

**T.C**  
**Süleyman Demirel Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**İZOLE KORONER ARTER EKTAZİSİ OLAN HASTALARDA  
PLAZMA ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN DÜZEYLERİ**

**Dr. Zehra Küçüktepe**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Mehmet ÖZAYDIN**

**2009 – ISPARTA**

## ÖNSÖZ

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Özaydın'a, ihtisas sürem boyunca bana emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Altınbaş olmak üzere Doç. Dr. Abdullah Doğan'a, Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a, Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a, Doç. Dr. Ercan Varol'a ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımcı olan Prof. Dr. Hüseyin Vural'a, Doç. Dr. Recep Sütçü'ye, Dr. Hicran Hiçyılmaz'a ve Lab. Hakan Doğangönül'e teşekkür ederim.

Son olarak ihtisas sürem boyunca gösterdiği sonsuz sabır ve desteği için sevgili eşime, kızım Meryem Sena'ya ve oğlum Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- KAE:** Koroner arter ektazisi  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**ADMA:** Asimetrik dimetil arginin  
**NO:** Nitrik oksid  
**USAP:** Kararsız angina pectoris  
**MI:** Myokard enfarktüsü  
**SAP:** Kararlı angina pectoris  
**HDL:** High density lipoprotein  
**LDL:** Low density lipoprotein  
**TG:** Trigliserit  
**T.Kol:** Total kolesterol  
**LM:** Sol ana koroner arter  
**LAD:** Sol ön inen koroner arter  
**RCA:** Sağ koroner arter  
**Cx:** Sirkumflex koroner arter  
**PTKA:** Perkütan translüminal koroner anjioplasti  
**TIMI:** Trombolysis in Myocardial Infarction  
**MBG:** Myokardiyal blush grade  
**DM:** Diabetes mellitus  
**CRP:** C reaktif protein  
**Ach:** Asetilkolin  
**PAN:** Poliarteritis nodosa  
**ADE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim  
**RAS:** Renin anjiotensin sistemi  
**MMP:** Matrix metalloproteinaz  
**TIMP:** Doku metalloproteinaz inhibitörü  
**EDRF:** Endotel bağımlı gevşetici faktör  
**NOS:** Nitrik oksit sentetaz

**cNOS:** Yapısal NOS  
**iNOS:** İndüklenebilir NOS  
**NO<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Nitrit  
**NO<sub>3</sub><sup>-</sup>:** Nitrat  
**RS-NO:** S-nitrozotioller  
**DDAH:** Dimetil daminohidrolaz  
**SAM:** S adenzil metiyonin  
**SAH:** S adenzil homosistein  
**PRMT:** Protein arginin ribozil metiltransferaz  
**SDMA:** Simetrik dimetilarginin  
**L-NMMA:** N monometil arginin  
**FAD:** Flavin adenin dinükleotid  
**FMN:** Flavin mononükleotid  
**IL:** İnterlökin  
**PG:** Prostoglandin  
**TNF:** Tümör nekroz faktörü  
**IFN:** İnterferon  
**MIF:** Migrasyon inhibitör faktör  
**TGF:** Transforming growth factor  
**KKB:** Kalsiyum kanal blokeri

## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz</b>	<b>i</b>
<b>Simge ve Kısaltmalar</b>	<b>ii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>iv</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Koroner Arter Ektazisi	3
2.1.1. Koroner Arter Ektazisinde Histopatolojik Bulgular	6
2.1.2. Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri ve anjiyografik özelliklerin iskemi ile ilişkisi	8
2.1.3. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptomlar, Tedavi ve Prognoz	9
2.2. Nitrik Oksit	10
2.2.1. Nitrik oksitin yapısı ve özellikleri	10
2.2.2. Nitrik Oksid Sentetaz (NOS)	11
2.2.2.1. Yapısal İzofomlar (cNOS)	11
2.2.2.2. İndüklenebilir İzofomlar (iNOS)	12
2.2.3. Nitrik Oksid Sentetaz İnhibitörleri	12
2.2.4. Nitrik Oksidin Biyolojik Etkileri	13
2.2.5. Nitrik Oksidin Kardiyovasküler Sisteme Özgü Etkileri	14
2.2.6. Nitrik Oksidin Diğer Sistemlere Etkileri	15
2.3. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)	16
2.3.1. Asimetrik Dimetilargininin Özellikleri	16
2.3.2. ADMA'nın Biyolojik Etkileri	18
2.3.3. ADMA'nın Hastalıklarla İlişkisi	19
2.3.3.1. Ateroskleroz ile İlişkisi	20
2.3.3.2. Hipertansiyon ile İlişkisi	21
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	23
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi	23
3.3. Çalışmanın Dizaynı	24
3.4. Koroner anjiyografi İşlemi	24
3.5. Kan örneklerinin toplanması ve çalışılması	24

