



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE KORONER RİSK
FAKTÖRLERİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI VE CİDDİYETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

DR. Hilal KURTOĞLU GÜMÜŞEL

İSTANBUL 2008



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE KORONER RİSK
FAKTÖRLERİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI
YAYGINLIĞI VE CİDDİYETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Saide AYTEKİN

DR. Hilal KURTOĞLU GÜMÜŞEL

İSTANBUL 2008

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri kurucusu ve eski yönetim kurulu başkanı merhum Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın Prof. Dr. İ. C. Cemşid Demiroğlu'na, Mütevelli Heyeti 1. Başkan Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Canan Karatay Efendigil'e, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Hakan Berkkan'a,

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invazif kardiyoloji rotasyonum boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Vedat Aytekin'e, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca bilgisiyle bana ışık tutan, tezimin tüm aşamalarında tecrübeleri ve katkılarıyla beni yönlendiren hocam Sayın Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım Sayın Prof Dr. Murat Gülbaran ve Sayın Doç. Dr. Çavlan Çiftçi'ye, tezimin oluşum ve gelişim sürecinde katkıda bulunan Sayın Yard. Doç. Dr. Alp Burak Çatakoğlu'na, değerli asistan doktor arkadaşlarıma

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan babam Mehmet Kurtoğlu, annem Elmas Kurtoğlu, sevgili kardeşim Dr. Tuğba İlkem Kurtoğlu'na, varlığı ve sevgisinden güç bulduğum sevgili eşim Engin Gümüşel'e ve ailemin tüm fertlerine, sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	1
2. ÖZET	2
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	3
3.1 Normal Endotel	3
3.2 Endotel Disfonksiyonu	12
3.3 Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Endotel Disfonksiyonu	15
3.4 Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri	18
4. AMAÇ	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM	22
5.1 Hasta Seçimi	22
5.2 Çalışma Protokolü	23
5.3 Risk Faktörlerinin Tanımlanması	23
5.4 Biyokimyasal Çalışmalar	24
5.5 Ultrasonografik Görüntüleme	25
5.6 Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi	28
5.7 İstatiksel Analiz	29
6. BULGULAR	30
6.1 Demografik Veriler	30
6.2 KAH Risk Faktörleri ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi	31
6.3 Brakiyal Arter Çapı ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi	36
6.4 KAH Varlığı ve Endotel Disfonksiyonu İlişkileri	36
6.5 KAH Yaygınlığı ve Ciddiyeti İle Endotel Disfonksiyonu İlişkileri	39
7. TARTIŞMA	45
8. SINIRLAMALAR	49
9. SONUÇ	50
10. KAYNAKLAR	51

1. KISALTMALAR

Ach	: Asetil kolin
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADP	: Adenozindifosfat
AUV	: Akımla uyarılan vazodilatasyon
Ark	: Arkadaşları
ATP	: Adenozintrifosfat
ATP III	: Adult Treatment Panel III
BAÇ	: Brakiyal arter çapı
BÇ	: Bazal damar çapı
BUN	: Kan üre azotu
DM	: Diabetes mellitus
EBVY	: Endotel bağımlı vazodilatatör yanıt
EDCF	: Endothelium derived constrictor factor
EDRF	: Endothelium derived relaxing factor
EKHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
NBVY	: Nitrogliserin bağımlı vazodilatatör yanıt
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
JNC VII	: Joint National Committe VII
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
n	: Hasta sayısı
NO	: Nitrik oksid
NOS	: Nitrik oksid sentetaz
P	: Anlamlılık düzeyi
PAF	: Platelet activating factor
ROC	: Receiver Operator Curve
VKİ	: Vücut kitle indeksi

2. ÖZET

Giriş ve Amaç: KAH, batılı toplumlarda en sık ölüm sebebidir. Endotel disfonksiyonunun, kardiyovasküler risk faktörleri ve KAH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; anjiyografik olarak saptanmış KAH'ı olan ve olmayan hastalarda, KAH risk faktörleri ile endotel disfonksiyonu ilişkisinin değerlendirilmesi ve KAH varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: KAH saptanan, 28'i kadın 80 hasta çalışma grubuna (ortalama yaş; 62.4 ± 9.9), normal koroner arterleri olan 14'ü kadın 20 hasta kontrol grubuna (ortalama yaş; 57.6 ± 10.5) alındı. Geçirilmiş koroner anjiyoplasti ya da aortokoroner bypass cerrahi hikayesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Endotel disfonksiyonu, brakial arter ultrasonografisi ile "endotel bağımlı vazodilatör yanıt" (EBVY) ve "nitrat bağımlı vazodilatör yanıt" (NBVY) ölçümleri yapılarak değerlendirildi KAH yaygınlığı ve ciddiyeti, hasta damar sayısı ve Gensini skoru ile belirlendi

Bulgular: KAH (+) grupta diyabetik hastalarda EBVY ve NBVY'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırasıyla; $p=0.037$, $p=0.035$), KAH (-) grupta ise 65 yaşın üzerindeki hastalarda NBVY'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0.05$) bulundu. Her iki grupta diğer risk faktörleri ile EBVY ve NBVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KAH (+) grupta KAH (-) gruba göre EBVY ve NBVY anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.0001$). KAH (+) grupta hasta damar sayısı ile EBVY, NBVY ve Gensini skor arasında güçlü düzeyde korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=-0.560$, $r=-0.522$, $r=0.601$; $p=0.0001$). KAH (+) grupta, EBVY için; %8.5 cut-off değerinin %95 duyarlılık ve %62 özgüllükle, NBVY için ise; %13.6 cut-off değerinin %91 duyarlılık ve %62 özgüllükle tek damar ve çok damar hastalığı ayırımını sağlayabileceği bulundu. KAH (+) grupta Gensini skor ile EBVY ve NBVY arasında çok güçlü düzeyde korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0.825$, $r=-0.778$; $p=0.0001$)

Sonuç: Çalışmamızda KAH risk faktörlerinden yaş ve diyabet ile endotel disfonksiyonu ilişkisinin belirgin olduğunu bulduk. KAH (+) grupta endotel fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğunu ve KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile endotel disfonksiyon derecesinin arttığını tespit ettik. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak, endotel fonksiyon bozukluğunun non-invazif olarak ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesinin, KAH tanısı, yaygınlığı ve ciddiyetinin öngörülmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Relationship Between Endothelial Dysfunction and Coronary Risk Factors and Coronary Artery Disease's Extend and Severity

Introduction and Objectives: Coronary artery disease (CAD) became the most common cause of death in western societies and endothelial dysfunction is supposed to be associated with CAD and cardiovascular risk factors. The goal of our study was to evaluate the relation between CAD risk factors and endothelial dysfunction in patients with or without any angiographically defined CAD and to show the association between endothelial dysfunction and, presence, extend and severity of CAD.

Materials and Method: 80 patients with CAD including 28 female patients (mean age 62.4 ± 9.9 years) were recruited to the study group and 20 patients with normal coronary arteries including 14 female patients (mean age 57.6 ± 10.5 years) to the control group. Patients with an history of coronary angioplasty or coronary artery by-pass surgery were excluded. Endothelial dysfunction was evaluated by assessing endothelium-dependent vasodilatory response (EDVR) and nitrate-dependent vasodilatory response (NDVR) with ultrasonography of brachial artery. Extend and severity of CAD was determined upon number of diseased vessels and Gensini score.

Results: Diabetic patients had significantly lower EDVR and NDVR values in CAD (+) group ($p=0.037$ and $p=0.035$, respectively), whereas patients above 65 years of age had a significantly lower NDVR value in CAD (-) group ($p=0.05$). Neither group provided a significant relationship between other risk factors and EDVR and/or NDVR values. EDVR and NDVR were also found to be significantly lower in CAD (+) group compared to that of CAD (-) group. ($p=0.0001$). A strong correlation was found out between number of diseased vessels and EDVR, NDVR and Gensini score ($r=-0.560$, $r=-0.522$, $r=0.601$, respectively $p=0.0001$). In the CAD (+) group, single-vessel and multi-vessel diseases could be distinguished by measuring EDVR with a cut-off level of 8.5 % (sensitivity: 95%, specificity: 62%) and NDVR with a cut-off level of 13.6 % (sensitivity: 91%, specificity: 62%). In addition, CAD(+) group presented a strong correlation between Gensini score and EDVR or NDVR ($r=-0.825$, $r=-0.778$ respectively, $p=0.0001$).

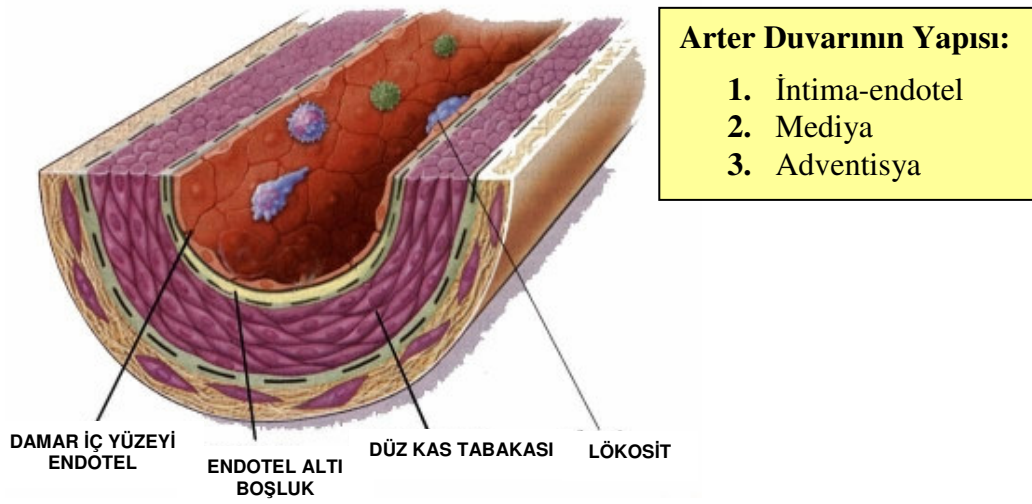
Conclusion: In the current study we detected a clear association between age and diabetes as CAD risk factors and endothelial dysfunction. We also realized that defects in endothelial function was more frequent in CAD (+) group and degree of endothelial dysfunction correlates well with the extend and severity of CAD. Based on data of our study, we suggest that evaluation of endothelial dysfunction with a non-invasive ultrasonographic method may be useful in diagnosis and prediction of CAD severity and extend.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar, dünya çapında 45 yaş üstü nüfusta birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için çeşitli yöntemler geliştirmektedir. Aterosklerotik hastalığın subklinik döneminde en önemli değişliklerden biri, tüm arteriyel yatakta görülen endotel disfonksiyonudur¹. Endotel disfonksiyonunun; endotel hücrelerinin fonksiyonel ve mekanik bütünlüğünün bozulmasının vasküler hasarın başlaması ve sürdürülmesine neden olan çok sayıda patofizyolojik olayı tetiklediği saptanmıştır.

3.1 Normal Endotel

Endotel; hücre tabakası vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların i yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelmiştir. Eskiden sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotelin, bugün vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboreglatr molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir doku olduğu gsterilmiřtir². Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi, ortalama 1 kg ağırlığında olup yaklaşık 1-7 m²lik bir yüzey alanı ile en büyük endokrin organımızdır³. Vücut ile kan arasındaki kritik, stratejik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır.



Şekil 1. Arter duvar yapısı

Bu genel fonksiyonlara ilaveten endotelial doku, akciğerlerde gaz değiş tokuşu, kalpte miyokardiyal fonksiyonun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositozis gibi vücudun farklı bölümleri için farklılaşmış rollere de sahiptir.

Normal Endotel Fonksiyonları:

- Damar tonusunun kontrolü
- Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi
- Dolaşan hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi

➤ **Damar Tonusunun Kontrolü**

1980 öncesi, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülmekteydi. Ancak bu görüş; Robert Furchgott ve arkadaşları (ark.) tarafından tavşan aortası üzerinde yapılan deneyle dramatik bir şekilde değişmiştir. Bu deneyde araştırmacılar; α -1 reseptörler vasıtasıyla düz kaslarda kasılmaya yol açan bir katekolamin olan noradrenalinin bulunduğu ortama, endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar koymuşlar, daha sonra deney ortamına asetil kolin (ach) eklemiştirler. Ach eklenmesine, sağlam endotel dokusu olan damarlar vazodilatasyonla cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damarlar

vazokonstriksiyon şeklinde cevap verdiler⁴. Araştırmacılar, bu deneyde saptanan farklılığı endotel dokuya bağladılar. Başlangıçta, damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotel dokunun, damar tonusu üzerine bu derece etkili olması olanaksız görüldü. Daha sonra, vazodilatasyon ve difüzyon yeteneği olan bir faktörün, endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara taşınmasının gösterilmesi ile endotel dokusunun sözkonusu fonksiyonu kanıtlandı. Diğer bir ifadeyle endotel hücrelerinin vazodilatatör bir molekül üretmekte olduğu sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü; “endothelium derived relaxing factor” (EDRF) olarak isimlendirdi⁵. Daha sonra, 1986 yılında Louis Ignarro tarafından, EDRF ile nitrik oksit (NO)’in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olduğu, EDRF’nin, NO olduğu ispatlanmıştır⁽⁶⁾

Bugün vasküler endotelin, dolaşım ile çevre dokular arasında yalnızca yapısal bir bariyer olmadığı, aynı zamanda fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgıladığı bilinmektedir (Tablo 1).

