	Modifiye Edilebilen Temel Faktörler	Diğer Faktörler
Yaş	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 kişilik Eksojen östrojenler Alkol Diğer hastalıklar Enfeksiyon

1.1.9. Koroner Arter Hastalığının Tanısı

Koroner arter hastalıklarından korunma yöntemlerinin yanısıra doğru tanı ve tedavinin uygulanması da çok önemlidir. Girişimsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi olmakla beraber, koroner anjiyografi bizim için altın standart olmaya devam etmektedir.

1.1.9.1. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı

Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; Kardiyovasküler hastalık kuşkusu veya kanıtlanmış KAH'nın değerlendirilmesi için en sık kullanılan noninvazif yöntemlerden biridir. Esas olarak prognozu belirlemede, fonksiyonel kapasiteyi, koroner arter hastalık olasılığını belirlemede kullanılır. Uygun hastalarda çok güvenli

bir prosedürdür. Koroner arter hastalığı olanlarda ortalama duyarlılığı % 68, özgüllüğü ise %77 düzeyindedir.

Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) ; Talyum-201 yada teknesyum-99m işaretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompüterize tomografi kullanılarak miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi, göğüs ağrısıyla gelen hastalarda KAH'ın saptanması ve kronik KAH olan yada yeni MI geçiren hastalarda risk değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır. İşlemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir.

Egzersiz radyonüklid ventrikülografi; Stres koşullarında global ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, KAH'ı saptamak ve sonlanımı değerlendirmek için miyokard perfüzyon sintigrafisine bir alternatiftir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.

Ekokardiyografi; İstirahat ekokardiyografisi sol ventrikül segment hareketleri, sistolik ve diastolik disfonksiyon varlığı, geçirilmiş Mİ varlığında anevrizma yada trombus mevcudiyeti ve MI'nın mekanik komplikasyonlarının varlığı hakkında bilgi verir.

Koroner BT: Koroner arter duvarındaki kalsifikasyon, koroner ateroskleroz için bilinen bir belirteçtir. Spiral BT veya EBCT (elektron ışınli BT) ile elde edilen görüntüler ile koroner arterlerdeki kalsiyum birikintileri saptanır ve miktarı belirlenir. Kardiyak BT görüntülemesi koroner arterlerin görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Damar çapları %50den fazla azalan koroner stenozlarda MDCT nin duyarlılığı %92-95 ve özgüllüğü %86-93 tür. MDCT de iyi görüntü kalitesi için kalp hızınının 60/dk veya altında olması gerekmektedir. Özellikle test öncesi hastalık ihtimali düşük olan hastalarda koroner stenozu dışlamak amaçlı klinik kullanımı düşünülebilir.

Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme, kardiyovasküler morfoloji, fonksiyon, perfüzyon ve canlılığı değerlendirmede çok değerli 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

değerli bilgiler vermektedir. Bazı çalışmalarda duyarlılık %81, özgüllük %99 olarak gösterilmiştir ancak bu yöntem daha geniş tecrübelerle ihtiyaç duymaktadır.

Ayak bileği- brakial KB indeksi (ABI); Periferik arter hastalığını saptayan basit ve ucuz bir tanısal testtir. Düşük ABI' nin (<0.90) güçlü bir kardiyovasküler hastalık ve mortalite öngördürücüsüdür ve ABI' nin bu olayları öngördürebilme özelliğinin diğer KVH risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (89).

1.1.9.2. Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı

Koroner anjiyografi; Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı arter darlıklarının belirlenmesi, KAH ın boyut ve şiddetinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Tıkayıcı KAH için kesin tanı konulmasında yararlı bir invazif tanı yöntemidir. KAG nispeten güvenli bir işlemdir. KAG sonrası majör komplikasyonlar nadir görülmektedir. Bu komplikasyonlar ölüm, inme, akut MI, böbrek yetersizliği, allerjik reaksiyonlar ve lokal vasküler komplikasyonlardan oluşur. Koroner anjiyografi damarlardaki darlığın derecesi ve lokalizasyonunu göstermektedir. Ancak anjiyografik görüntülerin değerlendirilmesinde önemli ölçüde gözlemciler arası uyumsuzluk izlenmektedir.

Yüksek maliyetinden dolayı her göğüs ağrılı hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle girişimsel olmayan testler düşünülmelidir.

Sol ventrikülografi; Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, segment hareketleri ve kapak yetersizlikleri hakkında fikir verir.

Koroner anjiyoskopi; Küçük fiberoptik endoskoplar kullanılarak koroner arter lümeni içerisinden direk olarak görsel inceleme yapma metodudur. Kan, distalde tuzlu su püskürten proksimal oklüzyon balonuyla görüntü alanından uzaklaştırılır. Bu yöntem aterosklerotik plaklarla ilgili patofizyolojik bilgiler sağlamıştır ancak rutin kullanımda sabit bir yer elde edememiştir.

İntravasküler ultrasonografi (IVUS); Kateter ucuna eklenen iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Damar duvarının görsel incelenmesini ve aterom boyutunun, dağılımının, hassas ölçümüne olanak sağlar. Şüpheli bir lezyonun ve çevresinin çok açık olarak görüntülenmesini, koroner anjiyografik 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

işlemdir. Daha çok çalışma amaçlı kullanılmaktadır (20). Şüpheli KAH nedeni ile koroner anjiyografi yapılan hastaların %10-15 inde kontrast koroner anjiyogramlar normal olarak gözlenir (90). Şüpheli KAH ve normal koroner anjiyografisi olan olgularda IVUS kullanılarak yapılan bir çalışmada olguların % 48 inde aterosklerotik değişiklikler izlenmiştir (90).

1.1.10. 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 V’de farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, Tablo VI’da da girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir.

Tablo 5. Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları

1-Aspirin
2-Nitratlar
3-Beta blokerler
4-Kalsiyum kanal blokerleri (Bazı hastalarda)
5- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) İnhibitörleri
6-Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi (Lipid düşürücü tedavi, HT ve DM kontrolü)

Tablo 6. Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları

1-Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTCA)
2-İntrakoroner 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 araştırma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür.

1.2. Koroner Dolaşım

Normal koroner dolaşım, kalbe O₂ sağlar ve metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırır, koroner kan akımı ihtiyaç halinde 5-6 kat artabilir (91). Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. İstirahat halinde normal koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk, O₂ tüketimi 8-10 ml/100g/dk' dır. Koroner sinüs O₂ içeriği 5 ml/100 ml kan, %O₂ saturasyonu %30, pO₂ 18-20 mmHg' dır. Oksijen gereksinimindeki artış koroner kan akımı artışıyla karşılanır.

1.2.1. Koroner Kan akımının düzenlenmesi

Normal koroner kan akımının düzenlenmesinde otonomiyasyonun yanı sıra metabolik ve mekanik faktörler rol alır. Adenozin, prostaglandinler ile endotel kaynaklı NO, endotelin gibi faktörler metabolik regüasyonu sağlayan faktörlerdir. Miyokard oksijeni, pH ve adenozin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanalları (K-ATP kanalları) da koroner kan akımının düzenlenmesine katkı sağlarlar. Adenozin güçlü bir koroner dilatatördür. Koroner kan akımının ve lokal metabolik düzenlemenin ana mediatörü adenozindir. Adenozin yüksek enerjili fosfatların yıkımından elde edilir ve düşük oksijen gerilimi sebebiyle iskemi sırasında rejenere olamaz. Yıkım ürünü olan adenozin monofosfat (AMP) birikir ve adenozine dönüştürülür. Otonomik sinir sisteminin koroner kan akımının kontrolüne katkısı daha azdır. Koroner kan akımında sempatik ya da parasempatik stimülasyonla olan değişiklikler, ağırlıklı olarak yüklenme koşullarında ve kontraktiledaki değişikliklere bağlıdır. Mekanik faktörlerin koroner kan akımında temel bir etkisi vardır. Miyokard kontraksiyonu sırasında intramiyokard basıncı artar ve bunun etkisi en fazla küçük damarlarda görülür. Sonuçta ağırlıklı olarak diyastolik kan akımı paterni oluşur. Sol ön inen koroner arterden (LAD) koroner kan akımının yaklaşık %60' ı diyastol sırasında oluşur. Bu durum proksimal sağ koroner arterde (RCA)

terstir. Düşük basınçlı sağ ventriküler kontraksiyonu sırasında çok daha az damar kompresyonu vardır ve sistol sırasındaki kan akımında azalma daha azdır. Sistol sırasında proksimal RCA' daki kan akımı diyastol sırasındaki akıma neredeyse eşittir. Ancak distal RCA' da (sağ ventriküler marjinal dallardan sonra) koroner kan akımı ağırlıklı olarak inferior sol ventrikülü perfüze eder ve diyastolik akım yine ağırlıktadır. Miyokard kompresif etkileri, subendokardiyal tabakada subepikardiyal tabakadakinden daha çoktur ve bu sebeple subendokardiyumda iskemi riski fazladır. Maksimal vazodilatasyon sırasında miyokard perfüzyonu asıl olarak koroner perfüzyon basıncı ve miyokard kompresif etkileri tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı azaldığında subendokardiyum, miyokardın iskemik olan ilk bölgesidir. Subendokardiyal iskemi, elektrokardiyografide (EKG) ST segment depresyonu ile presente olur, istirahat halinde akım normal olsa da egzersiz ya da stresle subendokardiyal iskemi gözlenebilir. Koroner arterler normal olsa bile bu etki hipertrofik sol ventrikulde özellikle belirgin olabilir.