<b>3.6. İstatistiksel Analiz</b>	<b>25</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>31</b>
<b>ÖZET</b>	<b>36</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>38</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>40</b>

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter ektazi (KAE) ve anevrizmaları koroner anomalilerinin nadir formlarıdır ve konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler (1). Anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1.5-2 kat arasındaki genişleme KAE, 2 kattan daha fazla genişleme ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (2, 3).

KAE ve koroner arter anevrizma etyolojisinde %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital koroner anomaliler, %10-20 inflamatuvar hastalıklar ve konnektif doku hastalıkları yer almaktadır (4). Çiftçilikte yaygın olarak kullanılan herbisitlere uzun süreli maruz kalınması asetilkolin (Ach) konsantrasyonunu artırarak nitrik oksit (NO) üzerinden vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat herbisit maruziyetine bağlı ortaya çıkan düz kas relaksasyonunun KAE'ye neden olup olmadığı açık değildir (5).

KAE'de kontrast maddenin anjiyografik akım özelliklerine göre bazı tanımlamalar yapılmıştır: Gecikmiş antegrad boya dolması (slow flow), segmental 'backflow' fenomeni (milking phenomenon) ve boyanın dilate koroner segmentte lokal depozisyonu (staz). Bu anjiyografik akım özelliklerinin saptanma olasılığı KAE derecesi ile doğru orantılıdır (4).

KAE ve koroner arter anevrizmasında tipik klinik semptom özellikle KAE'nin diffüz formunda gözlenen egzersiz anginasıdır. Dilate koroner segmentten veya anevrizmadan tekrarlayan distal mikroemboli veya dilate damarın trombotik oklüzyonuna bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişebilmektedir (4). Darlık yapan lezyon olmasa bile ektatik koroner arterlerdeki yapısal değişiklikler (damar duvarının kırılabilirliği, arteriyel dilatasyon vs) nedeniyle trombüs, vazospazm ve spontan diseksiyon oluşabilir (5, 6). Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olmadan sadece KAE'nin mortalitesi üç damar obstrüktif KAH ile aynı tespit edilmiş ve yıllık mortalitesi %15 olarak bulunmuştur (7). Yapılan çalışmalarda efor testi ile KAE'sinde iskemi geliştiği gösterilmiştir (4).

Kardiyovasküler sistemde NO yapımı vasküler endotelin içinde bulunduğu ortamdaki değişikliklere yanıt veren bir uyum mekanizması olarak işlemektedir.

Endotel, NO aracılığı ile kan akımı ve kan basıncını vasküler düz kasa etki ederek düzenlemektedir. Son yıllarda özellikle ateroskleroz konusunda NO metabolizması yoğun araştırma konusu olmuştur. Bunun nedeni; bir endojen nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) molekülünün tanımlanmasıdır. Bu molekülün endotel disfonksiyonunda ve kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisindeki rolüne ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (8-10). ADMA'nın, ateroskleroz ve ilgili patolojilerde, endotel disfonksiyonunda etkili olarak hem patogeneizde rol alabileceği, hem de bir gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8). Plazma ADMA düzeyleri kronik böbrek yetersizliği, ateroskleroz, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon gibi patolojilerde serumda yüksek oranlarda tespit edilmiş ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (8-10). ADMA konsantrasyonları ve oksidatif stres arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır (11-13). Vasküler yapıdaki oksidatif stres her durumda ADMA üretimini stimüle ederek ya da yıkımını inhibe ederek endojen NOS aktivitesini önemli oranda inhibe etmektedir. NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi çeşitli hastalıkların vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (8-10, 14). Yüksek ADMA konsantrasyonları ile ilişkili bulunan hastalıklardan en sık olanı ve birçok klinik çalışma yapılmış olanı aterosklerozdur. Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospastik angina ve hipertansiyon ile ilgili ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir (10, 11, 12, 15). Literatürde KAE'si olan hastalarda ADMA düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. KAE'nin en sık sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz ile yüksek ADMA düzeyleri arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (8, 9, 12, 14). Bu nedenle KAE ile ADMA düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmanın amacı, koroner anjiyografide KAE saptanan olgularda ADMA düzeylerinin koroner arterleri normal olan ve KAH (>%50 koroner arter darlığı) olan olgular ile karşılaştırılmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Koroner Arter Ektazisi