➤ Küçük moleküller
<ul style="list-style-type: none">✓ Histamin✓ Serbest radikaller✓ EDRF = Nitrik Oksit✓ Endotel kökenli konstrüktör faktör✓ Endotelyal kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF)✓ Adnedozin✓ C tipi atriyal natriüretik faktör✓ Anjiotensin II✓ Endotelin-1
➤ Lipidler
<ul style="list-style-type: none">✓ Prostaglandinler (PGI₂, prostasiklin, tromboksan-A₂)✓ Lökotrienler✓ PAF (Platelet activating factor)

➤ Proteinler

- ✓ Büyüme faktörleri (PDGF)
- ✓ Adhezyon moleküller;
 - ICAM (intracelüler adhezyon molekül)
 - VCAM (vasküler adhezyon molekül)
- ✓ PECAM (Platelet endotelyal hücre adhezyon molekül)
 - E-selektin
 - P-selektin
- ✓ Matriks proteinleri;
 - Heparan sülfat
- ✓ Pıhtılaşma faktörleri;
 - TF (doku faktörü)
 - t-PA (doku plazminojen aktivatörü)
 - PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1)
 - TM (doku faktörü)
 - vWF (von Willebrand faktör)
- ✓ Antijenler;
 - MHC-V (major histocompatibiliti antijeni-V)
- ✓ Enzimler;
 - ACE
- ✓ Reseptörler

Tablo 1. Endotelden kaynaklanan mediyatörler

Endotel hücreleri, çeşitli vazodilatör ve vazokonstrüktör maddeler salgılayarak hemen altındaki düz kas hücrelerini etkileyerek vasküler tonusun lokal düzenlenmesinde anahtar rol oynar, kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar. (Tablo 2)

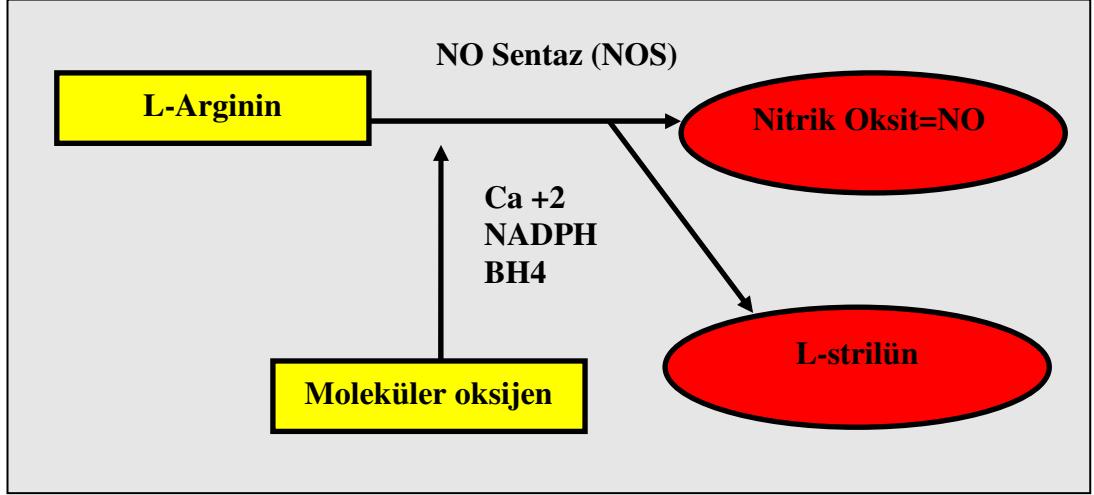
Vazodilatatörler	Vazokonstrüktörler
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nitrik Oksit (NO) ➤ Prostaglandin (PGI₂) ➤ Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF) ➤ Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF) ➤ Adenozin ➤ Bradikinin ➤ Adrenomodullin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Endotelin-1 (ET-1) ➤ Anjiyotensin II ➤ Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF) ➤ Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) ➤ Tromboksan A₂ ➤ Prostaglandin H₂ ➤ Serbest radikaller

Tablo 2. Endotelden salınan vazoaktif maddeler

Endotel hücre fonksiyonları kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan vazodilatatör ve vazokonstrüktörlerce de kontrol edilir. Asetilkolin ile endotel dokusundan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin, gibi birçok farmakolojik ajanın, endotel dokusundan NO, Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF), P₁₂ salgılatığı gösterilmiştir^{7,8}. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptir. Düz kas üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece, birçok vazoaktif ajanın damar üzerine yaptığı etki, endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstrüktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel hasarlanmışsa veya uygun şekilde işlevini görmüyorsa söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.

Nitrik Oksit ;

NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür ve bu özelliği sayesinde eşsiz bir mesajcıdır. Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşleşmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile hızla reaksiyona girer. Yarı ömrü 20-30 sn dir.



Şekil 2. NO sentezi

NO, L-argininin guanidin N-terminalinden, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir (Şekil 2).

NOS'un inhibisyonu çoğu vasküler yatakta vazokonstriksiyona ve sistemik arteriyal kan basıncında artmaya neden olur. NO yapımı, endotele bağımlı relaksasyonun temelini oluşturur. NO, endotel hücrelerinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerine difüzyonla girerek relaksasyon sağlar.

Endotel hücresi, NO'yu sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, aynı zamanda damar lümenine doğru da salgılar. Endotel kaynaklı NO, aynı zamanda "siklik guanozin monofosfat" (cGMP) bağımlı mekanizmayla trombositlerin adezyonunu, aktivasyonunu, sekresyon ve agregasyonlarını inhibe eder. Bu özellik, endotelin NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır⁹. Bu etkilerine ilaveten, endotelyuma lökosit adezyonunu, düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe eder^{10, 11, 12}.

NOS, hücre zarının invajinasyonu ile oluşan "kaveola" olarak isimlendirilen, hücre zarının hemen altında yerleşmiş, keseciklere kimyasal bağlar vasıtası ile tutunur. Hiperkolesterolemi gibi hücre membranının lipid kompozisyonunda değişikliğe yol açan faktörler, kaveolanın fonksiyonunu bozarak NOS aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, TNF- α , okside LDL kolesterol ve hipoksi NOS aktivitesini azaltır.

NO'nun salınımı, fiziksel ve humoral uyarılarla regüle edilir. NOS endotelde sürekli olarak sentezlenir. Kan akımının hızlanması veya pulsatil olması ile NO salınımı artar. Çeşitli nörohumoral mediyatörler, kendilerine özgü endotel reseptörleri üzerinden, NO salınımını uyarırlar. (Tablo 3)

FİZİKSEL	KİMYASAL
<p>➤ Arter duvarında kan akımının oluşturduğu yüzey stres lokal olarak NO salınımına neden olur.</p>	<p>➤ Dolaşımdaki Hormonlar; Katekolaminler (Noradrenalin, Asetilkolin) vazopressin</p> <p>➤ Damar duvarında oluşan otokoidler; Bradikinin, histamin, endotelin</p> <p>➤ Trombositlerden salınan mediyatörler; Serotonin, ADP</p> <p>➤ Koagülasyon sırasında oluşanlar; Trombin</p>

Tablo 3. NO salınımının uyarıcıları

Prostasiklin;

Siklooksijenaz enzim aktivasyonu ile endotelden kaynaklanan güçlü bir vazodilatatördür. PGI₂ arakidonik asitten sentezlenir. Esas olarak, endotel hücrelerinde yüzey stresine, hipoksiye ve NO salınımında rol oynayan bazı mediyatörlere yanıt olarak yapılır. PGI₂ hedef hücrede NO ile birlikte ortak etkilerinin yanı sıra, endotel hücrelerinden NO salınımını da artırır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör;

EKHF'nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine, NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi daha çoktur. Büyük arterlerde, hem NO hem de EKHF endotele bağlı vazodilatasyonda rol alır.

Eğer, bu arterlerde NO sentezi inhibe olursa, EKHF normale yakın relaksasyonu korumaya çalışır^{13,14}.

Adenozin;

Adenozin ve nükleotidler (ATP ve ADP), akım artışı veya trombüs gibi uyarılarla endotel dokudan salgılanırlar. Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması ile vazodilatasyon oluşur. Ayrıca, adenozinin hem endotel hücresinde, hem de düz kas hücresinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması, prostosiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kastaki P2 reseptörünün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Bu moleküllere (Adenozin, ATP, ADP) damarın vereceği vasküler cevabı, bu moleküllerin miktarı ve fonksiyonel endotelin varlığı belirler.

Bradikinin;

Bradikinin, kinin ailesinin bir üyesi olup bir doku hormonudur. Endotel hücrelerinde yerleşmiş B2 kinin reseptörleri ile birleşmesi neticesinde gelişen bir dizi reaksiyonla NO sentezini uyarır. Bu şekilde indirekt olarak vazodilatasyona neden olur¹⁶. Ayrıca, B2 reseptörleri aracılığı ile direkt düz kas gevşemesine neden olabilir.

Endotelinler;

3 alt gruptan oluşurlar. Bunlar; ET1, ET2 ve ET3'tür. İlk olarak ET1, 1988 yılında Yanagisawa ve ark. tarafından vasküler endotel hücrelerinde saptanmış ve bilinen en potent endojen vazokonstriktör olarak tanımlanmıştır¹⁵. Sadece ET-1 endotelden salınır. ET-1, düz kaslardaki ET-A ve ET-B reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar. Endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması ile endotelden NO salınımına ve vazodilatasyona yol açar. ET1'in yapımı ve salınımının en potent düzenleyicisi, fizyolojik bir faktör olan kan akımıdır. Kan akımındaki artış vazodilatasyona neden olur. Bunu endotel hücrelerindeki "yüzey stress" reseptörlerini aktive ederek yapar. Böylece NO sentezlenir ve salınır. Böylece ET-1 yapımı ve salınımı azalır¹⁶.

Anjiyotensin II;

Endotel hücrelerinde AT1 reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyon yapar. Anjiyotensin II damar düz kas hücrelerinde katekolaminlere yanıtı artırır ve süperoksit anyon yapımını artırır, NO yapımını ise azaltır. ET-1 sekresyonunu arttırır.

Vazokonstrüktör Prostaglandinler;

Araşidonik asidin siklooksijenaz ile metabolizması sonucu oluşan PGH2 ve TxA2 damar düz kas hücrelerindeki endoperoksit ve tromboksan reseptörleri üzerine etki ederek vazokonstriksiyon meydana getirir.

➤ **Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi**

Endotel tabakası trombosit fonksiyonlarını, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizisi etkiler. Endotelin fizyolojik olarak önemli fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir¹⁷. Eğer, endotelde hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin antikoagülan etkileri azalır ve protrombotik bir yüzeye dönüşürler. Endotel hücre üzerine prokoagülan etki yapan faktörler; okside lipidler, yüzey stresi, inflamasyon, yaş ve hormonlardır. Endotel hücresi bu faktörlere karşı vasküler homeostazı korumaya çalışır¹⁸.

➤ **Dolaşan Hücre Fonksiyonlarının Düzenlenmesi**

Endotel hücreleri, lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek, dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz ve dokulara göç etmezler. Normal fonksiyonlu bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü düzenler. Bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumlarının aterosklerozun erken lezyonlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir^{19, 20}.

Ayrıca, normal endotelyum vasküler büyümede, immünolojik regülasyonda, dolaşımdaki aminlerin ve lipoproteinlerin metabolizmasında kan ile taşınan sinyallerin iletiminde önemli bir rol oynar²¹.

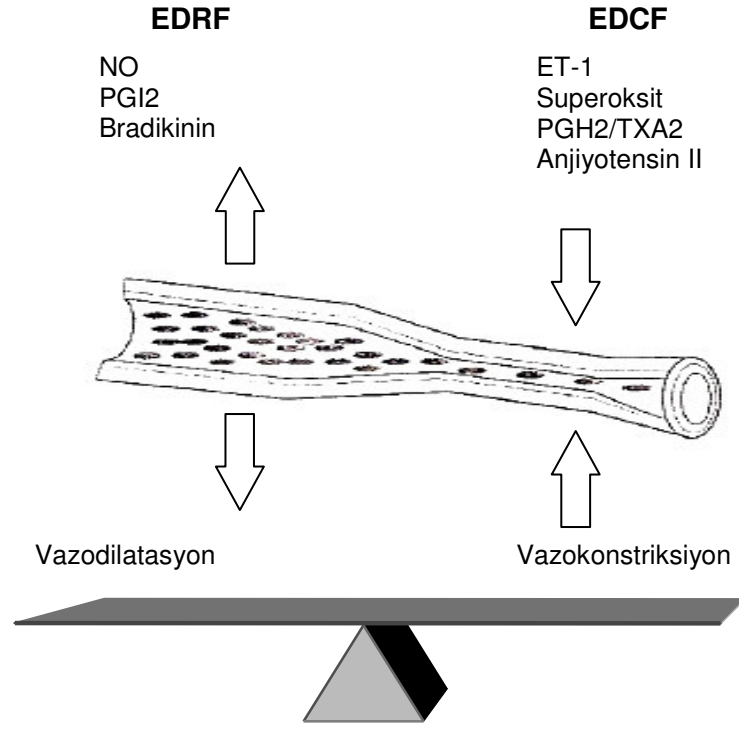
3.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel yaralanması; fiziksel travma veya daha hafif hücresel zedelenme olarak bilinir ve aterogenezisi başlatan temel olaydır. Endotel hasarı, onun normal düzenleyici özelliklerini bozar ve anormal hücre fonksiyonları (endotel disfonksiyonu) ile sonuçlanır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospasm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir.

Ateroskleroz gelişimini açıklamak amacıyla birçok hipotez ortaya sürülmüştür. Virchow; aterosklerozun, intimanın maruz kaldığı sürekli ve düşük düzeydeki hasara yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar birikim olduğunu ileri sürmüştür²². Rokitansky; aterom plaklarının, arter duvarının hasar gördüğü yerlerde ortaya çıkan trombüsün, düz kas hücreleriyle kaplanması sonucu oluştuğunu iddia etmiştir. 1973 yılında bu iki hipotezi kapsayacak şekilde “responce to injury” (hasarlanmaya cevap) hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezde esas olan, endotel hasarıdır. Bu hipotez, günümüze kadar elde edilen bilgiler çerçevesinde değişikliklere uğramış ve birçok kişi tarafından kabul edilmiştir. İlk olarak 1986 da, ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir²³.

Endotel disfonksiyonu, koroner risk faktörleri, angiografik olarak tanı konmuş koroner arter hastalığı (KAH) ve patofizyolojik olarak akut koroner sendrom ile ilişkili bulunmuştur²⁴. Koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Koroner ve periferik arter hastalarında bozulmuş endotel bağımlı dilatasyonunun kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir^{25,26}.

Endotel tabakasının normal işlev görmesi “endothelium derived relaxing factor” (EDRF) ve “endothelium derived constrictor factor” (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 3). Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir²⁷.



Şekil 3. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır²⁷.

Endotel disfonksiyonu, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstrüktörler artar. Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar.

Endotel disfonksiyonu terimi, genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen, lökosit, trombosit ve düzenleyici maddeler ile endotel arası ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar²⁸. Genel olarak, endotel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar ateroskleroza konu edinse de, endotel disfonksiyonunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel, kardiyovasküler kontrolde merkezi rol oynar. Bu nedenle, aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopatiler, vaskülitler gibi

birçok hastalığın patogeneğinde ve KAH'ın manifestasyonlarında da önemli rol oynar.

Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vazodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda, karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz, ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun, bir nedeninin de bozulmuş NOS aktivitesi olduğu öne sürülmüştür²⁹. NOS mutasyonu; endotel disfonksiyonu oluşturarak, koroner spazmına, miyokard infarktüsüne (MI) ve hipertansiyona (HT) yol açar.

Anormal endotel fizyolojisi, hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda, hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Ludmer ve ark.; koroner arterlerinde >%50 stenoz bulunan hastalarda intrakoroner asetil kolin infüzyonuna yanıt olarak paradoksal vazokonstriksiyon gözlemlemişlerdir⁹. Nabel ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada da, aterosklerozu olan hastalarda egzersiz, mental stres, soğuğa maruz kalma gibi günlük hayattaki aktivitelere veya kalp hızı artışına cevap olarak paradoks vazokonstriksiyon gelişmiştir³⁰. Altta yatan bir koroner stenoz üzerine bu paradoks yanıt eklendiği zaman, vazokonstriksiyon stenozun hemodinamik ciddiyetini arttırmaktadır.

Endotel bağımlı dilatasyonda bozulmaya neden olan durumlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

➤ Ateroskleroz	➤ Tip I ve Tip II diyabet
➤ Hiperkolesterolemi	➤ Hiperglisemi
➤ Düşük HDL kolesterol	➤ Akut postprandiyal hiperglisemi
➤ Yüksek Lp (a)	➤ Aktif-pasif sigara içiciliği
➤ Küçük yoğun LDL kolesterol	➤ Dilate kardiyomiyopati
➤ Hipertansiyon	➤ Chagas Hastalığı
➤ Hiperhomosisteinemi	➤ KAH için aile öyküsü

➤ Yaşlanma	➤ Postmenapozal kadınlar
➤ Vaskülitler	➤ Kawasaki hastalığı
➤ Transplantasyon ateroskleroza	➤ Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
➤ Sendrom X	➤ Preeklampsi
➤ Varyant angina	➤ Pulmoner hipertansiyon
➤ İnsülin rezistansı	➤ Metionin yüklenmesi

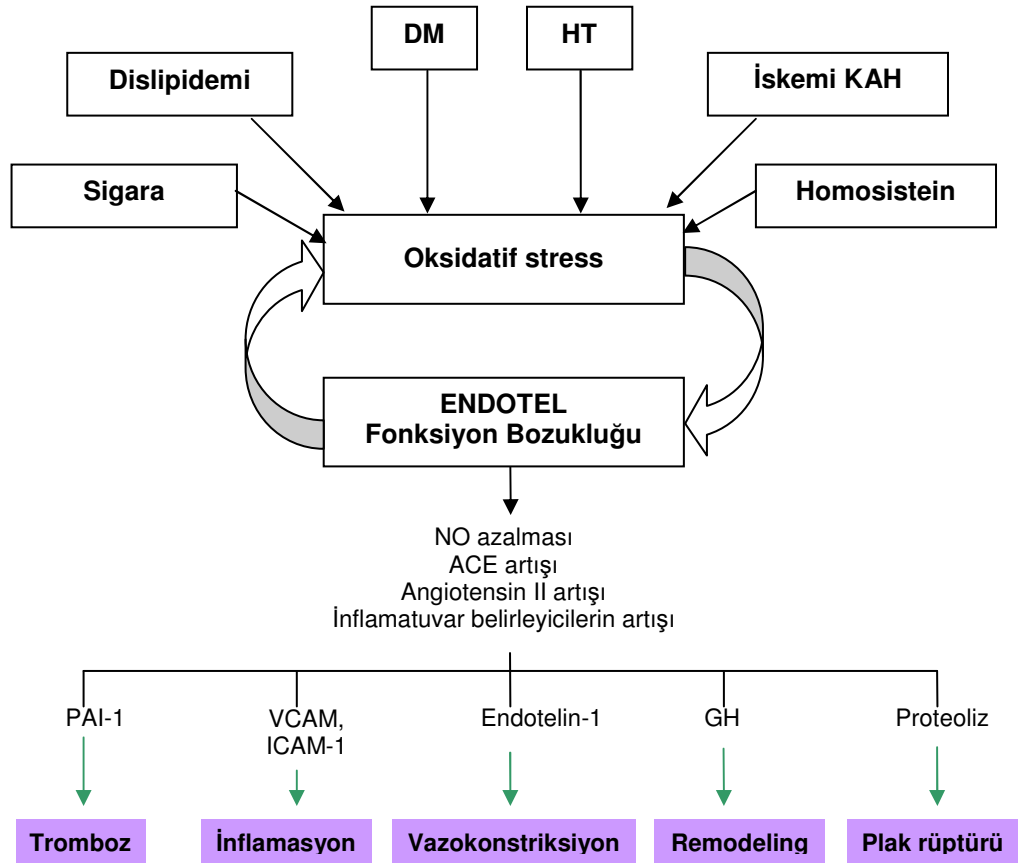
Tablo 4. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

Diğer bir yandan, endotel disfonksiyonu “Endotelial Aktivasyon” göstergesi olup, proinflatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır³⁴. Endotel disfonksiyonu, aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunarak istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir.

3.3 Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Endotel Disfonksiyonu

Framingham çalışması ile ortaya koyulan ve KAH için geleneksel risk faktörleri olarak tanımlanan; sigara, HT, hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), obezite gibi risk faktörlerinin klinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel disfonksiyonuna neden olabilecekleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu risk faktörleri, oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilirler³¹. Kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında, homeostatik denge bozularak, vazokonstriksiyon, HT, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç, aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır³². Bu risk faktörlerinin düzeltilmesinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Dahası bu risk faktörlerinin efektif tedavisiyle, endotel disfonksiyonu tersine çevrilebilmektedir. Endotel fonksiyonunda düzelleme, aterosklerozun yapısal regresyonundan önce olmaktadır.

Kardiyovasküler risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki Şekil 4 de gösterilmiştir.



Şekil 4. Kardiyovasküler risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu ilişkisi

Hipertansiyon

Kronik kan basıncı yüksekliği olan kişilerde endotel disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Bunun HT'un nedeni değil, sonucu olduğu düşünülmektedir. Damar rezistansının bozulmuş vazodilatatör cevabı, hipertansif vakaları içeren çalışmaların çoğunda gösterilmiştir. Bu durumun altında yatan sebepler arasında, NO'in artmış üretimine rağmen, superoksit anyonlarının üretimindeki artışa bağlı NO aktivitesinin azalması veya endotelin-1 üretimindeki artışa bağlı olarak NO üretiminin azalması sayılabilir³³. Yine artmış anjiyotensin II ve azalmış bradikinin seviyeleri, hem NO üretimini, hem de aktivitesini baskılayarak HT nedeni olabilir.

Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi, vasküler homeostazda pekçok değişikliğe yol açar. NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini ve endotelin reaktivitesini artırır³⁴. Ayrıca, adezyon moleküllerinde artışa ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya

neden olduğu da gösterilmiştir^{35,36}. Kolesterolün indüklediği endotel disfonksiyonunun sadece LDL kolesterol konsantrasyonuna bağlı olmayıp, esas olarak LDL kolesterol oksidasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır³⁷. Deneysel çalışmalarda, okside LDL kolesterolün, serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, artmış endotelin üretiminin en olası uyarıcısı LDL kolesterol dir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ilerleyen evrelerinde daha yaygındır.

Bununla birlikte, serbest yağ asitleri ve trigliseridlerin kan düzeylerinin, yemek sonrası durumda akut yükselişi de uzun saatler boyunca vazodilatatör yanıtı baskılayabilmektedir³⁸. Yine düşük HDL kolesterol düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir.

Diabetes Mellitus

Diyabetli hastalardaki endotel disfonksiyonunun ana mekanizması, dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır³⁹. İlave olarak, glikozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan ileri glikozillenme ürünleri de LDL kolesterol oksidasyonunu arttırarak endotel disfonksiyonuna yol açar⁴⁰.

Glukoz oksidasyonu, süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar. Serbest radikallerin üretimi endotel hücrelerince NO sekresyonunu azaltır ve sub-endotelyal yüzeyde NO'ı inaktive eder.

Sigara

Sigara dumanındaki serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların endotel disfonksiyonunun oluşmasında temel rol oynadıkları düşünülmektedir. Sigara dumanındaki serbest oksijen radikalleri, damar endoteline ulaşarak NO ile etkileşir ve NO'ın vazoaktif seviyelerini azaltır. Ayrıca, yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit, LDL kolesterol ve lipoprotein (a)'yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sigaranın, endotelden prostasiklin üretimini azalttığı da gösterilmiştir.

Obezite

Obezitede endotel disfonksiyonunun patogenezi belirsizliğini korumakla birlikte, insülin direncinin, dolaşımdaki nonesterifiye yağ asitleri veya yağ hücreleri kaynaklı sitokinlerin kısmen rol alabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan obezite, HT'a neden olarak, okside LDL kolesterol ve serbest yağ asiti düzeylerinde artış oluşturarak da, dolaylı şekilde endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir.

İleri Yaş

Yaşla birlikte serbest oksijen radikallerinin arttığı, bunların da NO'ı inaktive ettiği veya endotele direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Yaşa eşlik eden endotel disfonksiyonunun diğer olası mekanizmaları arasında, NO ve diğer endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerin sentezinde azalma sayılabilir.

3.4 Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tanı Yöntemleri

İdeal olarak, endotel fonksiyon bozukluğunu tesbit edecek olan yöntemin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik ateroskleroza tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevabı değerlendirebilen özelliklerde olması gerekir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte, çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ve endotel fonksiyonlarının dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır. Endotel disfonksiyonu tanısı için, “endotele bağlı vazodilatatör yanıtın” (EBVY) veya endotelden salınan hücresel ve moleküler ürün düzeylerinin ölçümünün tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür⁴¹.

➤ Plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin direkt olarak tesbiti.
➤ NO' bağılı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ İnvazif koroner testi ✓ İnvazif ön kol testi: Plestismografi metodu ✓ Noninvazif koroner testi: Pozitron emisyon tomografi (PET) ✓ Noninvazif ultrason metodu: Akım bağımlı vazodilatasyon
➤ Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Asimetrik dimetiltarjinin (NOS'ın endojen inhibitörü) ✓ Endotelin -1 (ET-1) ✓ Von Willebrand Faktör (vWF) ✓ Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA) ✓ Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
➤ Adhezyon molekülleri:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ✓ Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) ✓ Trombosit endotelyal hücre adhezyon molekülü (PECAM-1) ✓ E-selektin ✓ P-selektin

Tablo 4. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirme Yöntemleri

NO Bağımlı Vazoaktiviteyi Ölçen Fonksiyonel Testler

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotel nitrik oksit salınımını ölçerler.

a. İnvazif koroner testler

İlk kez Ludmer ve ark; asetilkolinin, intrakoroner olarak güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler⁴². Bu yöntem, daha sonra geliştirilerek son yıllarda endotel fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standart oldu. Ludmer ve ark. nın çalışmasında, intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak

koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetilkoline karşı oluşan yanıt, NO salınımı ve buna bağlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu varlığında ise, NO salınımı bozulmuş olacağından asetilkolinin düz kas kasıcı etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstrüktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir⁴³. Daha sonra bu test, endotelden bağımsız bir vazodilatatörün (nitroprussid) ilavesi ve koroner akımların direkt olarak Doppler kateterleri ile ölçümü yolu ile geliştirilmiştir⁴⁴. Bu yöntemin birçok avantajı olmakla birlikte, sadece kardiyak kataterizasyon yapılan hastalara uygulanabilen, invazif bir yöntem olması en önemli kısıtlılığıdır.

b. İnvazif ön kol pletismografi metodu

Brakiyal arter kateterizasyonu eşliğinde venöz platismografi, endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. Brakiyal artere direkt olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Test, ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanır⁴⁵. Brakiyal arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar, yöntemin dezavantajıdır⁴⁶.

c. Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi

PET miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Kan akımının istirahatte ve dipridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla stimülasyonundan sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir. Dipridamolün düz kas gevşetici etkisinin yanında, dipridamolle artan kan akımının yarattığı artmış yüzey stresinin, endotelden vazodilatatör madde salınımını arttırdığı düşünülmektedir⁴⁷. Dolayısı ile dipridamole verilen cevap, hem vasküler düz kas gevşemesini hem de endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Bu yöntem, noninvazif olması, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen yüksek maliyeti, radyasyon radyonüklid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşamamıştır.

d. Ultrasonografik metod

İlk olarak 1992’de Celermajer ve ark. tarafından femoral ve brakiyal arterde akımla uyarılan vazodilatasyonu (AUV) değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu nedeniyle, periferik arterlerden non-invazif yöntemlerle değerlendirilmesi, gerçeğe yakın, bire bir bilgi sağlamaktadır. Bu yöntem, koroner endotel fonksiyonlarının invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum göstermektedir⁴⁸. Brakiyal arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi, endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için idealdir. Brakiyal arterden tespit edilen endotel fonksiyon bozukluğunun derecesinin, KAH risk faktörleri ve KAH’ın kendisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁹. Yine AUV derecesi gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılmıştır⁵⁰.

AUV, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki müküler arterlerin yüzey stresine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemi ve “endotel bağımlı vazodilatör yanıtı” (EBVY) ölçmektedir. Bu yöntemde, tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan yüzey stresine cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyona esas olarak NO’in endotelden salınmasına bağlıdır^{51,52}. Endotelin hasarlanması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra birçok arterde AUV kaybolur.

Ölçüm için, brakiyal arter dışında radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir. Fakat çapı 2,5 mm’den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm’den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır^{53,54}.

Endotelden bağımsız, “nitrogliserin bağımlı vazodilatör yanıtı” (NBVY) değerlendirmek için ise; hastaya dışardan nitrogliserin verilir. Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direkt vazodilatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir⁵⁵. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur.

Ultrasonografik yöntemle endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi, kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun

değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Testin dezavantajları ise; uygulama güçlüğü, ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürüntü alınabilmesidir^{56,57}.