Koroner kan akımı, diyastolik basınç-zaman endeksi ile yakın korelasyon gösterir. Bu endeks, aorta ve sol ventrikül kavite basıncı arasındaki farkın diyastol süresi ile çarpımından elde edilir. Koroner kan akımı sistemik basınç arttığında, sol ventriküler diyastolik basıncı azaldığında ve kalp hızı yavaşladığında artabilir. Koroner kan akımı ateroskleroz, tromboz, konjenital anomaliler ve vazokonstriksiyon gibi perfüzyon basıncını azaltan faktörlere bağlı olarak azalabilir (92).

1.3. Koroner Yavaş Akım

1.3.1. Tanım

Koroner yavaş akım (KYA) anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. İlk olarak 1972 yılında Tambe ve arkadaşları koroner yavaş akımı tanımlamışlar ve bu durumun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Koroner kan akımı TIMI (trombolysis in myocardial infarction) kare sayısı yöntemi ile incelendiğinde normal bireylere göre sayısal artış göstermektedir (9). Bu anjiyografik gözlemin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner yavaş akımın fizyopatolojisinde, mikrovasküler disfonksiyon, oksijen-hemoglobin uygunsuzluğu, endotel ve vazomotor disfonksiyon

ile oklüziv hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (5). Koroner yavaş akım küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa yol açan bir süreçtir. Koroner yavaş akım; sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığının bir variantı olarak değerlendirilir. Koroner yavaş akım akut koroner sendromlarla ilişkili (primer koroner yavaş akım) olarak gelişebildiği gibi anjioplasti sonrasında da görülebilmektedir (sekonder koroner yavaş akım) (6). Koroner yavaş akım hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği oluşturmayan aterom plaklarının varlığı gösterilmiştir (7, 8, 10).

Yavaş koroner akımı olan hastalarda sol (93) ve sağ (94) ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir. Sevimli ve arkadaşları YKA'lı hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir (95).

1.3.2. Etiyopatogenez

Transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastada anjiografide YKA tespit eden Tebbe ve arkadaşları (96) bu durumu refleks arterioler resistans artışı ile ilişkilendirmişlerdir. Van Lierde ve arkadaşları (97), YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve YKA'ı olan her hastada mikrosirkulasyonda bozukluk olmadığını, trombozis gibi faktörlerin de buna yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kurtoğlu ve arkadaşları dipiridamol tedavisi ile koroner yavaş akımın normalleştiğini göstermişlerdir (98). Mangieri ve arkadaşları (93), YKA tespit edilen 20 hastaya LV endomiyokardiyum biyopsisi uygulamışlar ve biyopsi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; bu hastalardaki yavaş akımın nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir. Mikrovasküler vazodilatatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olan mibefradil, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin biçimde düzeltmiştir (99). Mikrosirkülasyondaki bozukluğu gösteren bu çalışmaların olması nedeniyle YKA'lı hastalar, yine patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X' in bir alt grubu olarak değerlendiren

çalışmalarda vardır (100). Koroner anjiyografiye alternatif olarak geliştirilen IVUS, anjiyoskopi gibi yeni teknikler koroner arter yapısının daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gosterebilen intravaskuler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basıncı (Pressure-Wire) ölçümlerinin gelişmesi ile anjiyografide normal koroner arter anatomili olarak değerlendirilen vakaların bir kısmında gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları oldukları gösterilmiştir (101, 102). YKA'sı olan hastalarda yapılan çalışmalar da (7, 8, 10) epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffuz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plaklarının varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar YKA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu görüşlerini desteklemektedir. Koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde gerçekte endotel aracılı metabolik otoregölasyon (103-105) etkilidir ve bu düzenlemede NO ve endotelin önemli rol oynamaktadırlar. Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (5) brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur. Pekdemir ve arkadaşları (7) ile Çamsarı ve arkadaşları (106), hem istirahatte hemde atrial "pacing" veya egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar, endotel fonksiyon bozukluğunun geliştiğini göstermişlerdir. YKA'lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği biçimde iskemi oluşabilir ve buna bağlı olarak anjina görülebilir. Miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik süreçler (107, 108), egzersiz EKG'si (47, 101, 109, 110), Talyum-201 ile yapılan MPS (7, 10, 65, 66) ile bu hastaların %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır.

1.3.3. Klinik ve Epidemiyoloji

Tıkayıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi YKA hastalarında efor anginası (7, 10, 101, 106, 107, 111, 112) stabil olmayan anjina pectoris (USAP) ve Non-Q MI

(6), Q dalgalı MI (6, 113) kliniği ile presente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla (107) oluşabilir. Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (8); ancak bu hastalarda, QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (103).

Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Koroner yavaş akım etyolojisi tam olarak henüz aydınlatılamamıştır.

1.3.4. Koroner Yavaş Akımın Anjiyografik Olarak Tespiti

Koroner arter alan değişim oranı ve koroner distensibilitesindeki azalma, koroner debide azalma ve ateroskleroz ile anlamlı olarak ilişkilidir (114, 115). Koroner kan akımı, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) frame sayısı ile değerlendirildiğinde, yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda aralarında ileri derecede anlamlı korelasyon gösterilmiş ve koroner kan akımı "TIMI frame sayısı yöntemi" ile sayısal olarak ifade edilebilmiştir. Bu teknik sayesinde her türlü koroner dolaşım bozukluğu sayısal olarak derecelendirilebilmektedir (116).

TIMI frame sayısı: Koroner kan akımının devamlı sayısal bir değişken olarak daha objektif değerlendirilmesi amacıyla, sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaşması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (TIMI frame count) olarak kabul edilir. Ölçüm sırasında koroner artere kontrast maddenin girdiği frame, ilk frame olarak kabul edilir. Sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaştığı frame, son frame olarak kabul edilir. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplanır.

1.3.5 Tedavi

Oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve arkadaşları (98), oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların yakınmalarını azalttığı ve anjiyografik düzelme sağladığını; Demirkol ve arkadaşları (66), sonrasında, egzersiz MPS'de iskemik olarak değerlendirilen YKA'lı hastalara dipridamol ile MPS yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil, anjiyografi esnasında, çığnemedden 30 dakika sonra koroner akımı düzeltilmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır (99). Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına rağmen antiiskemik tedavi yanında endotel

fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir.

1.4. Apelin

Leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi bazı yağ dokusu kökenli hormonlar karbonhidrat metabolizmasının kontrolünde rol oynarlar. Yağ dokusunun son zamanlarda apelin adı verilen yeni bir peptid sentezlediği bildirilmiştir. Bu peptid ilk olarak sığır midesinde izole edilmiştir (117). Apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipokindir. Son zamanlarda dislipidemide azaldığı bildirilmiştir (118). Yeni keşfedilen bu adipositokin, daha çok beyaz adipoz dokuda üretilir, ayrıca böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokuda da üretilmektedir. DNA tarafından 77 aminoasit içeren bir prepropeptid olarak birçok dokuda sentezlendikten sonra bazı bölümlerinden parçalanarak apelin-13, apelin-12 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip aktif moleküler formlara dönüşür. İnsanlarda oldukça yaygın sentezlendiği gösterilmiştir (119). Bu protein G proteine bağlı bir reseptör olan APJ reseptörünün endojen ligandıdır. Apelinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir ve bir çok dokuda apelin reseptörü ve ligandı bulunmaktadır. Diğer dokulara oranla kardiyovasküler ve sinir sisteminde etkileri daha belirgindir. Apelin yaygın olarak periferde endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir (120). İnsanlarda apelin geni Xq25-26.1 kromozomunda lokalizedir ve 77 aminoasitlik bir ön peptidi kodlar. 23 C-terminal residüsü insan, sığır, rat ve fare de aynıdır. Apelin ve reseptörü türler arasında yüksek düzeyde korunmuştur. Apelin ve reseptörü vasküler sistemde hem endotelde hem de vasküler düz kas hücrelerinde sentezlenmektedir (121). Sol ventriküle cihaz yerleştirilmesinden sonra apelin reseptör üretimi artış göstermiştir.