4. AMAÇ

Endotel disfonksiyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri ve KAH'nın yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Biz çalışmamızda; anjiyografi ile tespit edilen, KAH olan ve olmayan olgularda, kardiyovasküler risk faktörleri ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi, ileri yaş ile (>65yaş) endotel disfonksiyonu ilişkisini, brakiyal arter çapı ile endotel disfonksiyonu ilişkisini, endotel disfonksiyonu derecesi ile KAH varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi noninvazif ve duyarlılığı yüksek ultrasonik bir inceleme metodu olan “akımla uyarılan endotel bağımlı vazodilatasyon” ve “endotelden bağımsız nitrat bağımlı vazodilatasyon” yöntemlerini kullanarak göstermeyi amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Hasta Seçimi

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmamıza Şubat 2008 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında, KAH şüphesiyle koroner anjiyografi istenerek kurumumuza refere edilen yaşları; 24-86 arasında değişen rastlantısal 100 hasta alındı. Koroner anjiyografi işlemi öncesi hastaların, brakiyal arter üzerinden ultrasonografik yöntemle EBVY ve NBVY ölçümleri yapıldı. Anjiyografi sonrası KAH saptanan, yaş ortalaması 62.4±9.9 olan, 52 erkek, 28 kadın toplam 80 hasta çalışma grubuna alındı. Normal koroner arterleri olan, yaş ortalaması 57.6±10.5 olan 6 erkek, 14 kadın toplam 20 hasta kontrol grubuna alındı.

Dışlanma Kriterleri:

1. Geçirilmiş koroner arter bypass greft operasyonu olanlar,
2. Geçirilmiş perkütan girişim hikayesi olan hastalar,
3. Klinik ve EKG bulgularına göre akut koroner sendromun eşlik ettiği angina pektorisli hastalar,
4. Kronik renal yetersizlik
5. Kronik karaciğer hastalığı
6. Malignitesi mevcut hastalar,
7. Hasta ile iletişimi güçleştirecek mental hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

5.2 Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cins, boy, kilo özellikleri, vücut-kitle indeksi (VKI) değerleri, klinik bilgileri ve güncel medikal tedavileri kaydedildi. Fizik muayeneleri, teleradyogramları, tam kan sayımları ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Hastaların, ateroskleroz için risk faktörleri belirlendi. Endotel disfonksiyonu, brakial arter üzerinden ultrasonografik yöntem ile değerlendirildi. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onay formu imzalatıldı.

5.3 Risk Faktörlerinin Tanımlanması

Hastaların KAH risk faktörleri değerlendirildi. DM varlığı, daha önceden alınmış tanının olması ya da “**Amerikan Diyabet Birliği**” (ADA) kriterlerine göre DM; açlık kan glükoz seviyesinin 126 mg/dl veya üzerinde olması ve/veya hastanın oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanıyor olması olarak tanımlandı⁵⁸.

“**Adult Treatment Panel III**” (ATP III) kılavuzuna uygun olarak, total kolesterolün ≥ 200 mg/dl veya LDL kolesterolün ≥ 100 mg/dl ölçülmesi veya hastanın lipid düşürücü ilaç tedavisi alıyor olması HL olarak kabul edildi⁵⁹.

HT; “**Joint National Committee VII**” (JNC VII) kılavuzuna uygun olarak, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması ile tanımlandı⁶⁰.

Yaş, risk faktörü olarak erkeklerde ≥ 45 yaşında olma, kadınlarda ≥ 55 yaşında olma şeklinde tanımlandı⁶². 65 yaş üzeri ileri yaş kabul edilerek, 65 yaşın üstünde ve altındaki KAH (-) ve KAH (+) hastalar endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırıldı.

Aile hikayesi, birinci derecede erkek akrabalarında 55 yaşından küçük, kadın akrabalarında 65 yaşından küçük KAH öyküsü varlığı, aile öyküsü varlığı şeklinde tanımlandı⁶².

Sigara kullanımı sorgulanarak, son iki yıldan daha kısa sürede sigarayı bırakmış, ya da halen sigara kullanmakta olan hastalar sigara içen olarak kabul edildi.

Günde 20 dakika veya daha uzun süreli, düzenli fizik egzersiz yapılmaması, sedanter yaşam şekli olarak kabul edildi⁶².

Hastaların ilaç tedavileri kaydedildi.

5.4 Biyokimyasal Çalışmalar

Hastaların 12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin ölçümü için minimal turnike uygulaması ile brakiyal venden kan örnekleri alındı. Kan şekeri, lipid profili, BUN, kreatinin düzeyleri için, kuru BD vacutainer tüpe 10cc kan alındı. Tokluk kan şekeri için kan örneği hastalara verilen 400 kalorilik kahvaltıdan 2 saat sonra aynı yöntemle alındı. Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid enzimatik yöntemlerle ölçüldü. Tani koyulmamış DM’li hastaların tespiti için açlık ve tokluk kan şekeri ölçümü için alınan kan 3500 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra elde edilen serumdan glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. Açlık kan

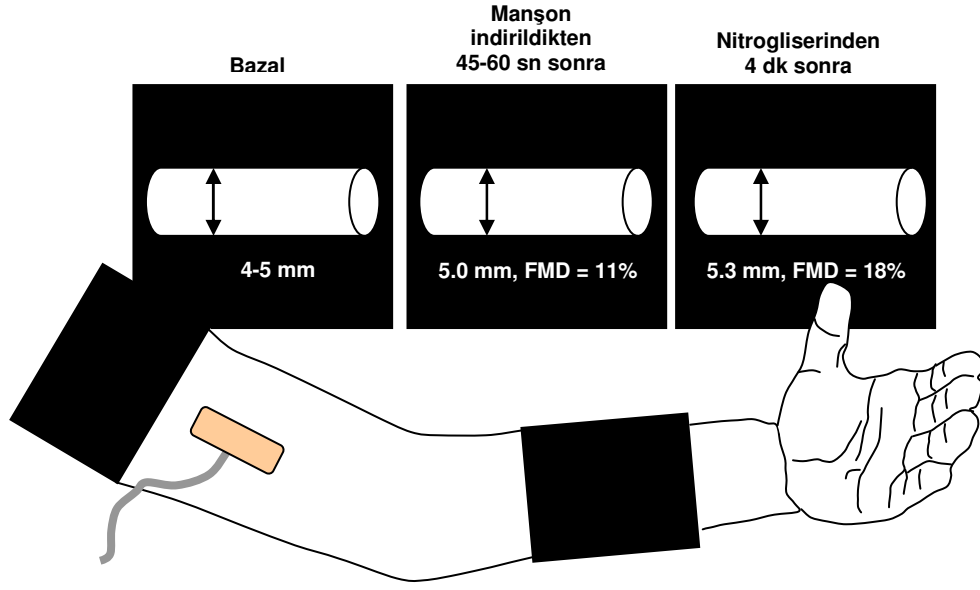
şekeri için normal sınırlar 70-110 mg/dl olarak belirlendi. BUN aynı şekilde müdahale edildikten sonra üreaz ile kreatinin ise alkalın pitrat nondeproteinizasyon endpoint ile ölçüldü. Normal değer BUN için 10-26 mg/dl, kreatinin için <1.4 mg/dl olarak belirlendi.

5.5 Ultrasonografik Görüntüleme

Brakiyal arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, General Electric Vivid-i ultrasonografi cihazı ile 8 MHz lineer Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. Ultrasonografik görüntüleme elde edilen görüntüler, kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı.

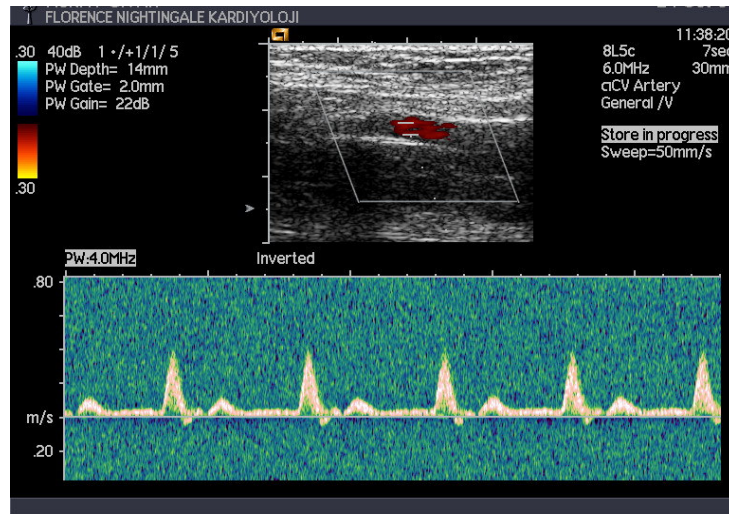
Teknik, temel olarak Coretti ve ark. nın yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı⁶¹. Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirildi. İşlemden bir gün önce tüm vazoaaktif ilaçlar kesildi. İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı⁶². İşlemden 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı.

Bu yöntemle brakiyal arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfingomanometre ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. Bunun nedeni, manşonun transduserin yukarısına yerleştirildiğinde, daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açabilmesi ancak, aşağıya yerleştirildiğinde arterin daha iyi görüntülenebilmesidir⁶³. Bizim çalışmamızda, transdüser dirseğin 4-5 cm üzerinde, antekubital fossanın hemen yukarısında sol brakiyal arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca tortüozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntüledi. (Şekil 6)



Şekil 6. Sfingomanometrenin ve transdüserin yerleştirilmesini gösteren şematik çizim⁶¹.

Ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. (Şekil 7). Transdüserin uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutulması amacıyla kol ve transdüser için sabitleme aparatı kullanıldı. Brakiyal arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakiyal arterden alınan bu ölçümler, EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Çap ölçümünün yapıldığı brakiyal arter bölgesinden kan akım hızı (pulse Doppler ile) pik sistolde ölçülerek kaydedildi.

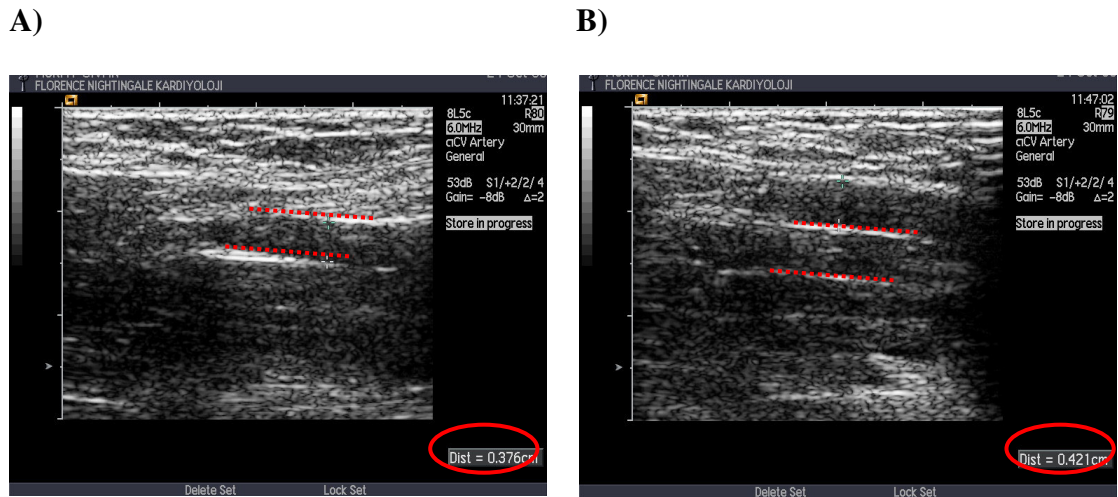


Şekil 7. Longitudinal planda brakiyal arterin ultrasonografik 2D görüntüsü

Bazal brakiyal arter çapı (BAÇ) ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ölçülen sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde uygun basınçta şişirilerek, 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Böylece antegrad kan akımı kesilerek iskemi yaratılmış oldu. Bunun sonucunda akımın kesildiği yerin distalindeki resistans arterlerde vazodilatasyon gelişti. Daha sonra manşon aniden indirilerek yerleşim yeri sabit olan transducer ile kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan “endotel bağımlı vazodilatatör yanıt”ı (EBVY) değerlendirmek için 90 sn süresince brakiyal arter görüntüsü alındı ve bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfignomanometre indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterildiğinden, oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra ve diyastolün sonunda yapılarak EBVY'nin değerlendirilmesi amacıyla kaydedildi (Şekil 8). EBVY bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi.

EBVY=[(Manşon sonrası çap-BÇ)/BÇ]x100 formülü ile hesaplandı⁶⁶.

Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır⁶⁵.



Şekil 8. Brakiyal arterin ultrasonografik görüntüleri: A.) işlemden önce B.) Hiperemik stimulustan 1 dakika sonra

EBVY'i değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanıldı. NBVY'i değerlendirmek amacıyla

maşonun indirilmesinden 10 dak. sonra nitrogliserin öncesi bazal brakial arter çapı ölçümünü takiben hastalara 400 µg glyceryl trinitrate SL sprey uygulandı. Azami vazodilatasyonun nitrogliserinden 3-4 dakika sonra oluştuğu gösterilmiştir^{64,65}. Bu süre sonunda hiperemi görüntüleri alınarak brakial arter çapı ölçüldü. Bu şekilde NBVY hesaplandı. Sağlıklı bireylerde Nitrogliserin brakial arteri yaklaşık olarak %20 genişlettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁶.

NBVY=[(Nitrat sonrası çap-BÇ)/BÇ]x 100 formülü ile hesaplandı.

5.6 Koroner Anjiografi ve Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografik inceleme, femoral arter giriş yolu kullanılarak, Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner arterler, kontrast enjeksiyonu ile görüntüledi. Görüntüleme için, Philips Integris sistemi ve Philips H3000 ve H5000 cihazları kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra “off-line” ve visüel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi.

KAH, herhangi bir koroner damarda % 25 ve üzerinde darlık olması, klinik olarak anlamlı KAH ise herhangi bir koroner damarda %50'nin üzerinde darlık varlığı olarak kabul edildi. %50 nin altındaki darlıklar non kritik darlık olarak kabul edildi.

KAH yaygınlığı hasta damar sayısına göre değerlendirildi. \geq %50 darlık içeren hasta damar sayısına göre 0'dan 4'e kadar değer verildi. LMCA da ayrı bir damar olarak kabul edildi. Yalnız 1 damarda %50'nin üzerinde darlık olması “tek damar hastalığı” şeklinde sınıflanırken birden fazla sayıda damarda %50'nin üzerinde darlık olması “çok damar hastalığı” şeklinde sınıflandı.