Apelinin etkileri formlarına göre değişmektedir. Apelin peptidlerinin biyolojik aktivitesi peptid uzunluğu ile ters orantılıdır. Birçok bölgede 36 aminoasit içeren aktif apelin formuna dönüşmektedir. Apelinin yapısındaki 13 aminoasit dizilimi tüm apelin formlarında aynı olduğundan, temel apelin yapısı apelin-13 olarak adlandırılmaktadır. Apelinlerin biyolojik aktivitesini belirleyen kısım enzimatik olarak yıkılmasını engelleyen N-terminopiroglutamat kısmıdır. Apelin-13, karakteristik olarak N-terminal piroglutamat rezidülerine sahiptir ve biyolojik aktivitesi diğerlerine oranla daha yüksektir. Apelin-36'nın bu özelliği olmadığından

kısıtlı bir biyolojik aktiviteye sahiptir (120, 121). Daha önce APJ reseptörü olarak adlandırılan apelin reseptörü, 7 transmembran reseptörlü G proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Apelin reseptörünün, anjiyotensin AT-1 reseptör gene benzer aminoasitleri vardır. Ancak buna rağmen, Anjiotensin- II reseptörleri, normalde Anjiotensin-I'e bağlanırken benzer olan apelin reseptörüne bağlanmaz. Apelin, reseptörüne bağlanarak cAMP oluşumunu inhibe eder. Apelin ve reseptörü ve bunları kodlayan mRNA beyin (özellikle serebellum bölgesinde), hipotalamus, vasküler endotelyum, kalp, akciğer ve böbrekte yüksek miktarda saptanmıştır. Gebelik esnasında meme dokusunda apelin sentezi progresif olarak artar ve doğum esnasında pik seviyeye ulaşır. Laktasyon döneminde dramatik olarak azalır. Apelin kolostrumda , sütte ve sığır sütünde bulunur. Yapılan çalışmalarda apelin peptidinin periferik lokalizasyonuna insanda en fazla mide epitel hücrelerinde ve miyokard epitelinde rastlanmıştır (117, 121, 122). Hipoksi ile adiposit kökenli apelin sentezinin artışı gösterilmiştir (123). Yine glukoz yoksunluğu ile uyarılan kardiyomyosit apoptozisine karşı apelinin koruyucu rolü gösterilmiştir (124). Apelin birçok sistemi etkilemektedir. En önemli etkilerini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden göstermektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apelinin kan basıncının düzenlenmesinde (16), kardiyak kontraktilitede (125), sıvı dengesinde, ön hipofiz fonksiyonlarında, anjiyogenesiste ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Genel olarak apelin peptidinin inotropik etkisi ve NO yolu ile vazodilatasyon etkisi nedeni ile faydalı kabul edilen rollerinin yanında tümör angiogenezindeki rolü ile oksidatif strese bağlı ateroskleroziste etkili olması farklı etkilerini gösterir. Apelinin aterosklerozdaki rolü anjiyotensin-I'e benzer. Düz kas hücrelerine doğrudan etki ederek vazokonstrüksiyon oluşturmaktadır ve kalpte pozitif inotropik etki göstermektedir. Miyokardial hipertrofi oluşturmada hasarlı miyokardda bile güçlü ve uzun süreli pozitif inotropik aktivitesi vardır. Vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon oluşturarak kan basıncını düşürmektedir. Apelin farklı bir etki mekanizması ile de vazodilatasyon oluşturmaktadır: Anjiyotensin converting enzim (ACE)-2 bir karboksipeptidazdır. Apelinin C terminal fenil alanin kısmı ACE-2 için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Böylece aktif AT-2 oluşamaz ve bunun sonucunda vazodilatasyon ile kan

basıncı düşer. Ratlarda apelin-13'ün intravenöz infüzyonu ile sistolik ve diyastolik kan basıncının 10 mmHg düştüğü kanıtlanmıştır (121). Japp ve arkadaşları erkek bireylerde apelinin NO yolu ile arteryel vazodilatasyon yaptığını, periferel venöz tonüs üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (126). Apelin peptidleri kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde üç ana faaliyette rol oynamaktadır. Bunlar endotele bağımlı vazodilatasyon, direkt vazokonstrüksiyon ve kardiyak kontraktilitenin artışı üzerine olan etkileridir. Vazodilatasyon etkisi endotel disfonksiyonu gelişen hastalıklarda vazokonstriksiyona doğru kaymaktadır. Ancak bazı apelin aracılığı ile oluşan faydalı bir vazodilatasyon etkisinde kalmaktadır ki bu etki prostanoidlere bağlı, NO dan bağımsız görünmektedir (127).

Földes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada normal plazma apelin seviyesi $89, 8 \pm 5, 3$ pg/ml olarak ölçülmüştür (128). Sağlıklı bireylere göre erken dönem kalp yetmezliğinde plazma apelin seviyesinin arttığı fakat şiddetli kalp yetmezliğinde seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (128). Kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda plazma apelin 12 seviyesi normal bireylerle karşılaştırıldığında %50 oranında düşük bulunmuştur. BNP seviyeleri ile ters korele bulunmuştur. Plazma apelin 36 seviyeleri ciddi kronik akciğer hastalığında, sağ ventrikül basıncı artmış idyopatik pulmoner hipertansiyonlularda ve ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda düşmüştür. Adipositlerden apelin sentezi insülin tarafından uyarılır ve plazma apelin seviyesi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili obezitede yükselmektedir. Apelin hiperinsülinemik durumlarda ve obezlerde daha fazla salgılanmaktadır. Yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla üretimine neden olmaktadır (129).

Apelinin inflamasyonla ilişkisi kanıtlanmıştır. TNF- α 'nın invitro olarak adipositlerden apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (130). Adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- α , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve KVH gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır (121, 131). Yüksek kolesterolü diyet ile beslenme koşullarında aterosklerozisin oluşumu için APJ-apelin sistemine gereksinim vardır. İnsanda endoteli hasarlanmış damarlarda apelin vazokonstrüktör role sahiptir. Apelin NADPH oksidazı uyarır ve oksidatif strese bağlı vazokonstrüksiyonu uyarır. Bu sonuçlar hiperkolesterolemiye bağlı aterosklerozisin

gelişiminde APJ'nin rol aldığını göstermektedir (15). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperkolesterolemili bireylerde apelin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (118). Dislipidemisi olan sağlıklı bireylerde tedavi tipinden bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile plazma apelin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (132). AMI lü hastalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (133).

Yapılan hayvan çalışmalarında apelin ve reseptörlerinin anjiogenezisten sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Embriyonik damar endotelinde apelin bol miktarda sentezlenir. Yeni damar oluşumunda APJ sistemi upregüle ve damar stabilizasyonundan sonra downregüle olmaktadır. İnsan umbilikal ven endotel hücrelerine apelin uygulanması sonucu doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyonun değişikliği ile anjiogenezisin arttığı görülmüştür. Bütün bu apelin etkileri APJ aktivasyonu ile olmaktadır (123). Apelinin sıvı elektrolit dengesini düzenlemedeki etkileri belirlenmiştir. Aynı zamanda, HIV ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında coreseptör olarak önemli bir role sahip olduğu Zhou ve ark. (134) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. HIV'in konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini olan CD4 reseptörüdür. Apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HIV virüsün hücre içine girişini engellediği ve replikasyonunu önlediği yapılan çalışmalarda gösterildi (134). Yapılan çalışmalarda Apelin 36'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur. Apelin ve reseptörü gastrointestinal kanalda da sentezlenir. İntestinal inflamasyon ve hipoksida apelin sentezinde artma epitelyal hücre proliferasyonunu uyarır. Hipoksi mevcut değilse apelin tedavisi etkisizdir (135).

Apelinin şu anda bilinen tek metabolizma şekli anjiyotensin converting enzim (ACE)-2 tarafından yapılmaktadır. Bu enzim apelin 13 ve apelin 36'yı inaktive etmektedir. ACE-2 enzimi aynı zamanda Anjiyotensin-I'i Anjiyotensin 1-9'a, Anjiyotensin II'yi Anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür. Anjiyotensin 1-7 natriürezisin uyarılması, vazodilatasyon ile damar hücrelerinin proliferasyonu ve büyümesinin inhibisyonu etkilerini gösterir. ACE-2 kasik ACE- inhibitörlerine duyarsızdır (136).

Obez hastalardaki bazal apelin plazma konsantrasyonu önemli ölçüde yüksektir (137) Plazma apelin seviyeleri, BMI ile korelasyon gösterir. Adipoz

dokulardan apelin sentezlenmektedir. Bu nedenle apelinin plazma konsantrasyonu obez kişilerde, zayıf olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Plazma insülin konsantrasyonu ile adipoz hücrelerindeki apelin mRNA ekspresyonu arasında (+) bir korelasyon vardır. Adipoz dokulardan salınan apelin, hiperinsülinemik kişilerde ve obezlerde daha fazla salınmaktadır. Adiposit yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla salınmasına neden olmaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hemde insülin seviyeleri önemli ölçüde yüksektir (129).

Tablo 7. Apelin'in fizyolojik rolü ve etkileri

Sistem	Etkileri
Kardiyak	Güçlü pozitif inotrop, Apoptozisten koruyucu, kardiyomyopatili hastalarda değişen peptid ve reseptör konsantrasyonu
Vasküler	Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı ile vazodilatasyon), Anjiotensin-2 nin basınca karşıt rolü
Hipotalamik ve pitüiter adrenal aks	Adrenalektomi, akut ve kronik streste hipotalamik paraventriküler nükleuslarda apelin reseptörü artışı
Pitüiter	Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımının inhibisyonu LH, FSH ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri
Hipotalamus	Su tüketimini artırır. Hipertonik solüsyon tüketiminden sonra ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslarda apelin reseptörü artışı, Isı merkezini uyarır. .
GIS	Gastrik hücre proliferasyonu, kolesistokinin salınımının artışı
Adipoinsülinler aks	Adipokin salınımı insülinle uyarılır. Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir. Hızlı insülin cevabını inhibe eder. (i.v. glukoz injeksiyonu ile)

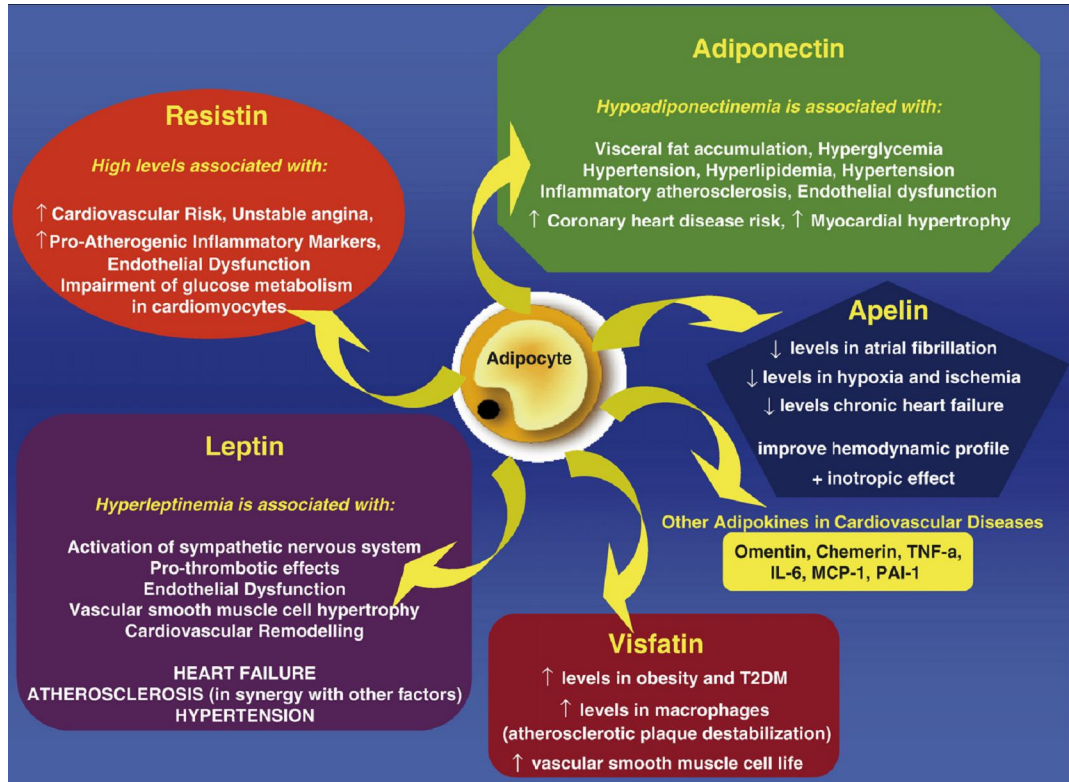
Tablo 8. Apelin seviyesini artıran ve düşüren nedenler:

Apelin seviyesini artıran nedenler:

1. Hipoksi
2. İnsülin direnci
3. Obezite
4. İnflamasyon
5. Erken dönem sistolik kalp disfonksiyonu

Apelin seviyesini düşüren nedenler:

1. Ciddi kalp yetmezliği
2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
3. Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı
4. Kronik atriyal fibrilasyon



Şekil 1. Apelin ve diğer adipositokinler

1.5. Vaspin

Adipositokinler başlıca yağ dokusunda sentezlenen ve dolaşıma geçerek hedef dokuları etkileyen sitokinlerdir. Adipositokinlerin adrenal, immün, santral ve periferik sinir sistemi gibi çok çeşitli sistemler arasında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri, leptin, TNF- α , adiponektin, resistin gibi birçok madde adipositler tarafından salgılanır. Son dönemde, öncelikle tip 2 diyabetli ratların viseral yağ dokusunda sentezlenmekte olan ve insülin duyarlılaştırıcı etkileri olan ve vaspin olarak tanımlanan yeni bir adipokin belirlenmiştir. Vaspin viseral adipoz doku kaynaklı antiproteaz aktiviteye sahip bir adipokindir ve obezite ile bozulmuş glukoz duyarlılığı için bir biomarker olma potansiyeline sahiptir. Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glukoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpin ailesinin bir üyesi olduğu görüşü öne sürülmüştür (138). Vaspin yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (13). Abdominal viseral yağ artışı insülin direnci, tip 2 DM ve koroner kalp hastalığı ile ilişkilidir (139). Obez bireylerde omentektomi ile viseral yağ kitlesinin azaltılmasının glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve metabolik profiller üzerine çok önemli ve uzun vadeli pozitif etkileri gösterilmiştir (140). Diğer yandan deri altı yağ dokusu kitlesinin azaltılmasının metabolik yararlarının olmadığı gösterilmiştir. Vucut yağ dokusunun azalması ve diabetin kötüleşmesi ile serum vaspin ekspresyonu azalmaktadır (141). İnsülin ve pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (13). Yakın zamanda gösterildi ki obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin mRNA ekspresyonu yağ kitlesine spesifiktir (141) ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (12). Yağ dokuda vaspin sentezinin normal glukoz toleransına sahip zayıf bireylerde tespit edilemediği fakat yağ kitlesinin artmasıyla, insülin duyarlılığının düşmesiyle ve bozulmuş glukoz toleransı ile vaspin sentezinin uyarılabildiği ortaya konulmuştur. İnsan yağ dokusunda vaspin mRNA sentezinin uyarılması obezite, ciddi insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili bir kompensatuar mekanizmayı temsil ediyor olabilir (141). Obez hastalarda adipokinleri de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış

ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (142). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve KVS riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (143-145). Yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (13). Vaspin, abdominal obesite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi geliştirdiğinden dolayı, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak kabul edilen Otsuka Long-Evans tokushima fatty (OLETF) ratların viseral yağ dokusundan izole edildi (146). Tip 2 diyabetli OLETF ratlar abdominal obesite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterizedir. Vucut ağırlığı ve insülin seviyesinin pik düzeye ulaştığı 30 haftalık ratlarda vaspin sentezi en yüksek düzeyde olmuştur. Bu yaştaki ratlarda viseral mezenteric ve retroperitoneal beyaz yağ dokusunda vaspin mRNA sentezi pik seviyededir. Daha sonraki 2 hafta boyunca insülin seviyeleri düşmüş, ilerleyici bir şekilde kilo kaybı görülmüş ve HbA1C seviyesi artmıştır. 50 haftalık ratlarda vaspin seviyesi yok olmuştur. Vaspin mRNA ekspresiyonu subkutan yağ dokusuna göre insan viseral yağ dokusunda daha sıklıkla saptanmıştır (141). Obez farelere vaspin verilmesi glukoz toleransını, insülin duyarlılığını düzeltmiş ve insülin direnci için gerekli aday genlerin sentezini değiştirmiştir (13). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroz oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (12). Aust G. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karotit arter stenozunun şiddeti ile serum vaspin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmamış fakat düşük serum vaspin seviyelerinin karotit arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilmiş iskemik olaylarla korele olduğu görülmüştür (147). OLETF ratlarda 50. haftada şiddetli hiperglisemi geliştiğinde serum vaspin seviyelerinin belirgin azaldığı, ancak insülin ve pioglitazon tedavilerinin bu grup ratlarda 50. haftada serum vaspin seviyelerini artırdığı görülmüştür (13). İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ve insülin duyarlılığın ve glikoz metabolizması markırları arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (138). Youn ve ark. (12) geliştirdikleri eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini göstermişlerdir. Vaspin serum konsantrasyonu erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada dört haftalık egzersiz sonrası vaspin seviyesi

önemli ölçüde artmıştır. Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmişken tip 2 DM nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (12). Benzer şekilde Seeger ve ark. (148) kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma populasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu buldular. Cinsiyete bağımlı düzenleme aynı zamanda adiponektin ve leptin içinde söz konusu olduğu bildirilmiştir Kadınlarda leptin, adiponektin gibi serum vaspin seviyesinin yüksek olmasında androjenlerin inhibitör etkileri ile olabilir (149, 150). Vaspin serum seviyelerinin zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında daha düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu gösterilmiştir. Eğitimsiz bireylerdeki fiziksel egzersizin ilk haftasında vaspin düzeyinin artışı insülin direncinin düzelmesini sağlayabilir (12). Youn ve arkadaşlarının bu paradox için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Bu diğer adiponektinler içinde geçerlidir. Örneğin IL-6'nın egzersiz sonrası ve esnasında artmışken istirahat durumunda artmış seviyeleri artmış BMI ve azalmış insülin duyarlılığı ile korele olduğu bildirilmiştir. Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir. Hida ve ark. (13) tarafından yapılan çalışma gösterdi ki obez farelere rekombinan vaspin uygulaması insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzeltmiştir ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu değiştirmiştir. Obez bireylerde ki yağ dokularında vaspin sentezi yağ kitlesi ile ilişkilidir ancak normal glukoz toleransına sahip zayıf bireylerde bu ilişki belirlenememiştir (141). Viseral vaspin sentezi vucut kitle indeksi ile koreledir. Vaspinin sentezindeki artış insülin direncine karşı bir savunma faaliyeti olabilir. Gülçelik ve ark. (151) serum vaspin seviyelerinin diyabetik kadınlarda insülin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve serum vaspin seviyelerinin HbA1C ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. İyi glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda serum vaspin seviyeleri kötü kontrol edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada nöropati, retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda mikrovasküler komplikasyonları olmayanlara göre serum vaspin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Metformin tedavisi alan hastalarda da serum

vaspin seviyesi daha düşük bulunmuştur (151). Polikistik over sendromu İnsülin direnci ve obezite ile ilişkilidir. Tan ve arkadaşları polikistik over sendromlu kadınlarda adipoz dokuda ve serumda vaspın seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Polikistik over sendromlu bayanlarda metformin tedavisi ile serum vaspın seviyeleri azalmıştır (152). Diyabeti olmayan bireylerde insülin duyarlılığı ile ilgili vaspının major bir rolü bulunmamıştır. Oral kontraseptif kullanan bayanlarda serum vaspın seviyeleri, erkeklerden ve oral kontraseptif kullanmayan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (153). Serum vaspın seviyeleri yemeklerle ilişkili diurnal çeşitlilik gösterir ve bu vaspının metabolik regülasyonda bir rolünü göstermektedir (154).