KAH'nın ciddiyetinin derecelendirilmesinde “Gensini skor” kullanıldı⁶⁷. Koroner arteriyel sistem onbeş ayrı segmente ayrıldı. Her segment mevcut darlık oranına göre, 0 ile 32 arasında olacak şekilde değerlendirildi. %1-25 arası darlığa 1, %26-50 arası darlığa 2, %51-75 arası darlığa 4, %76-90 arası darlığa 8, %91-96 arası darlığa

16, total oklüzyona ise 32 değeri verildi. Söz konusu değer 15 segment bölgesine göre uygun katsayı ile çarpıldı. LMCA için 5, LAD proksimal için 2.5, CX prox için 2.5 (CX dominant ise 3.5), LAD orta segment için 1.5, LAD distal segment, birinci diagonal, RCA proksimal, orta ve distal segmentler, CX distal segment, posterior descending, ve obtus marginalis için 1, CX orta segment için 1 (CX dominant ise 2), ikinci diagonal ve posterolateral için 0.5 ile çarpıldı. Her bir segment için elde edilen değerler toplanarak KAH (+) hastaların Gensini skorları hesaplandı.

5.7 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli sayısal (kantitatif) değerler, ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired student t) kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenler için, χ^2 veya Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile yapıldı, Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Çok değişkenli analizler Binary lojistik regresyon analizi ve multiple lineer regresyon analizi ile yapıldı. Her iki modelin anlamlılığı da $p < 0.001$ idi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15 "Statistical Package for Social Sciences" istatistik programı kullanılarak yapıldı.

EBVY ve NBVY deki düşüğe etkili olabilecek KAH risk faktörleri arasında, Multiple lineer regresyon analizi oluşturularak bağımsız değişkenler belirlendi. Modelin anlamlılığı $p < 0.001$ idi.

Tek damar hastaları ve çok damar hastaları arasında EBVY ve NBVY' nin tek damar ya da çok damar hastalığını öngördürücü gücü; pozitif ve negatif prediktif değerleri "receiver operator curve" (ROC) analizi yapılarak test edildi. Korelasyon katsayısı 0 ile 0.25 arasında olanlar; düşük derecede, 0.25 ile 0.50 arasında olanlar; orta derecede, 0.50 ile 0.75 arasında olanlar; güçlü derecede, 0.75 ile 1 arasında olanlar; çok güçlü derecede korele olarak tanımlandı.

6. BULGULAR

6.1 Demografik Veriler

Çalışma grubumuzdaki angiografik olarak KAH tanısı almış 80 hastadan 52'si (%65) erkek, 28'i (%35) kadındı. KAH (+) grupta erkeklerin yaş ortalaması 60.9±10.3, kadınların yaş ortalaması 65.1±8.4 (p=0.07) iken, KAH (+) grubun toplamda yaş ortalaması 62.4±9.9 idi. Kontrol grubuna alınan KAH (-) 20 hastanın ise 6'sı (%30) erkek, 14'ü (%70) kadındı. KAH (-) grupta erkeklerin yaş ortalaması 55.7±6.3, kadınların yaş ortalaması 58.4±12 (p=0.603) iken, KAH (-) grubun toplamda yaş ortalaması 57.6±10.5 idi. Çalışma ve kontrol grubunun koroner risk faktörleri ve karakteristikleri Tablo 5'de verildi.

Hasta özellikleri için tek değişkenli analiz yapıldığında, erkek cinsiyet (p=0.005) ve sigara kullanımı (p=0.005) KAH (+) grupta anlamlı olarak daha fazla iken diğer risk faktörleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

	KAH (+) (n=80)	KAH (-) (n=20)	P Değeri
Yaş	62.4±9.9	57.6±10.5	0.06
Erkek Cins	52 (%65)	6 (%30)	0.005
DM	35 (%43.8)	4 (%20)	0.072
HT	57 (%71.3)	12 (%60)	0.331
HL	60 (%75)	11 (%55)	0.078
Sigara	27 (%33.8)	2 (%10)	0.052
Aile Hikayesi	35 (%43.8)	5 (%25)	0.201
VKI (kg/m²)*	28.7±4	28.9±5	0.761
Nabız Basıncı**	52.4±9.9	51.8±13.7	0.813

Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin, risk faktörlerinin ve invazif basınç ölçüm bulgularının karşılaştırılması. *:Vücut kitle indeksi **:mmHg

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında mevcut medikal tedavileri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

6.2 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

6.2.1 Erkek cinsiyet;

BAÇ; erkeklerde, kadınlara göre hem KAH (+) hem de KAH (-) grupta anlamlı derece de daha büyük bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.007$)(Tablo 6).

	KAH (+) Çalışma Grup (n=80)			KAH (-) Kontrol Grup (n=20)		
	Erkek (n=52)	Kadın (n=28)	P değeri	Erkek (n=6)	Kadın (n=14)	P değeri
BAÇ	4.6±0.5mm	3.9±0.7mm	0.001	4.3±0.6mm	3.5±0.5mm	0.007

Tablo 6. Cinsiyet ve BAÇ ilişkisi

EBVY ve NBVY hem KAH (+) hem de KAH (-) grupta her iki cinsiyet arasında anlamlı fark göstermedi. (EBVY için sırasıyla; $p=0.733$, $p=0.770$, NBVY için sırasıyla; $p=0.394$, $p=0.702$)

KAH (+) grupta hasta damar sayısı ve Gensini skor açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla; $p=0.748$, $p=0.261$).

Her iki grupta erkek ve kadınlar arasında aldıkları medikal tedaviler açısından anlamlı fark yoktu.

6.2.2 Yaş;

KAH (-) grupta 65 yaşın üzerindeki ortalama yaşları $69.5±1.6$ olan 4 hasta ile 65 yaşın altındaki ortalama yaşları $54.6±9.5$ olan 16 hasta karşılaştırıldığında; BAÇ, EBVY değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.779$, $p=0.410$).

NBVY değeri ise 65 yaşın üstündeki hastalarda (%22±2), 65 yaşın altındaki hastalara göre (%25±2) anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.05).

KAH (+) grupta 65 yaşın üzerindeki ortalama yaşları 71.9±5.6 olan 32 hasta ile 65 yaşın altındaki ortalama yaşları 55.9±6.2 olan 48 hasta karşılaştırıldığında BAÇ, EBVY, NBVY değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla; p=0.952, p=0.298, p=0.611).

65 yaşın üzerindeki KAH (+) hastalarda Gensini skor 64±43.3, 65 yaşın altındaki hastalarda 61.4±43.3 idi aralarındaki fark anlamsızdı (p=0.798). 65 yaşın üzerindeki hastalarda hasta damar sayısı 2.3±1.2, 65 yaşın altındaki hastalarda 1.9±1.1 idi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.08).

6.2.3 Diyabet;

Çalışmamızdaki toplam 39 diyabetik hastanın 35 (%89.7) tanesi KAH (+) grupta, 4 (%10.3) tanesi KAH (-) grupta idi. Her iki grupta da diyabetik ve non-diyabetik hastalar arasında sigara içimi açısından anlamlı fark yoktu.

KAH (-) grupta diyabetik ve non diyabetik hastalar arasında EBVY, NBVY ve BAÇ arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla; p=0.565, p=0.440, p=0.062). (Tablo 8)

KAH (+) grupta hem EBVY hem de NBVY diyabetiklerde anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla; p=0.037, p=0.035). BAÇ diyabetik ve non diyabetik hastalar arasında benzer bulundu (p=0.062) (Tablo 8).

KAH (+) grupta bakılan hasta damar sayısı ve Gensini skor anlamlı olarak diyabetiklerde daha yüksekti (sırasıyla p=0.026, p=0.010) (Tablo 8).

	KAH (+) Çalışma Grup (n=80)			KAH (-) Kontrol Grup (n=20)		
	DM (+) (n=35)	DM (-) (n=45)	P değeri	DM (+) (n=4)	DM (-) (n=16)	P değeri
BAÇ	4.2±0.7	4.5±0.6	0.062	3.2±0.1	3.9±0.7	0.062
EBVY	%6.9±2.3	%8.2±3	0.037	%16.3±2.1	%16.9±1.8	0.565
NBVY	%11.5±2.7	%13.1±3.8	0.035	%24.8±2	%23.9±2	0.440
Hasta damar sayısı	2.4±0.9	1.9±1.1	0.026			
Gensini skor	76.4±45	51.5±39.3	0.010			

Tablo 8. Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda BAÇ, EBVY, NBVY, hasta damar sayısı ve Gensini skor değerleri

6.2.4 Sigara;

Tüm grupta 29 hastada sigara öyküsü vardı. KAH (+) grupta 27, KAH (-) grupta 2 hastada sigara öyküsü vardı. Aralarındaki fark sınırdan anlamlı idi (p=0.052).

KAH (-) grupta, sigara içen ve içmeyenler arasında BAÇ, EBVY, NBVY açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.250, p=0.159, p=0.122).

KAH (+) grupta, sigara içen ve içmeyenler arasında BAÇ, EBVY, NBVY, hasta damar sayısı ve Gensini skor açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.217, p=0.743, p=0.237, p=0.316, p=0.739).

6.2.5 Hipertansiyon;

KAH (+) grupta 57 (%71.3), KAH (-) grupta 12 (%60) hastada HT vardı. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı (p=0.331).

KAH (-) grupta HT ile BAÇ (p=0.30), EBVY (p=0.387), NBVY (p=0.621) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KAH (+) grupta HT ile BAÇ (p=0.390), EBVY (p=0.635), NBVY (p=0.695), hasta damar sayısı (p=0.977), Gensini skor (p=0.886) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

6.2.6 Hiperlipidemi;

KAH (+) grupta 60(%75), KAH (-) grupta 11 (%55) hastada HL vardı. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı (p=0.078). Her iki grubun ortalama total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, dağılımı Tablo 9’da özetlenmiştir.

HDL kolesterol; KAH (+) hastalarda (45.3±10.9 mg/dl), KAH (-) (53.6±15.7 mg/dl) hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.007). Trigliserid KAH (+) hastalarda (148.1±75 mg/dl), KAH (-) (99.9±35.4 mg/dl) hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.006) (Tablo 9).

	KAH (+) (n=80)	KAH (-) (n=20)	P değeri
Total kolesterol	197.5±46.3 mg/dl	188.7±49.7 mg/dl	0.453
LDL kolesterol	126.9±35.8 mg/dl	118.1±36.4 mg/dl	0.327
HDL kolesterol	45.3±10.9 mg/dl	53.6±15.7 mg/dl	0.007
Trigliserid	148.1±75 mg/dl	99.9±35.4 mg/dl	0.006

Tablo 9. KAH (+) ve KAH (-) hastaların ortalama lipid profilleri

KAH (-) grupta HL ile BAÇ (p=0.417), EBVY (p=0.115), NBVY (p=0.532) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KAH (+) grupta HL ile BAÇ (p=0.146), EBVY (p=0.856), NBVY (p=0.210), hasta hasta damar sayısı (p=0.906), Gensini skor (p=0.978) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

6.2.7 Aile Hikayesi;

KAH (-) grupta, aile hikayesi olan (n=5) ve olmayan (n=15) hastalarla, BAÇ (p=0.955), EBVY (p=0.832), NBVY (p=0.885) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KAH (+) grupta, aile hikayesi olan (n=35) ve olmayan (n=45) hastalarla; BAÇ (p=0.912), EBVY (p=0.860), NBVY (p=0.708), hasta damar sayısı (p=0.898), Gensini skor (p=0.593) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

6.2.8 Obezite;

KAH (-) grupta, BMI \geq 30 kg/m² olan (n=6) ve BMI<30 kg/m² (n=14) olan hastalar karşılaştırıldığında, BAÇ (p=0.209), EBVY (p=0.198), NBVY (p=0.189) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KAH (+) grupta BMI \geq 30 kg/m² olan (n=30) ve BMI<30 kg/m² (n=50) olan hastalar karşılaştırıldığında; BAÇ (p=0.486), EBVY (p=0.095), NBVY (p=0.333), hasta damar sayısı (p=0.099), Gensini skor (p=0.118) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

6.2.9 EBVY ve NBVY ile ilişkili bağımsız risk faktörleri;

EBVY ve NBVY ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin saptanması için multiple lineer regresyon analizi ile sigara, yaş, erkek, cinsiyet, DM, HL, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, HT, VKI, aile hikayesi risk faktörleri arasında çok değişkenli analiz yapıldı.

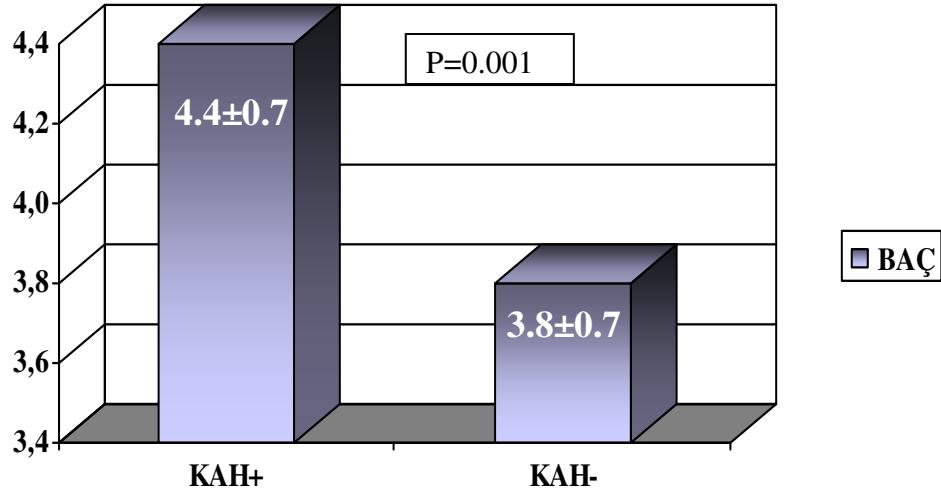
Yaş (B= -0.0011, p=0.002), erkek cinsiyet (B= -0.0147, p=0.078), DM (B= -0.0210, p=0.007) HL (B= -0.0195, p=0.0120) total kolesterol (B=0.0011, p=0.0003) LDL kolesterol (B=-0.0011, p=0.004) trigliserid (B= -0.0004, p=0.0001)'in EBVY için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. (R²=0.41)

Yaş (B= -0.0014, p=0.002), erkek cinsiyet (B= -0.0147, p=0.02), DM (B= -0.0217, p=0.025), aile hikayesi (B= -0.190, p=0.049), total kolesterol (B=0.0016, p=0.0001)

LDL kolesterol (B=-0.0017, p=0.0001) trigliserid (B= -0.0005, p=0.0001)'in NBVY için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. (R²=0.406)

6.3 Brakiyal Arter Çapı ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

KAH (+) (n=80) ve KAH (-) (n=20) gruplar karşılaştırıldığında; KAH (+) grupta ortalama BAÇ; 4.4±0.7mm, KAH (-) grupta ortalama BAÇ; 3.8±0.7mm bulundu, her iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.001).