2. MATERYAL METOD

Çalışmaya F.Ü Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniğinde non invazif tanı yöntemlerinde yüksek riskli KAH tanısı konulup koroner anjiyografi endikasyonu alan ve F.Ü Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında Haziran 2008 – Nisan 2009 tarihlerinde rutin koroner anjiyografiye girecek olgular prospektif olarak alındı. Olguların 30'u normal koroner anatomi, 30'u enaz bir koroner arterinde % 50 veya daha fazla stenoz tespit edilen koroner arter hastası ve 30'u da koroner yavaş akım tanısı olmak üzere toplam 90 olgu alındı.

2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Yavaş akım TİMİ frame sayım metoduna göre KYA tanısı konulan, en az bir koroner arterin de %50 ve üzerinde darlığı olan ve normal koroner anatomi tespit edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgular alındı. Çalışmaya yaş ve cinsiyet olarak benzer olgular alındı.

2.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya alındığı sırada akut koroner sendromlu, diyabetik, hipertansif, obez (BMI≥30) ve daha önce revaskülarizasyon (koroner by-pass ve perkutan transluminal koroner anjioplasti) uygulanmış, kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik akciğer hastalığı, malign aritmi, bağı dokusu hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiomyopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.3. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi işlemi Philips İntegris Allura 9 C monoplane diagnostic kardiyovasküler, interventional procedures poly diagnost G. Stant digital imaging (2006, The Nederland B.V) koroner anjiyografi cihazı kullanılarak Judkins tekniği ile sol kalp kateterizasyonu ve sağ ve sol koroner anjiyografileri yapıldı. Sol ön oblik ve kraniyal, sağ ön oblik ve kaudal ve horizontal pozisyonlardan koroner anjiyografi kayıtları alındı. Koroner anjiyogram sırasında opak madde olarak iohexol 350 mgI/ml (Amersham Health, Co. Cork, İrlanda) kullanıldı. İşlem sırasında her bir pozisyonda 6 ml opak madde koronerlere enjekte edildi.

2.4. Koroner Yavaş Akım ve TIMI Frame Sayısı

Koroner kan akımının devamlı sayısal bir değişken olarak daha objektif değerlendirilmesi amacıyla, sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaşması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (TIMI frame count) olarak kabul edildi. Philips İntegris Allura 9 C software VİSUB cabinet-CDM dijital görüntüleme sistemi üzerinde TIMI frame sayısı hesaplandı. TIMI frame sayısı hesaplanırken ilk tanıdan 36–48 saat sonra yapılan koroner anjiyografi görüntüleri kullanıldı ve en az 3 pozisyonda hesaplanan ölçümlerin ortalaması dikkate alındı. Ölçüm sırasında koroner artere kontrast maddenin girdiği frame, ilk frame olarak kabul edildi. Sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaştığı frame, son frame olarak kabul edildi. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplandı (155).

En az iki tecrübeli anjiyografi uzmanı tarafından, anjiyografik değerlendirmeler yapıldı.

Çalışmaya alınacak olan hastaların öyküleri alınıp, rutin fizik muayeneleri yapıldı, boy ve kiloları ölçülerek, vücut kitle indeksleri ve vücut yüzey alanları hesaplandı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, hsCRP, düzeyleri ve elektrokardiyografi kayıtları dosyalarından temin edildi.

Serum apelin ve vaspin için alınan 5 cc kan tüpte 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum iki ayrı ependorfa alınarak -20 derecede çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çözülerek; "Human Vaspin Enzyme Immunoassay Kit (RayBiotech, Inc, Cat# EIA-VAP-1)" ile "BIOTEC; ELX 800" (BioTek Instruments, ABD) marka ELISA okuyucusunda çalışılarak ng/mL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Serum apelin düzeyi için diğer 2 cc lik epondorflardaki örnekler Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çözülerek; enzim bağlantılı İmmünoassay (EIA) kit (PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC Cat# EK-057-15) ile firma kataloğunda tavsiye edilen yöntemle "BIOTEC; ELX 800" (BioTek Instruments, ABD) marka ELISA okuyucusunda çalışılarak ng/mL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

İstatistiki verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 12, 00 paket programında yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen parametrelerden CRP, apelin ve vaspın düzeylerine istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşüm uygulandı. Parametrik verilerin analizlerinde oneway ve posthoc Tukey testleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Chi-square testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya anjiyografik olarak; normal koroner anatomi tespit edilen 30 kontrol grubu (NKA) [yaş ortalaması 53, 9±10, 69 yıl; %16.7'si (n=5) erkek; %83.3'ü kadın (n=25)], en az bir koroner arterinde stenoz tespit edilen 30 koroner arter hastası (KAH) grubu, [yaş ortalaması 63.2±10.29 yıl; %40.0'ı (n=12) kadın; %60.0' ı (n=18) erkek] ve belirtilen koroner yavaş akım kriterlerine uyan 30 koroner yavaş akım (KYA) grubu [yaş ortalaması 54.53±13.69 yıl; %36.7'si (n=11) kadın; %63.3' ü (n=19) erkek] olmak üzere toplam 90 olgu alındı (Tablo 9).

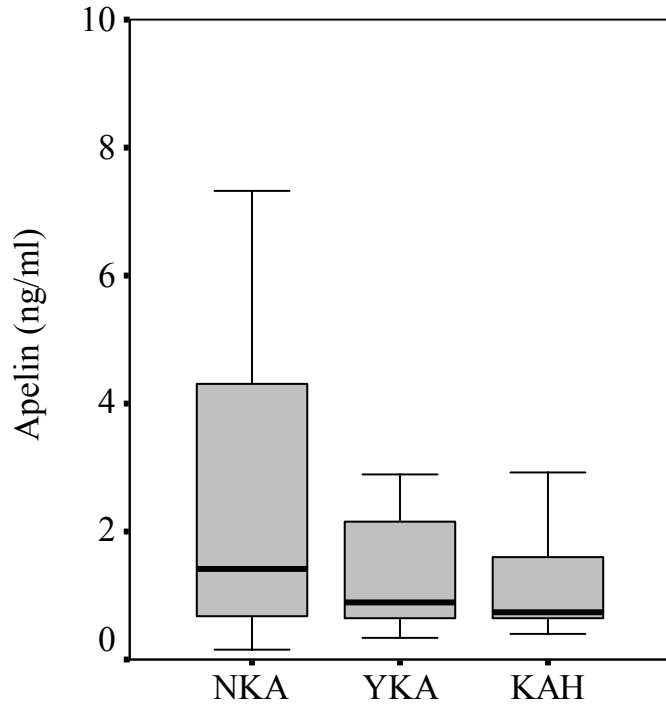
Tablo 9. Grupların labaratuvar ve demografik özellikleri

	NKA	YKA	KAH	Pa	Pb	Pc
Apelin (ng/ml)	2.96±3.03	1.84±2.1	1.38±1.45	0.927	0.525	0.321
Vaspin (ng/ml)	4988.9±805.1	1187.1±1432.1	4452.8±1623.6	0.000	0.637	0.000
Yaş (yıl)	53.9±10.69	54.5±13.69	63.2±10.29	0.981	0.008	0.013
Cinsiyet (E/K)	5/25	19/11	18/12	0.000	0.001	0.791
BMI (kg/m ²)	26.33±2.78	26.99±4.43	25.2±3.4	0.762	0.457	0.144
SAB (mmHg)	118.3±10.6	119.8±12.7	118.0±22.4	0.934	0.996	0.902
DAB (mmHg)	76.1±6.5	77.6±8.1	78.6±7.8	0.723	0.409	0.865
Kalp hızı (atım/dk)	76.4±9.3	72.3±7.8	74.2±7.5	0.144	0.570	0.649
Hb (g/dl)	13.1±1.0	14.2±1.5	13.5±2.7	0.048	0.617	0.316
Hct%	38.3±4.04	42.1±4.9	41.1±4.2	0.003	0.360	0.686
WBC (1x1000)	7.5±1.9	7.7±1.4	8.4±2.9	0.888	0.217	0.444
Platelet (1x1000)	250.9±64.6	272.7±55.7	228.1±69.2	0.391	0.349	0.022
Üre (mg/dL)	37.7±12.0	36.1±9.7	41.7±11.8	0.846	0.364	0.140
Kreatinin (mg/dL)	0.9±0.15	1.01±0.1	1.01±0.13	0.083	0.099	0.996
Na (mmol/L)	138.9±1.2	140.4±2.2	138.9±2.2	0.007	0.998	0.008
K (meg/L)	4.1±0.3	4.2±0.3	4.2±0.5	0.777	0.665	0.981
CRP (mg/dL)	7.8±6.03	9.7±4.4	8.4±3.6	0.392	0.898	0.630
Total kolesterol	206.3±41.6	199.8±34.5	198.4±40.5	0.792	0.710	0.989
LDL (mg/dL)	130.8±30.3	126.06±28.1	124.9±30.8	0.812	0.730	0.989
Trigliserid (mg/dL)	152.1±62.4	168.1±77.1	161.2±89.4	0.703	0.891	0.937
Glukoz (mg/dL)	97.3±15.1	97.7±19.5	102.6±34.9	0.998	0.688	0.723

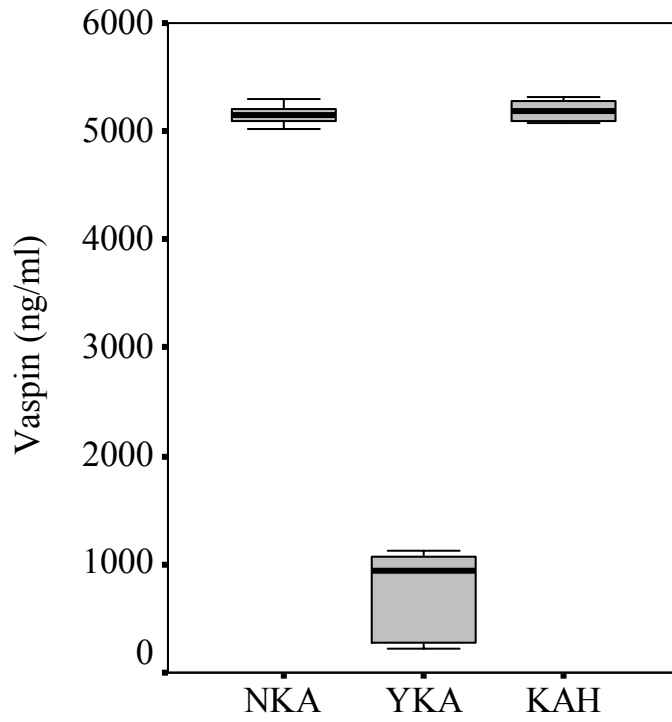
Pa: Normal koroner anatomili grup ile yavaş koroner akım grubu arasındaki P değeri

Pb: Normal koroner anatomili grup ile koroner arter hastalığı grubu arasındaki P değeri

Pc: Yavaş koroner akım grubu ile koroner arter hastalığı grubu arasındaki P değeri



Şekil 2. Serum Apelin Düzeyleri



Şekil 3. Serum Vaspilin Düzeyleri

Tablo 10. Gruplara göre Apelin düzeylerinin karşılaştırılması

	NKA (n=30)	YKA (n=30)	KAH (n=30)	P
Apelin (ng/ml)	2.96±3.03	1.84±2.1		0.153
		1.84±2.1	1.38±1.45	0.730
	2.96±3.03		1.38±1.45	0.028

Tablo 11. Gruplara göre Vaspin düzeylerinin karşılaştırılması

	NKA (n=30)	YKA (n=30)	KAH (n=30)	P
Vaspin (ng/mL)	4988.9±805.1	1187.1±1432.1		0, 000
		1187.1±1432.1	4452.8±1623.6	0, 000
	4988.9±805.1		4452.8±1623.6	0, 305

Tablo 12. NKA grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları

NKA Grubu (n=30)	apelin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.06	0.70
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.05	0.70
Sistolik arter basıncı (mmHg)	0.19	0.31
Diastolik arter basıncı (mmHg)	0.20	0.28
Kalp hızı (atım/dk)	-0.28	0.12
Total kolesterol (mg/dL)	-0.11	0.50
LDL kolesterol (mg/dL)	-0.09	0.60
Trigliserid (mg/dL)	0.76	0.76
CRP (mg/dL)	-0.13	0.58
Glukoz (mg/dL)	0.40	0.02

Tablo 13. NKA grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

NKA Grubu (n=30)	vaspin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.08	0.60
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.53	0.005
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.04	0.83
Diastolik arter basıncı (mmHg)	-0.13	0.51
Kalp hızı (atım/dk)	0.33	0.09
Total kolesterol (mg/dL)	-0.09	0.60
LDL kolesterol (mg/dL)	0.001	0.90
Trigliserid (mg/dL)	-0.58	0.002
CRP (mg/dL)	-0.27	0.29
Glukoz (mg/dL)	-0.17	0.39

Tablo 14. YKA grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları

YKA Grubu (n=30)	apelin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	-0.08	0.6
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.05	0.7
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.35	0.06
Diastolik arter basıncı (mmHg)	-0.25	0.17
Kalp hızı (atım/dk)	0.48**	0.008
Total kolesterol (mg/dL)	-0.21	0.2
LDL kolesterol (mg/dL)	-0.02	0.9
Trigliserid mg/dL)	-0.17	0.3
CRP (mg/dL)	-0.39	0.07
Glukoz (mg/dL)	0.52	0.003

Tablo 15. YKA grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

YKA Grubu (n=30)	vaspin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.3	0.07
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.057	0.06
Sistolik arter basıncı (mmHg)	0.16	0.4
Diastolik arter basıncı (mmHg)	0.33	0.07
Kalp hızı (atım/dk)	-0.20	0.2
Total kolesterol (mg/dL)	-0.018	0.9
LDL kolesterol (mg/dL)	0.01	0.9
Trigliserid (mg/dL)	0.1	0.3
CRP (mg/dL)	-0.28	0.2
Glukoz (mg/dL)	-0.06	0.72

Tablo 16. KAH grubundaki bazı parametrik verilerin apelin ile korelasyonları

KAH Grubu (n=30)	apelin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.28	0.14
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.15	0.42
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.003	0.98
Diastolik arter basıncı (mmHg)	0.04	0.80
Kalp hızı (atım/dk)	-0.10	0.40
Total kolesterol (mg/dL)	0.26	0.16
LDL kolesterol (mg/dL)	0.06	0.70
Trigliserid (mg/dL)	0.011	0.95
CRP (mg/dL)	0.20	0.30
Glukoz (mg/dL)	-0.37	0.85

Tablo 17. KAH grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

KAH Grubu (n=30)	vaspin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.39*	0.04
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0.36	0.06
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.13	0.51
Diastolik arter basıncı (mmHg)	-0.26	0.18
Kalp hızı (atım/dk)	-0.10	0.90
Total kolesterol (mg/dL)	0.16	0.41
LDL kolesterol (mg/dL)	0.04	0.80
Trigliserid (mg/dL)	0.14	0.40
CRP (mg/dL)	-0.08	0.70
Glukoz (mg/dL)	0.23	0.23

Gruplar arasında; yaş, SAB, DAB, BMI, hiperlipidemi, kreatinin, Hb, K, WBC, platelet sayısı ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$) (Tablo 9). Gruplar, laboratuvar verilerine göre istatistiki olarak benzerdi ($p>0.05$). (Tablo 9). YKA grubunda apelin düzeyleri kalp hızı ve glukoz ile pozitif korele, yaş, BMI, SAB, DAB, TG düzeyi, TK, LDL kolesterol ve CRP ile negatif korele olduğu görüldü (Tablo 14). Ancak bu grupta serum apelin düzeyleri kalp hızı ve glukoz dışında herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). YKA grubunda serum apelin düzeyleri kalp hızı ve glukoz ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). NKA grubunda serum apelin düzeyleri ile yaş, BMI, SAB, DAB, TG düzeyi ve glukoz düzeyi ile pozitif korele, kalp hızı, TK, LDL kolesterol ve CRP ile negatif korele olduğu görüldü (Tablo 12). Ancak bu grupta serum apelin düzeyleri glukoz dışındaki herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). KAH grubunda serum apelin düzeyleri ile yaş, BMI, DAB TK, LDL kolesterol, TG ve CRP ile pozitif korele, SAB, glukoz ve kalp hızı ile negatif korele olduğu görüldü (Tablo 16). Ancak bu grupta serum apelin düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

YKA grubunda serum vaspin düzeyleri yaş, SAB DAB, LDL kolesterol ve TG ile pozitif korele, BMI, TK, CRP, glukoz ve kalp hızı ile negatif korele olduğu görüldü. Ancak bu grupta serum apelin düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). (Tablo 15). NKA grubunda serum vaspin düzeyleri yaş, DAB, LDL kolesterol ile pozitif korele, BMI, SAB, TK, TG, CRP, glukoz ve kalp hızı ile negatif korele olduğu görüldü. NKA grubunda serum vaspin düzeyleri BMI ve TG parametreleri dışındaki diğer parametrelerle ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 13). NKA grubunda serum vaspin düzeyleri BMI ve TG parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). KAH grubunda serum vaspin düzeyleri yaş, TK, LDL kolesterol, TG ve glukoz ile pozitif korele, BMI, SAB, DAB, CRP ve kalp hızı ile negatif korele olduğu görüldü. KAH grubunda serum vaspin düzeyleri yaş dışındaki diğer parametrelerle ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 17). KAH grubunda serum vaspin düzeyleri yaş ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Apelin düzeylerinin YKA ile KAH ve NKA grupları arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Ancak apelin düzeyleri NKA grubuna göre KAH grubunda daha düşüktü. Bu da, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Vaspin düzeylerinin YKA ile KAH ve NKA grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). YKA grubunda vaspin düzeyleri NKA ve KAH gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Yine Vaspin düzeylerinin NKA ve KAH grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

4. TARTIŞMA

Ateroskleroz arter duvarında başlayıp damar lümeninde tıkanmaya yol açan kronik, ilerleyici, fibroinflamatuvar bir süreçtir. Hastalık, çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar ve ilerler. Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıya etkisi ile gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Aterosklerotik süreç yavaş ve sessiz gelişir, plağın rüptüre olması sonrasında akut koroner sendromun gelişmesi ile sonuçlanır. Rüptüre eğilimli aterom plağı hassas plak olarak tanımlanır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskularizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Aterosklerozun temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi yağlı çizgilenmeye neden olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bu plağın oluşmasını ve plak rüptürünü uyarır.