Şekil 8. KAH (+) ve KAH (-) grupların brakiyal arter çap (BAÇ) verilerinin grafiksel gösterimi

KAH (+) grupta BAÇ değerleri ile EBVY, NBVY, hasta hasta damar sayısı ve Gensini skor arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Sırasıyla r=0.019, p=0.869; r= -0.054, p=0.634; r= -0.046, p=0.594; r= -0.065, p=0.564)

6.4 Koroner Arter Hastalığı Varlığı İle Endotel Disfonksiyonu İlişkileri

KAH varlığı ile EBVY ve NBVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. KAH (+) ve KAH (-) hastaların en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri Tablo 10 ve Tablo 11 de özetlenmiştir.

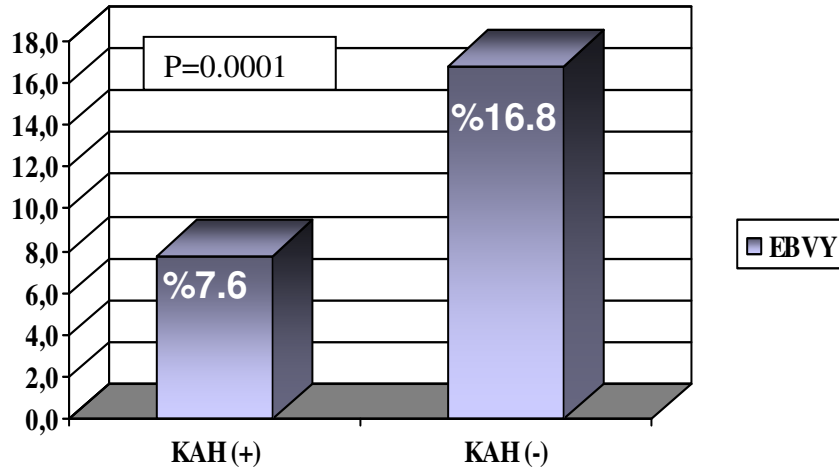
	N	En düşük	En yüksek	Ortalama	Standart Sapma
EBVY	80	%3,0	%15,0	%7,631	2,7591
NBVY	80	%6,1	% 23,9	%12,435	3,4115

Tablo 10. KAH (+) hasta değerleri

	N	En düşük	En Yüksek	Ortalama	Standart Sapma
EBVY	20	14,3	20,6	16,802	1,7770
NBVY	20	19,6	26,5	24,090	1,9602

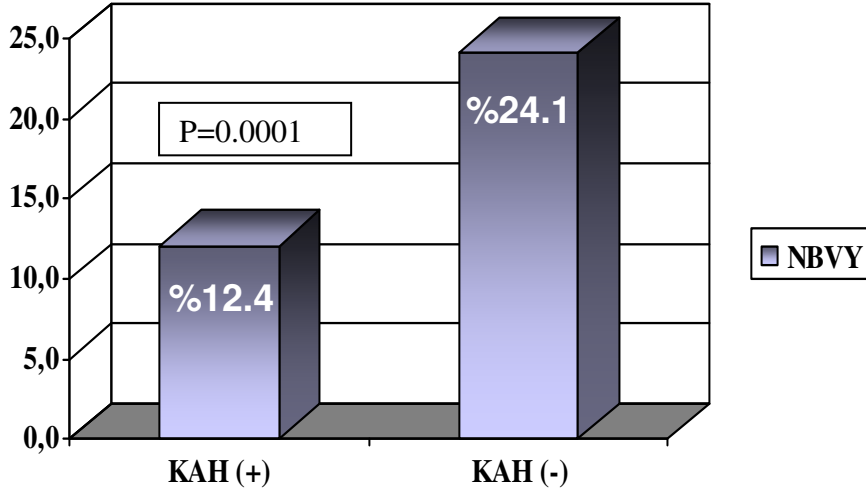
Tablo 11. KAH (-) hasta değerleri

KAH (+) hastaların ortalama EBVY değerleri %7.6 iken KAH (-) grupta ortalama EBVY %16.8 idi. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.0001$) (Şekil.9)



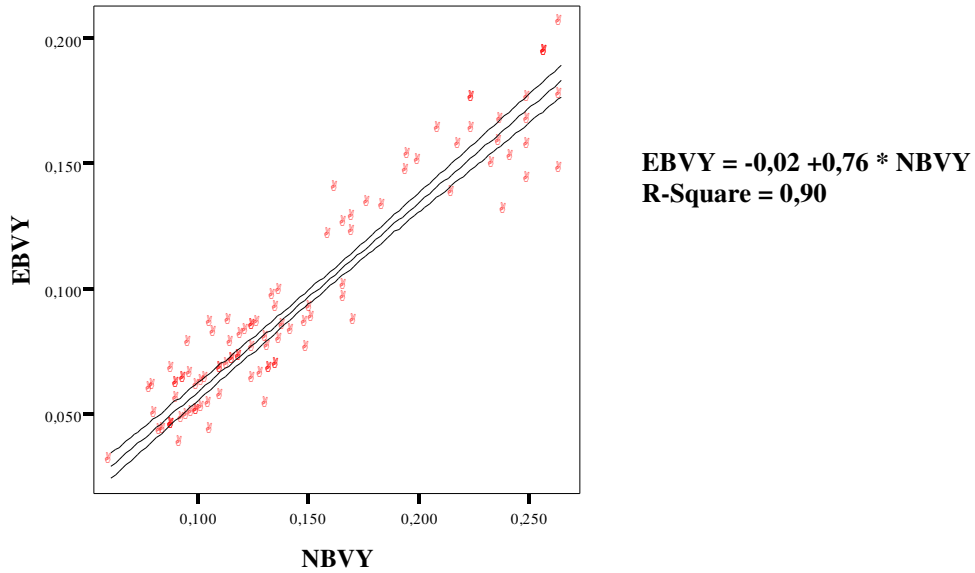
Şekil 9. KAH (+) ve KAH (-) grupların EBVY değerleri

KAH (+) hastaların ortalama NBVY değerleri %12.4 iken KAH (-) grupta ortalama NBVY %24.1 idi. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.0001$) (Şekil.10)



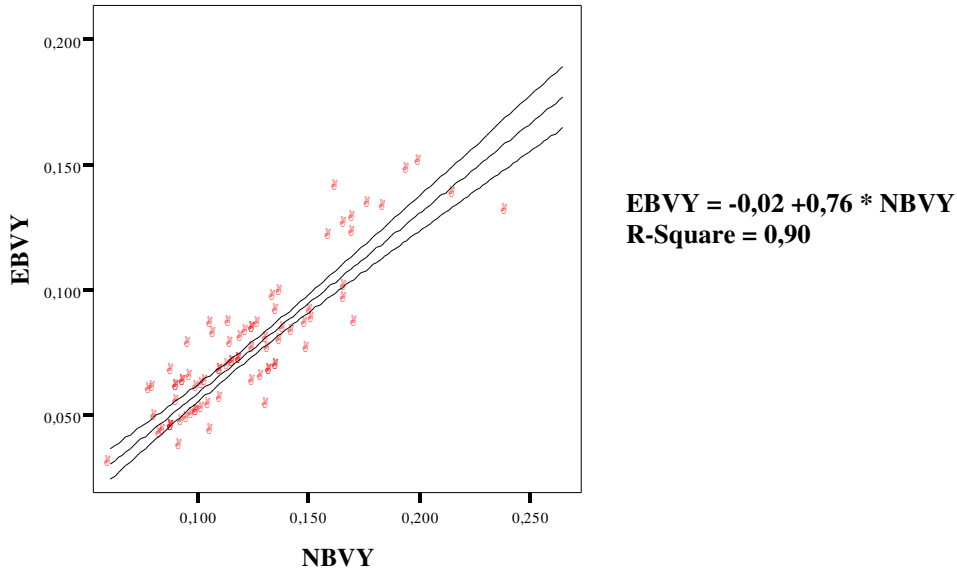
Şekil 10. KAH (+) ve KAH (-) grupların NBVY değerleri

EBVY ve NBVY arasındaki korelasyon incelendiğinde; KAH (+) grupta EBVY ve NBVY arasındaki ilişki çok güçlü bulundu ($r=0.885$, $p=0.0001$).



Şekil 12. KAH (+) grupta EBVY ve NBVY ilişkisi

KAH (-) grupta EBVY ve NBVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($r=0.420$, $p=0.065$)



Şekil 13. KAH (-) grupta EBVY ve NBVY ilişkisi

6.5 Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ve Ciddiyeti İle Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

KAH (+) grubun ($n=80$) 18'i tek damar hastası, 56'sı çok damar hastası idi. 6 hastada non kritik darlık mevcut idi. Ortalama hasta damar sayısı; 2.1 ± 1.2 , Gensini skoru 62.4 ± 43.4 idi.

	NO (n=80)	Yüzde (%)
LMCA lezyonu	8	%10
LAD lezyonu	62	%78
CXA lezyonu	42	%53
RCA lezyonu	46	%58
Yan dal hastalığı	5	%6.3
Tek damar hastalığı	18	%22.5
Çok damar hastalığı	56	%70
Non-kritik darlık	6	%7.5

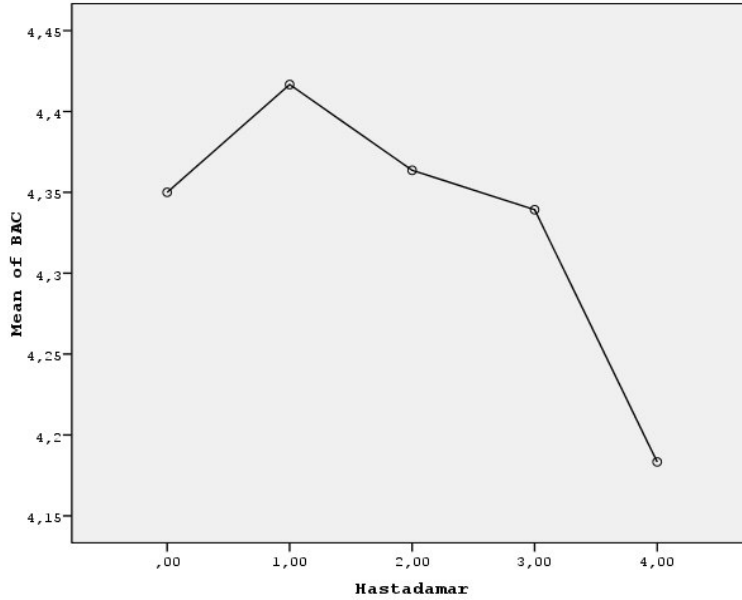
Tablo 12. Anjiyografi verileri

6.5.1 Hasta Damar Sayısı ile BAÇ, NBVY, EBVY ve Gensini Skor Arasındaki İlişki;

Hasta damar sayısı	BAÇ(mm)	EBVY(%)	NBVY(%)	Gensini Skor
Non-kritik darlık	4.4±0.5	13±1.8	19.4±3	8±6.9
1 damar	4.4±0.6	9.5±2.8	14.6±3.1	28.6±24.7
2 damar	4.4±0.7	7.1±1.3	11.6±1.6	59.4±27.6
3 damar	4.4±0.8	6.3±1.4	10.9±2.1	84.5±37.6
4 damar	4.2±0.5	6.3±1.4	9±1.6	126.3±38.8

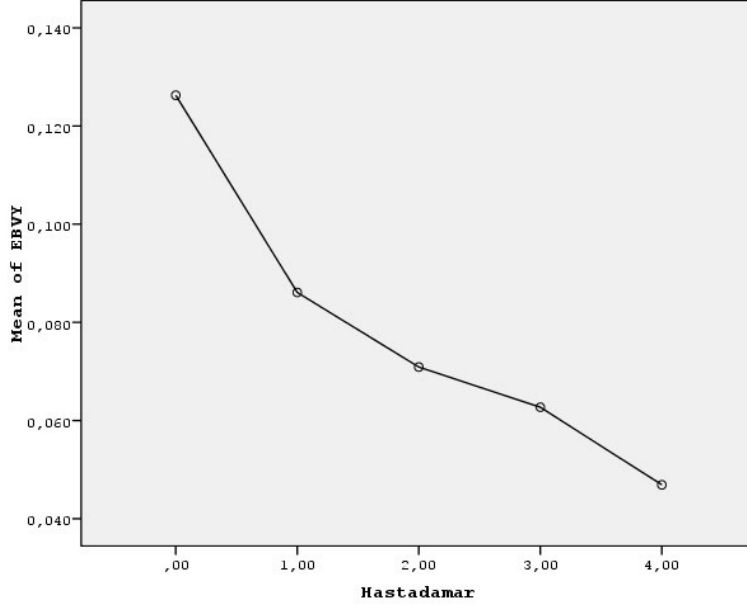
Tablo 13. Hasta damar sayısı, BAÇ, NBVY, EBVY ve Gensini skor değerleri

KAH (+) grupta, hasta damar sayısı ile BAÇ arasında anlamlı ilişki bulunmadı($p=0.594$ $r= -0.046$). (Şekil 14)



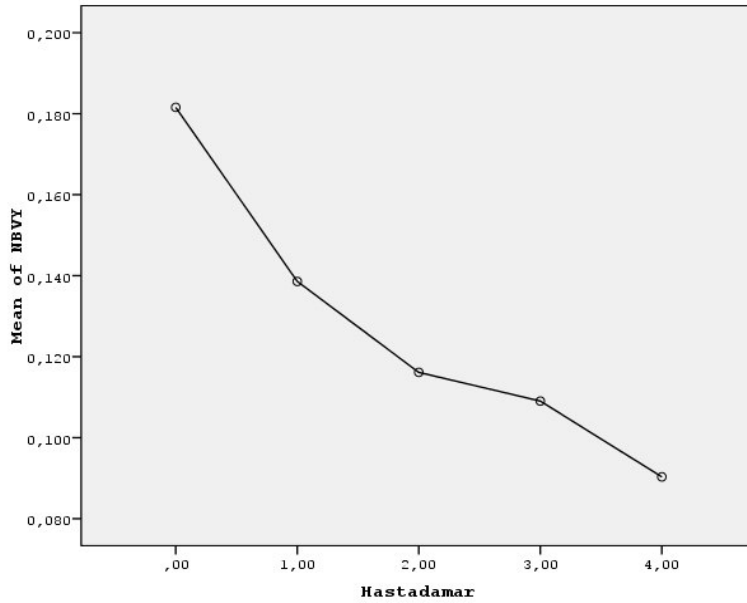
Şekil 14. Hasta damar sayısı ile BAÇ arasındaki ilişki