Koroner yavaş akım küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa yol açan bir süreçtir. Koroner yavaş akım; sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığının bir variantı olarak değerlendirilir. Koroner yavaş akım (KYA) koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır (9). Bu angiyoğrafik gözlemin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner yavaş akımın fizyopatolojisinde, mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ile oklüziv hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (5). KYA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (7, 8, 10, 113).

İlk kez 1972'de tanımlanan KYA, önceleri, göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiografi üçlüsü ile tanı alan Kardiyak Sendrom X içinde

değerlendirilmekteydi. Her iki durumda da ET (Endotelin) düzeyi yüksekliği ve NO (Nitrik oksit) konsantrasyonu düşüklüğünün saptanması ve son zamanlarda yapılan intrakoronar basınç ölçümleri ile mikrovasküler dirençte artış saptanması aralarındaki ilişkiyi doğrular nitelikte bulgular vermektedir. Vizüalize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle YKA'lı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir, olayın suçlusunu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların neticesinde, YKA'yı KAH alt tipi olarak görmek daha doğru olacaktır. Aterosklerozun erken evrelerinde ilerleyici değişiklikler damar duvar içinde gerçekleşmektedir. Damar duvarında oluşan depositlerin lümenine doğru değil dışı doğru itilmeye sebep olması pozitif yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Bundan yol çıkarak, KYA'deki durum erken safhada saptanmış KAH olabileceği öne sürülmüştür. Ancak mikrovasküler yapının damar direncini artıracak şekilde gelmesini tam olarak açıklayamamaktadır.

Apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipokindir. Son zamanlarda dislipidemide azaldığı bildirilmiştir (118). Bu protein G proteine bağlı bir reseptör olan APJ reseptörünün endojen ligandıdır. Apelinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir ve birçok dokuda apelin reseptörü ve ligandı bulunmaktadır. Diğer dokulara oranla kardiyovasküler ve sinir sisteminde etkileri daha belirgindir. Apelin yaygın olarak periferde endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedir (120). Hipoksi ile adiposit kökenli apelin sentezinin artışı gösterilmiştir (123). Yine glukoz yoksunluğu ile uyarılan kardiyomyosit apoptozisine karşı apelinin koruyucu rolü gösterilmiştir (124). Apelin birçok sistemi etkilemektedir. En önemli etkilerini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden göstermektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apelinin kan basıncının düzenlenmesinde (16), kardiyak kontraktilitede (125), sıvı dengesinde, ön hipofiz fonksiyonlarında, anjiyogenesiste ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Genel olarak apelinin inotropik ve NO yolu ile vazodilatasyon etkisinden dolayı faydalı rolleri vardır. Ancak tümör angiogenezindeki rolü ile oksidatif strese bağlı aterosklerotik etkileri de vardır.

Apelinin aterosklerozdaki rolü anjiyotensin-I'e benzer. Düz kas hücrelerine doğrudan etki ederek vazokonstriksiyon oluşturmaktadır ve kalpte pozitif inotropik etki göstermektedir. Apelin miyokardial hipertrofi oluşturmada hasarlı miyokarda bile güçlü ve uzun süreli pozitif inotropik aktivitesi vardır. Ayrıca vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon oluşturarak kan basıncını düşürmektedir. Sağlıklı bireylere göre erken dönem kalp yetmezliğinde plazma apelin seviyesinin arttığı fakat şiddetli kalp yetmezliğinde seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (128). Kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda plazma apelin 12 seviyesi normal bireylerle karşılaştırıldığında %50 oranında düşük bulunmuştur. BNP seviyeleri ile ters korele bulunmuştur. Plazma apelin 36 seviyeleri ciddi kronik akciğer hastalığında, sağ ventrikül basıncı artmış idiyopatik pulmoner hipertansiyonlular ve ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda düşmüştür. Adipositlerden apelin sentezi insülin tarafından uyarılır ve plazma apelin seviyesi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili obezitede yükselmektedir. Apelin hiperinsülinemik durumlarda ve obezlerde daha fazla salınmaktadır. Yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla üretimine neden olmaktadır (129). Apelinin inflamasyonla ilişkisi kanıtlanmıştır. TNF- α 'nın invitro olarak adipositlerden apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (130). Adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- α , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve KVH gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır (121, 131). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperkolesterolemili bireylerde apelin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (118). Dislipidemisi olan sağlıklı bireylerde tedavi tipinden bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile plazma apelin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (132). AMI lü hastalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (133). Yapılan hayvan çalışmalarında apelin ve reseptörlerinin anjiogenezisten sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Embriyonik damar endotelinde apelin bol miktarda sentezlenir.

Vaspin son dönemde, öncelikle tip 2 diyabetli ratların visceral yağ dokusunda sentezlenmekte olan ve insülin duyarlılaştırıcı etkileri olan yeni bir adipositokindir. Vaspin visceral adipoz doku kaynaklı antiproteaz aktiviteye sahip bir adipokindir ve obezite ile bozulmuş glukoz duyarlılığı için bir biomarker olma potansiyeline

sahiptir. Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glukoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpin ailesinin bir üyesi olduğu görüşü öne sürülmüştür (138). Abdominal viseral yağ artışı insülin direnci, tip 2 DM ve koroner kalp hastalığı ile ilişkilidir (139). Obez bireylerde omentektomi ile viseral yağ kitlesinin azaltılmasının glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve metabolik profiller üzerine çok önemli ve uzun vadeli pozitif etkileri gösterilmiştir (140). Vucut yağ dokusunun azalması ve diabetin kötüleşmesi ile serum vaspin ekspresyonu azalmaktadır (141). İnsülin ve pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (13). Yakın zamanda gösterildi ki obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin mRNA ekspresyonu yağ kitlesine spesifiktir (141) ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (12). Yağ dokuda vaspin sentezinin normal glukoz toleransına sahip zayıf bireylerde tespit edilemediği fakat yağ kitlesinin artmasıyla, insülin duyarlılığının düşmesiyle ve bozulmuş glukoz toleransı ile vaspin sentezinin uyarılabildiği ortaya konulmuştur. İnsan yağ dokusunda vaspin mRNA sentezinin uyarılması obezite, ciddi insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili bir kompensatuar mekanizmayı temsil ediyor olabilir (141). Obez hastalarda adipokinleri de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (142). Gülçelik ve ark. (151) serum vaspin seviyelerinin diyabetik kadınlarda insülin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve serum vaspin seviyelerinin HbA1C ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. İyi glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda serum vaspin seviyeleri kötü kontrol edilen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada nöropati, retinopati veya nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda mikrovasküler komplikasyonları olmayanlara göre serum vaspin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Metformin tedavisi alan hastalarda da serum vaspin seviyesi daha düşük bulunmuştur. Tan ve ark. (152) polikistik over sendromlu kadınlarda adipoz dokuda ve serumda vaspin seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Polikistik over sendromlu bayanlarda metformin tedavisi ile serum vaspin seviyeleri azalmıştır. Diyabeti olmayan bireylerde insülin duyarlılığı ile ilgili vaspinin major bir rolü bulunmamıştır. Oral kontraseptif kullanan bayanlarda serum vaspin seviyeleri, erkeklerden ve oral kontraseptif kullanmayan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur

(153). Serum vaspin seviyeleri yemeklerle ilişkili diurnal çeşitlilik gösterir ve bu vaspinin metabolik regülasyonda bir rolünü göstermektedir (154).

Yaptığımız tez çalışmasında serum apelin düzeyleri KYA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunamadı. KAH grubunda ise NKA grubuna göre serum apelin düzeyleri daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Serum vaspin düzeylerinin KYA grubu ile KAH ve NKA grupları arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). YKA grubunda vaspin düzeyleri NKA ve KAH gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Yine Vaspin düzeylerinin NKA ve KAH grupları arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmanın sınırlılıkları olarak; öncelikle anlamlı darlığın eşlik etmediği KYA'nın, nadir görülen bir KAH patolojisi olması ve etyolojisinin de heterojen karakter göstermesi nedeni ile bu grupta homojen bir grup oluşturulmasını zorlaştırılmaktadır. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı bulunan olgularda yapılan İVUS ve otopsi çalışmalarında da gösterdiği gibi damar lümeninde geniş bir alanda aterosklerotik plak olmasına rağmen lümen normal gözükülebilir. Bu nedenle hastaların teşhisinde IVUS yapılamamış olması da çalışmanın diğer sınırlılığı olarak değerlendirildi.

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 apelin ve vaspin düzeylerinin azaldığını öne süren birçok çalışmayı referans olarak atherosklerozun bir varyantı olduğunu düşündüğümüz KYA'da serum apelin ve vaspin düzeylerini inceledik. Bunun sonucunda KYA'da apelin seviyeleri daha düşük bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ancak vaspin seviyeleri ise KYA'da anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu nedenle KYA etiyopatogenezinde öncelikli olarak vaspin ve daha sınırlı olarak apelinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak yinede bu moleküllerin KAH'ı ve onun bir varyantı olarak düşünülen KYA'ı taramak için günlük kullanıma girebilmesi için bugün için kullandığımız atheroskleroz risk faktörlerinden bağımsız maliyet/fayda açısından daha büyük gruplarda araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King BS, Wellens HJJ. Hurst's The Heart Mcgraw-Hill Companies 2002; 10: 1065- 1108.
2. Hanson G, Nilsson J, Crawford MH, Di Marco JP, Asplund K, Carabello AB, et al. Crawford Kardiyoloji Dursun AN, Göran K (çevirenler) Formmat Istanbul 2003; 1: 1.
3. McGill HC Jr. George Lyman Duff memorial Lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 443-451.
4. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, et al. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 611-617.
5. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161.
6. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon- a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
7. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsarı A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
8. Pekdemir H, Cin VG, Camsarı A, Akkus MN, Doven O, Parmaksız HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-133.
9. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Anjina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries- A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71 .
10. Cin VG, Pekdemir H, Camsarı A, Cicek D, Akku MN, Parmaksız HT, et al. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J* 2003; 44: 907-919.

11. Dağlı N, Öztürk Ü, Karaca I, Yavuzkir M, Koca S, Akbulut H, et al. Adiponectin levels in coronary artery ectasia. *Heart and Vessels* 2009; 24: 84-89.
12. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-377.
13. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Aca Sci* 2005; 102: 10610–10615.
14. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006; 52: 853-859.
15. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida Sİ, Shimoyamada H, Yasuzaki H, et al. Requirement of Apelin-Apelin reseptor system for oxidative stres-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 1705-1712.
16. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 551-558.
17. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blod presure via a nitric oxide- dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
18. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: 419-420.
19. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-9.
20. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND, 2003; 1: 1.

21. 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.
22. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Kültürsay H (editor). *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001: 31-66.
23. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JJ, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
24. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
25. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69: 19-29.
26. 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.
27. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
28. Wung BS, Cheng JJ, Shyue SK, Wang DL. NO modulates monocyte chemotactic protein-1 expression in endothelial cells under cyclic strain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1941-1947.
29. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842-851.
30. Öngen Z. Aterotrombozun Fizyopatolojisi. *Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi* 2004; 4: 186-191.
31. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 448-454.

32. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 559-622.
33. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002; 8: 422-430.
34. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 15.
35. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos Yayınları, 2001: 31-61.
36. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90: 19-26
37. 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. *BHJ* 1993; 69: 377-381.
38. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69: 30-37.
39. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.
44. 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.
45. 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.
46. Ward MJ, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Clinical implications of arterial remodeling. *Circulation* 2000; 102: 1186-1191.
47. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjær C, Heagarty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28: 505-506.
48. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Stella PR, Jaegere PP, Borst C. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Heart* 1999; 82: 461-464.
49. Danesh J: Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: 434
50. Hendrix MG, Salimans MM, Van Boven CP, Brugeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23-28.
51. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thrombs* 1993; 13: 1501-1504.
52. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 3397-3400.

53. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae* / Atherosclerosis Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 979-982.
54. Ridger PM, Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Med* 1998; 46: 391-395.
55. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated c-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108-1930.
56. Ridker PM, Rifai N, Rose L. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557.
57. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-987.
58. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 791-804.
59. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E (editor). *Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1105-1125.
60. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
61. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Aukrust P. Atherosclerotic plaque stability-what determines the fate of a plaque? *Progress in Cardiovascular Disease* 2008; 51: 183-194.
62. Abanonu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 2005.
63. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002: 2-22.

64. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
65. 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.
66. 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.
67. Simon LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5-10.
68. Babiak J, Rudel LL, Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism* 1987; 1: 515-550.
69. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD et al. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 2003; 108: 2041-2048.
70. Asman G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the prospective Cardiovascular Muenster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 10-13.
71. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division*, 2002; 10: 1065-1093.
72. 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.

73. 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.
74. Santo-Tomas M, Lopez-Jimenez F, Aldrich HR. Debunking the yuppie habit: cigars and endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 232-233
75. Aparcı M, Arslan Z, Işılak Z, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö, Uz Ö, et al. Gençlerde sigara içiminin aterosklerotik risk faktörleri üzerine olumsuz etkisi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 193-198.
76. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2004; 10: 926-932.
77. Kannel WB, Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 1995; 18: 181-196.
78. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
79. 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.
80. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
81. Kris-Etherton PM: AHA Science Advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100: 1253-1258.
82. Marx N. C-peptide as a mediator of lesion development in early diabetes- a novel hypothesis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 67-71.

83. Smith SC Jr, Milani RV, Arnett DK, Crouse JR 3rd, McDermott MM, Ridker PM et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation* 2004; 109: 2613-2616.
84. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. *Br Heart J* 1981; 45: 193-197.
85. Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. Mental stress as a trigger for myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996; 14: 271-287
86. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığında Yeni Risk Faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi: Kardiyovasküler Korunma* 2003; 1: 4-15.
87. Domaniç N. Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Statinler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma* 2003; 1: 61-73.
88. 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.
89. Resnick HE, Foster GL. Prevalance of elevated ankle-brachial index in the United States 1999 to 2002. *Am J Med* 2005; 118: 676-679.
90. Erbel A, Ge J, Bockischt A, Kearney P, Görge G, Haude M, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-889.
91. Bassenge E, Heush G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow İn health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77-165.
92. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985; 7: 129-136.
93. 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.
94. 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.
 95. Sevimli S, Büyükkaya E, Gündoğdu F, Arslan Ş, Aksakal E, Gürlertop Y, Ateşal S. Koroner yavaş akımı olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonları: Doku Doppler çalışması *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35: 360-365.
 96. 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
 97. 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: 117-120.
 98. Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dypridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87: 777-779.
 99. 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.
 100. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52: 507-514.
 101. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91: 2904-2910.
 102. 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.

103. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1988, 30: 349-380.
104. 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.
105. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects *Am J Med* 1988; 84: 22-27.
106. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Cin VG, Doven 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.
107. 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.
108. 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.
109. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992; 116: 1268-1275.
110. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholom Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 405-418.
111. 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.
112. Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res* 1996; 29: 605-613

113. 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.
114. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation*, 1995; 91: 2904-2910.
115. 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.
116. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888.
117. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476
118. Taşci I, Dogru T, Naharcı I, Erdem G, Yılmaz MI, Sönmez A. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 428-432.
119. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, De Luca B, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo* 2002; 16: 333-336.
120. Kleinz M.J, Davenport A.P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004; 118: 119-125.
121. Kleinz M.J, Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.

122. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 190-194.
123. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C, Dray C, et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *Faseb J* 2008; 22: 4146-4153.
124. Zhi Z, Bo Y, Gui-zhou T. Apelin protects against cardiomyocyte apoptosis induced by glucose deprivation. *Chin Med J* 2009; 122: 2360-2365
125. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 431-440.
126. Japp GA, Cruden LN, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular Effects of Apelin In Vivo in Man. *J Am Coll cardiol* 2008; 52: 908-913.
127. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009; 54: 598-604.
128. Földes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves, M, Lindstedt KA, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480–485.
129. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
130. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNF alpha up-regulates apelin expression in human and Mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-1530.

131. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–2200.
132. Taşci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, Acikel C, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009; 204: 222-228.
133. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 551-558.
134. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, DuBois GC, Pomerantz RJ. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Virology*. 2003; 317: 84-94.
135. Han S, Wang G, Qi X, Lee HM, Englander EW, Greeley GH. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2008; 294: 1832-1839.
136. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?. *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
137. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Prineas E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
138. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res* 2008; 36: 625-629.
139. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738
140. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 193–199.

141. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-436.
142. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
143. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-1143.
144. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-77.
145. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
146. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992; 41: 1422-1428.
147. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Kloting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2008; 204: 262-266.
148. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.
149. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
150. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-946.
151. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Umsan A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *European journal of Endocrinology* 2009; 160: 65-70

- 152.** Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, Kennedy CR, Lehnert H, Randeve HS. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-1507.
- 153.** Loeffelholz CV, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 507-513.
- 154.** Jeong E, Youn BS, Kim DW, Kim EH, Park JW, Namkoong C, et al. Circadian Rhythm of Serum Vaspin in Healthy Male Volunteers: Relations to Meals. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2010; 95: 1869 - 1875.
- 155.** Gibson CM, Cannon CP, Piana RN. Relationship of coronary flow to myocardial infarction size: two simple new methods to sub-classify TIMI flow grades (Abst). *Circulation* 1992; 86: 1-453.

6. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Tunceli ili Hozat ilçesi Yüceldi Köyünde doğdum. İlköğretimimi Yüceldi köyünde, ortaokulu Hozat ilçesinde ve liseyi Elazığ'da okudum. 1991 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde mezun oldum. Bitlis ili Tatvan Güntepe sağlık Ocağında, Eazığ ili Karakoçan Merkez sağlık ocağı ve Devlet hastanesi ile Ankara ili Gölbaşı Öyse kent sağlık ocağında tıp doktoru olarak çalıştım. 2006 yılında Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli ve üç çocuk babasıyım.