Hasta damar sayısı ile EBVY arasında güçlü düzeyde (korelasyon katsayısı=-0.560, $p=0.0001$) ilişki olduğu saptandı. (Şekil 15)



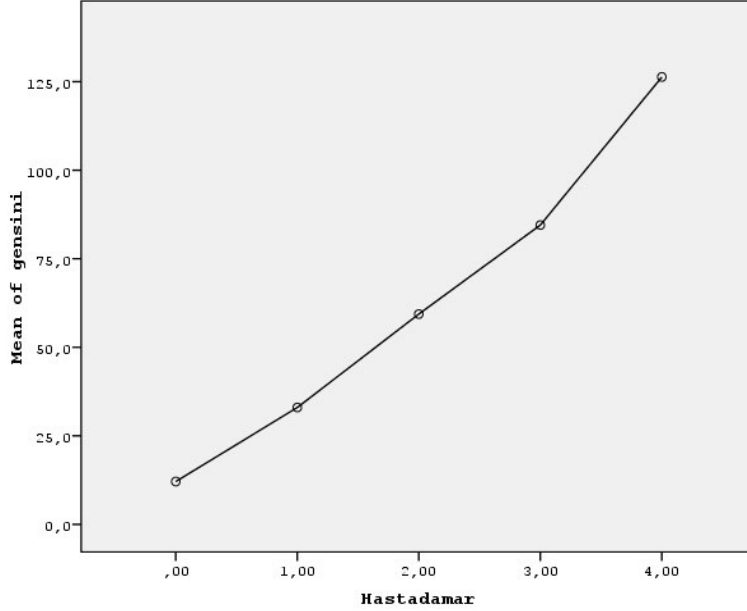
Şekil 15. Hasta damar sayısı ile EBVY arasındaki ilişki

Hasta damar sayısı ile NBVY arasında güçlü düzeyde korelasyon tespit edildi (korelasyon katsayısı= -0.522 $p=0.0001$). (Şekil 16)



Şekil 16. Hasta damar sayısı ile NBVY arasındaki ilişki

Hasta damar sayısı ile Gensini skor arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu saptandı. (korelasyon katsayısı=0.601, p=0.0001) (Şekil 17)

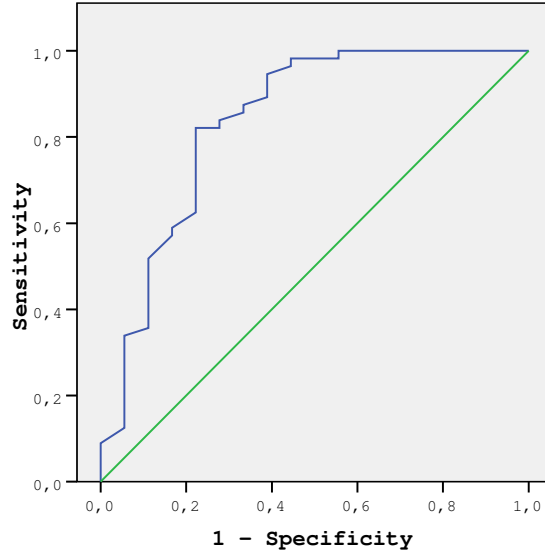


Şekil 17. Hasta damar sayısı ile Gensini skor arasındaki ilişki

6.5.2 Tek Damar ve Çok Damar Hastalığı İçin NBVY, EBVY'nin Tanısal Değeri;

KAH (+) grupta tek damar (n=18) ve çok damar hastalığını (n=56) tespit etmede EBVY için ROC eğrisi Şekil 18'de verilmiştir. %8.5 cut-off değeri için, tanı testi olarak EBVY anlamlı duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (ROC alanı=0.838 (GA:0,71 - 0,96 arası), p<0.001, duyarlılığı %95, özgüllüğü %62).

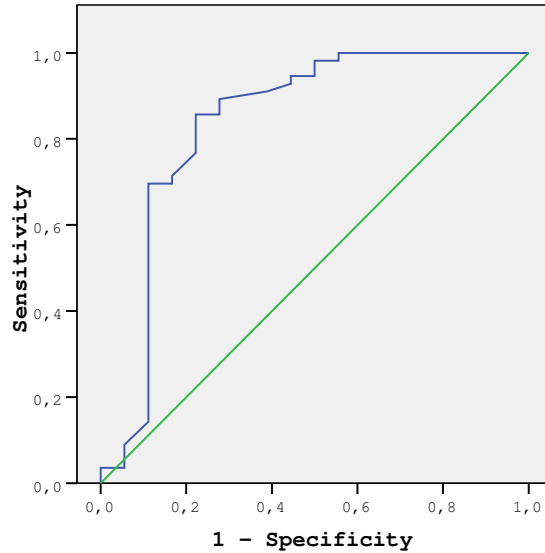
EBVY
ROC Curve



Şekil 18. Tek damar ve çok damar hastalığı ile EBVY için ROC eğrisi

KAH (+) grupta tek damar (n=18) ve çok damar hastalığını (n=56) tespit etmede NBVY için ROC eğrisi Şekil 19'da verilmiştir. %13.6 'cut-off değeri' için tanı testi olarak NBVY anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermektedir (ROC alanı=0.84 (GA:0,70 0,97 arası, $p < 0.001$, duyarlılığı %91 özgüllüğü %62).

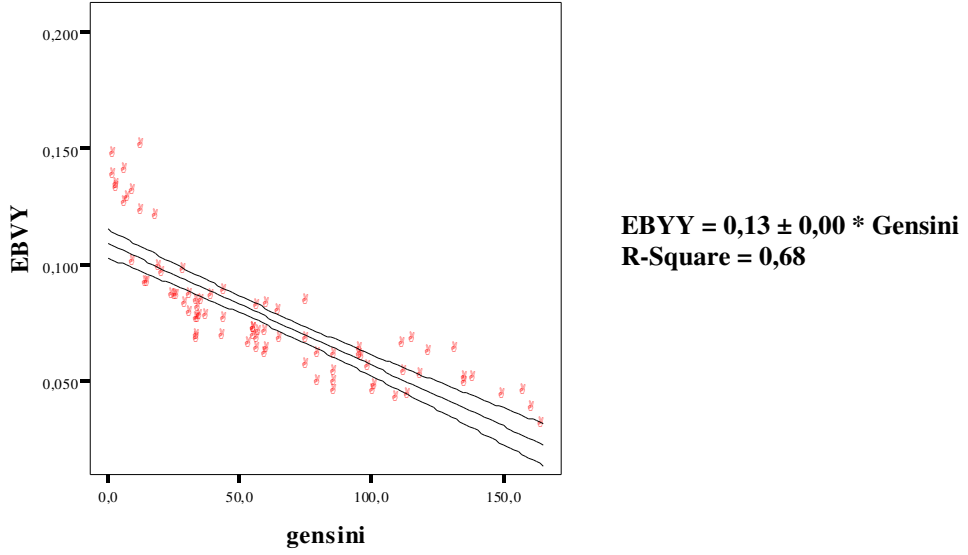
NBVY
ROC Curve



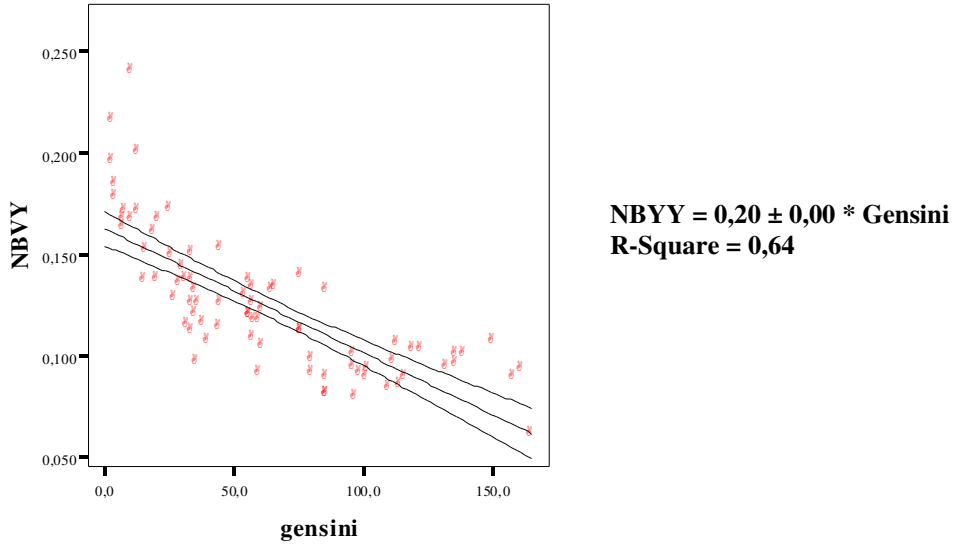
Şekil 19. Tek damar ve çok damar hastalığı ile NBVY için ROC eğrisi

6.5.3 Gensini Skor İle BAÇ, NBVY, EBVY Arasındaki İlişki;

Gensini skor, EBVY ile çok güçlü (korelasyon katsayısı=-0.825, p=0.0001), NBVY ile çok güçlü düzeyde (korelasyon katsayısı=-0.778, p=0.0001) korelasyon gösterirken, BAÇ ile korelasyon göstermedi (korelasyon katsayısı=-0.065, p=0.564). (Şekil 20 ve 21)



Şekil 20. EBVY ve Gensini skor ilişkisi



Şekil 21. NBVY ve Gensini skor ilişkisi

7. TARTIŞMA

KAH, tüm dünyada ölümlerin önde gelen sebeplerinden olmaya devam etmektedir. KAH'ın erken tanısı ve tedavisi oldukça büyük bir öneme sahiptir. KAH'ın erken tanısı için günümüzde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bilindiği gibi, koroner damarlarda ateroskleroz gelişiminin farklı fazlarına endotel disfonksiyonu eşlik etmektedir. Koroner anjiyografilerinde kritik darlığı saptanan hastalarda daha belirgin endotel disfonksiyonu görülmekle birlikte, kritik darlığı olmayan hastalarda da endotel disfonksiyonunun görüldüğü bildirilmiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, brakial arterden ölçülen akımla uyarılan vazodilatasyon derecesi, gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngörmekte kullanılmıştır⁶⁸. Brakial arterden elde edilen endotel disfonksiyonu derecesinin KAH risk faktörleri ve KAH'ın kendisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Endotel hücrelerinin fonksiyonel ve mekanik bütünlüğünün bozulması demek olan endotel disfonksiyonu, vasküler hasarın başlaması ve sürdürülmesine neden olan çok sayıda fizyopatolojik olayı tetiklemekte ve bu durum risk faktörleriyle bereber artış göstermektedir. Cinsiyetin kardiyovasküler fizyopatolojide dolayısıyla endotel fonksiyonları üzerinde önemli etkileri vardır⁶⁹. Erkek cinsiyet KAH için değiştirilemez risk faktörlerindedir. Uehata ve ark. genç erkek ve kadınlarda brakial arterde EBVY değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, kadınlarda EBVY değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır⁷⁰. Urstad ve ark.'ın çalışmalarında ise; 55 yaşlarındaki sağlıklı erkek ve kadınların EBVY değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, kadınların EBVY değerlerinin daha genç yaşlarda (ortalama 35 yaş) ölçülmüş EBVY değerlerine göre, daha düşük olduğu görülmüştür⁷¹. Bu durumun nedeni, premenapozal dönemde kadınların EBVY değerlerinin, erkeklere göre daha fazla olması, ancak post menapozal dönemde her iki cinsiyet arasındaki farkın ortadan kalkması olarak açıklanmıştır. Çalışmamızda KAH (+) grupta erkek cinsiyet anlamlı olarak daha fazla idi. Ancak, EBVY ve NBVY değerleri, hem KAH (+) hem de KAH (-) grupta her iki cinsiyet arasında anlamlı fark göstermemekteydi. Bu durumun, çalışmamızdaki kadınların

yaş ortalamalarının her iki grupta da yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, BAÇ, erkeklerde, hem KAH (+) hem de KAH (-) grupta anlamlı derecede daha büyük bulundu.

Endotel fonksiyon kaybının ilerlemiş yaşla birlikte olduğu ortaya koyulmuştur. Deneysel çalışmalarda, hayvan damarlarında artan yaşla endotel bağımlı vazodilatasyon arasında zıt sonuçlar bildirilmiştir^{72,73}. Yavuz ve ark.'nın sağlıklı, kardiyovasküler risk faktörü olmayan, ekokardiyografik olarak yapısal kalp hastalığı bulunmayan, ortalama yaşı 71.3 ± 5.8 olan 30 kişi ile ortalama yaşı 26 ± 7.2 olan 36 kişiyi, endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında; EBVY anlamlı olarak yaşlı grupta daha düşük bulundu⁷⁴. Bizim çalışmamızda; KAH (+) grupta; 65 yaşın üzerindeki ve altındaki hastalar karşılaştırıldığında, EBVY, NBVY değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu duruma, her iki grubun KAH ciddiyet ve yaygınlıkları arasında da anlamlı fark olmamasının neden olabileceği düşünüldü. KAH (-) grupta ise; 65 yaş üzerindeki ve 65 yaş altındaki hastaların EBVY değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, NBVY değerleri 65 yaş üstü grupta anlamlı şekilde daha düşük bulundu.

Çeşitli çalışmalarda, diyabetik hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Kırma ve ark. kararlı anginası olan hastalarda, koroner risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, DM'li grupta EBVY değerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁷⁵. Yine, Simova II ve ark. çalışmalarında, anjiyografik olarak çeşitli derecelerde KAH olan DM'li hastalarda, DM'si olmayan hastalara göre, hasta damar sayısından bağımsız olarak EBVY değerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir⁷⁶. Biz de çalışmamızda, benzer şekilde, KAH (+) grupta hem EBVY hem de NBVY değerlerinin diyabetiklerde anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk. Bizim çalışmamızda; KAH (+) grupta bakılan hasta damar sayısı ve Gensini skor anlamlı olarak diyabetik hastalarda daha yüksekti. KAH (-) grupta ise, diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında EBVY, NBVY değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

İlaveten, Sigara, HT, HL, obezite, aile hikayesi, gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile endotel disfonksiyonu ilişkisinin incelendiği çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir^{77,78,79,80}. Ward ve ark. hipertansif ve normotansif hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, hipertansif grupta EBVY ve NBVY değerlerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır⁸². Karasek ve ark. çalışmalarında, hiperlipidemisi olan, KAH açısından asemptomatik bireylerde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Yine, Kumar ve ark. sağlıklı, adolesanlarda yaptıkları çalışmalarında obezlerde EBVY değerinin daha düşük olduğunu bulmuşlar⁸¹. Ancak, Tołwińska J ve ark. çalışmalarında obez çocukları endotel fonksiyonları yönünden kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında EBVY değerleri arasında anlamlı fark bulmamışlardır.⁸².

Biz çalışmamızda hem KAH (+) hem de KAH (-) grupta; sigara, HT, HL, obezite, aile hikayesi ile EBVY ve NBVY değerleri arasında anlamlı ilişki bulmadık. KAH (+) grupta bu duruma, sigara, HT, HL, obezite, aile hikayesi olan ve olmayan hastalar arasında, KAH ciddiyeti ve yaygınlığı açısından anlamlı fark olmamasının etken olabileceği düşünüldü.

Kırma ve ark. endotel disfonksiyonuna etkili bağımsız risk faktörlerini değerlendirdiklerinde, yalnızca DM ve yaş ile EBVY arasında bağımsız ilişki bulmuşlardı⁸¹. Biz çalışmamızda çok değişkenli analizle yaş, erkek cinsiyet, DM, HL, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid'in EBVY için bağımsız risk faktörleri olduğunu bulduk. NBVY için ise; yaş, erkek cinsiyet, DM, aile hikayesi, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid'in bağımsız risk faktörleri olduğunu bulduk.

Ateroskleroz, koroner arterler dışında diğer büyük arterleri de etkilemektedir. Pek çok çalışmada, brakial arter aterosklerozunun, koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Brakial arterin yapı ve fonksiyonlarının noninvazif değerlendirilmesinin, koroner aterosklerozun öngörülmesinde ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Holubkov ve ark. angina

şikayeti ile başvuran kadınlarda yapmış oldukları çalışmalarında; artmış bazal BAÇ ile angiografik olarak saptanan KAH sıklığı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir⁸³. Biz de çalışmamızda BAÇ'ın KAH (+) grupta KAH (-) gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulduk.

KAH için yüksek riskli hastaların, noninvazif yöntemlerle erken teşhisi, kardiyovasküler olayların önlenmesi ve yoğun medikal tedavinin başlanabilmesi için önemlidir. Bu amaçla egzersiz testi, stres ekokardiyografi, miyokardiyal talyum sintigrafisi, PET, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi pek çok teknik geliştirilmiştir. Halen daha düşük maliyetli, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek metodların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Pek çok çalışmada, endotel disfonksiyonu ile KAH arasındaki ilişki ortaya koyulmuştur⁸⁴. Biz de çalışmamızda KAH varlığı ile EBVY ve NBVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik.

Çalışmamızda, KAH (+) grupta; EBVY ve NBVY arasındaki ilişki çok güçlü idi. KAH (-) grupta ise; EBVY ve NBVY arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu duruma, endotel disfonksiyonunun, anjiyografik olarak KAH'ın saptanamadığı subklinik dönemde gelişmeye başlaması, bu nedenle, öncelikle EBVY'nin azalması, aterosklerozun ilerleyen safhalarında ise, NBVY'nin de bozulmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

KAH'ın öngörülmesinde kullanılan pek çok yöntem "var" ile "yok" şeklinde bilgi vermektedir. Oysa, KAH yaygınlığı ve ciddiyeti hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavi yöntemleri açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle, KAH tanısında endotel disfonksiyonunun ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra, endotel disfonksiyonu ile KAH yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de önem taşımaktadır. Bu amaçla, Neunteufl ve ark.; KAH yaygınlığını değerlendirmek için; hasta damar sayısını, KAH ciddiyetini değerlendirmek için; maksimum darlık oranını inceledikleri çalışmalarında; hasta damar sayısı ve maksimum darlık oranı ile EBVY arasında güçlü düzeyde korelasyon tespit etmişlerdir⁸⁵. Kaku ve ark. yaptıkları çalışmada ise EBVY ile, hasta damar sayısının yanında, KAH'ın ciddiyet ve yaygınlığını temsil eden koroner arter

stenozu indeksi arasında da ilişki bulmuşlardır⁸⁶. Bizim çalışmamızda, hasta damar sayısı ile EBVY ve NBVY arasında güçlü düzeyde korelasyon olduğu bulundu. Ancak, hasta damar sayısı ile BAÇ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Bazı küçük çalışmalarda KAH tanısında EBVY ve NBVY için cut-off değerler önerilmektedir⁸⁷. Bilindiği gibi, tek damar hastaları ve çok damar hastalarına yaklaşım farklılık göstermektedir⁸⁸. Çalışmamızda, EBVY için; %8.5 cut-off değerinin, %95 duyarlılık ve %62 özgüllükle, NBVY için ise; %13.6 cut-off değerinin, %91 duyarlılık ve %62 özgüllükle tek damar hastalığı ve çok damar hastalığı ayırımının yapılmasında kullanılabileceği bulundu.

KAH ciddiyetini belirlemek için Gensini skor sistemini kullandık. Çalışmamızda hasta damar sayısı ile Gensini skor arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edildi. Ayrıca, Gensini skor ile EBVY ve NBVY arasında çok güçlü düzeyde korelasyon olduğu bulundu. Ancak, Gensini skor ile BAÇ arasında korelasyon bulunmadı.

Bu sonuçlar, koroner arterlerde endotel disfonksiyonunu gösteren, brakial arter üzerinden ultrasonografik olarak değerlendirilen EBVY ve NBVY'deki bozulmanın koroner arterlerde aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Koroner arterlerde aterosklerozun yaygınlaşması ve ciddiyetinin artması ile koroner arterlerin endotel yapısı daha da bozulmaktadır. Neticede, NO gibi maddelerin salınımı ile vazomotor aktivitesinin sağlanması, lökosit adhezyonu ve inflammasyonun kontrolü, trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin korunması gibi endotelin temel görevlerini yerine getirmesi zorlaşmaktadır.

8. SINIRLAMALAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalar yüksek KAH şüphesi nedeniyle, koroner anjiyografi için sevk edilen hastalar arasından rastlantısal yöntemle seçilerek oluşturulduğundan KAH (-) hasta sayımız düşüktü. KAH risk faktörleri ile endotel

disfonksiyonu arasındaki ilişkinin daha detaylı değerlendirilebilmesi için daha yüksek sayıda KAH (-) hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, KAH varlığı ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin tam belirlenmesi ve klinik kullanımda tarama testi olarak kullanılabilmesi için cut-off değerler belirlenmesi gerektiğini ve bu amaçla daha çok hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

9. SONUÇ

Çalışmamızda KAH risk faktörlerinden özellikle yaş ve diyabet ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin belirgin olduğunu bulduk. KAH (+) grupta endotel fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğunu, KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile endotel disfonksiyon derecesinin arttığını tespit ettik. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak, endotel fonksiyon bozukluğunun noninvazif olarak ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesinin, KAH tanısı, yaygınlığı ve ciddiyetinin öngörülmesinde kullanılabileceği, endotel disfonksiyon derecesinin izlenmesinin, KAH risk faktörlerine yönelik yapılan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için faydalı olabileceği düşünüldü.

10.KAYNAKLAR

1. 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.
2. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2003;23:168-175.
3. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed). *Vascular endothelium in hemeostasis and trombosis.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986; pp:1-13
4. Agustin HG. Kozian DH. Johnson RC. Differentiation of endothelial cell: *Bioessay* 16.901;1994.
5. Furchott RF. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
6. Palmer RMJ. Ferrige AG. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
7. Gimbrone MA. Culture of vascular endothelium. *Prog Hemost Thromb* 1976;3:1-28
8. Jaffe EA, Editor, *Biology of Endothelial Cell.* Boston: Martinus Nijhoff,1984.
9. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24
10. Charlas et al. Nitric oxide, A physiologic messenger, *annuals of internal medicine* 1994;volume 120, isue 3 pages 227-237.
11. Thomas Michel et al. Prosective series: nitric oxide, nitric oxide senthases. Nitric oxide syhenthases: Which, Where, How and Why *J. Clin . Invest,* Vol 100, november 1997,2146- 2152.
12. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 275:H 1943-50
13. Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. *Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology.* 1997.

-
14. Gavras H, Gavras I. Endothelial function in cardiovascular disease: The role of Bradykinin. *Science Pres*,1997.
 15. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332: 411-415
 16. Ferro CJ,Webb D. Endothelial function and hypertension. *Drugs*.1997;53 suppl 1 : 30-41 Review.
 17. Cines DB, Polak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-3561
 18. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85
 19. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743- 751
 20. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10
 21. Paulus WJ. Vantrimpont PJ. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:2119-26.
 22. Friesinger Gottlieb II. The natural history of atherosclerotic coronary heart disease: A historical perspective. *Hurst's The Heart* (9th ed). Alexander, Schlant, Fuster. McGraw-Hill 1995; p1127-1138
 23. Vanhoutte PM, Perrault LP, Vilaine JP. Endothelial dysfunction and vascular disease. *The endothelium and clinical practice*. Eds. Gabor M Rubanyi, Victor J. Dzau, Marcel Dekker Inc, NY, 1997.
 24. Lerman A.Burnet JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*.1992;86(supply III):III-12-III-19.
 25. Herrmann J.Lerman LO, Rodriguez- Porcel M,Holmes DR Jr,Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia.*Cardiovasc Res*. 2001;51: 762-766.
 26. Aicher A.Heeschen C.Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cell. *Nat Med*.2003;9: 1370-1376.
 27. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coronary Arter Disease* 2001; 12:485-91

-
28. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:3:631-8
 29. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984-92
 30. Nabel EG, Selwyn AP. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-356
 31. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85.
 32. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304.
 33. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-30
 34. Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88:2923-8
 35. Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97:953-7
 36. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-34
 37. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F et al. Endothelium dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996; 93:1647-50
 38. Steinberg HO, Tarshoby, Monestel R et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium dependent vasodilatation. *J Clin Invest* 1997; 100:1230-9
 39. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-30
 40. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:6434- 8

-
41. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906
 42. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
 43. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83:391– 401.
 44. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-9
 45. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247–53
 46. Michel E. et al. The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am. Coll. Cardiol.* 2003 42:1149-1160
 47. Rubanyi G, Romero J, Vanhouette P. Flow induced release of endothelium relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 240:h1145-9
 48. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41
 49. Hurst's the heart 9 th edition 1998 chapter:4 page 132
 50. Lau KK, Chan YH, Yiu KH et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham risk score for the prediction of coronary events in subjects of coronary low-intermediate risk. *Postgrad Med J.* 2008 Mar;84(989):153-7
 51. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44
 52. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–9

-
53. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25–34
 54. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
 55. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Page: 1287-1288
 56. Subodh Verma ve ark. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108: 2054-2059
 57. Peter Ganz ve ark. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, Multipotent Molecule circulation.2003;108: 2049-2053
 58. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20
 59. National Cholesterol Education Program: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2002: 284
 60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52
 61. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Vol. 39, No. 2, 257-265
 62. Williams SB, Goldfine AB. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97: 1695-1701,1998
 63. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23: 571-75
 64. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997; 2:87–92.

-
65. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397–H1404.
 66. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):31-34
 67. Gensini GG. *Coronary Angiography*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co;1975.
 68. Hurst's the heart 9 th edition 1998 chapter:4 page 132
 69. Orshal, J.M. and Khalil, R.A. (2004) Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R233–R249.
 70. Ueheta, A., Lieberman, E.H., Meredith, I. et al. (1992) Non-invasive assessment of flow-mediated vasodilation in brachial arteries: diminished response in young males compared to females. *Circulation (Supplement I)* 86(4): I–620.
 71. Urstad, K.J. and Johansson, J. (2001) Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med* 250(1): 29–36.
 72. Love MP, Mc Murray JJ. Endothelin receptor antagonists and cardiovascular disease of aging. *Drugs Aging*. 2001;18(6):425-440
 73. Hongo K, Nakagomi T, Kassel NF et al. Effects of aging and hypertension on endothelium dependent vascular relaxation in rat carotid artery. *Stroke* 1988;19:892-897
 74. Yavuz BB, Yavuz B, Sener DD ve ark. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in helty elderly subjects. *Gerontology* 2008;54(3):153-6
 75. Kirma C, Akcakoyun M, Esen AM et al. Relationship between endothelial function and coranary risk faktors in patients with stable coranary artery disease. *Circ J*. 2007 May;71(5):698-702.
 76. Simova II, Denchev SV, Dimitrov SI et al. Endothelial function in patients with and without diabetes mellitus with different degrees of coranary artery stenosis. *J Clin Ultrasound*. 2008 Sep 25. [Epub ahead of print]
 77. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92:1094-100

-
- 78.** Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2008 Aug;26(8):1546-7.
- 79.** Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of a premature coronary heart disease. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3378-83
- 80.** Hamburg NM, Charbonneau F, Gerhard-Herman M et al. Comparison of endothelial function in young men and women with a family history with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):783-5
- 81.** Kumar V, Sachdev HP, Khalil A. Noninvasive evaluation of endothelial function and arterial mechanics in overweight adolescents. *Indian Pediatr.* 2004 Nov;41(11):1105-14.
- 82.** Tołwińska J, Głowińska B, Urban M et al. Ultrasonographic evaluation of atherosclerotic changes in carotid and brachial arteries in obese and hypertensive children. *Przegl Lek.* 2005;62(12):1346-51
- 83.** Holubkov R, Karas RH, Pepine CJ et al. Large brachial artery diameter is associated with angiographic coronary heart disease in woman. *Am Heart J.* 2002 May;143(5):802-7
- 84.** Jambrik Z, Venneri L, Varga A et al. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of the coronary artery disease. *Am Heart J.* 2004 Oct;148(4):684-9
- 85.** Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997 Feb 28;129(1):111-8
- 86.** Kaku B, Mizuno S, Ohsato K et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Jpn Circ J.* 1998 Jun;62(6):425-30
- 87.** Ghaffari S, Toufan M. The value of endothelium dependent vasodilatation in diagnosing coronary artery disease and its comparison with the results of routine diagnostic tests. *Saudi Med J.* 2007 Sep;28(9):1344-9
- 88.** Guidelines on the management of stable angina pectoris. *European Heart Journal* 2006 27(11):1341-1381