**Tanım:** Anjiyografik olarak koroner arterin bir bölümünün komşu normal koroner arter çapına göre 1.5-2 kat arasındaki genişlemesi KAE, 2 kattan daha fazla genişlemesi ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (2, 3, 4).

KAE izole olabileceği gibi aterosklerotik KAH ile birlikte de olabilir (1, 16).

**Epidemiyoloji:** KAE'nin insidansı ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda %1.08-%6 arası rakamlar verilmiştir (11, 16-21). Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklılığından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Hartnell ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağ koroner arter (RCA) %40 oranında en sık tutulan damar olarak tespit edilmiştir (16). Ancak başka bir çalışmada da lokalize diskret ektazilerin daha sıklıkla sol ön inen koroner arteri (LAD) tuttuğu ve arterlerin proksimal kısımlarının en çok etkilendiği gösterilmiştir (22).

**Etyoloji:** KAE'nin en sık nedeni aterosklerotik KAH'tır (%50) (16, 23). KAE koroner aterosklerozun bir varyasyonu olarak gösterilmiştir (4, 6, 24). Konjenital anomaliler %20-30 ile ikinci sıklıkta görülen etyolojik nedenler arasındadır (16). Koroner genişlemelerin anevrizma formu ise sıklıkla LAD'de daha çok görülen konjenital arteriovenöz fistüllere eşlik etmektedir (25). İnflamatuvar hastalıklardan Kawasaki hastalığı (Erişkin mukokütanöz lenf nodu sendromu), Takayasu hastalığı, sifiliz ve mikotik hastalıklar diğer etyolojik nedenlerdendir (4, 16). Kollagen doku hastalıklarından poliarteritis nodosa (PAN), sistemik skleroderma, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve romatoid artrit KAE'ye neden olabilmektedir (2-4, 7, 26). Ayrıca Ehler-Danlos sendromu ve Marfan sendromu da KAE'ye neden olan konnektif doku hastalıklarıdır (4, 7). KAE'nin nadir nedenleri arasında direksiyonel atrektomi, perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) ve stent implantasyonu gibi perkütan koroner invaziv girişimler ve travma sayılmaktadır

(27). Stent Restenoz Çalışması'nda (STRES) anevrizma formasyonu oluşumu PTKA grubunda %7, stent grubunda %3,9 olarak verilmiştir (27). PTKA sonrası oluşan anevrizmalar genelde gerçek anevrizmalardır (28). KAE ve koroner anevrizmaların çok nadiren de "Hereditör Hemorajik Telenjektazi" (Osler-Weber-Rendu Hastalığı) ve "Quartian Malarya" ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (25, 29).

KAE için anjiotensin dönüştürücü enzim-1 (ADE-1) gen delesyon polimorfizminin bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür ancak predispozan faktörler hala tam anlaşılamamıştır (30, 31).

Hiperlipidemi ve KAE arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; 197 ailesel hiperkolesterolemisi olan ve 198 ailesel hiperkolesterolemisi olmayan iki grubun karşılaştırılmasında; ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE %15, kontrol grubunda %2.5 olarak saptanmıştır (32). Bu çalışmada; yaş, hipertansiyon, sigara ve ırkın etkisi gelişmesinde rolü olmadığı; düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Genda ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında bir ilişki saptanmamıştır (33). Markis ve ark.'da tıkalı KAH olmayan fakat KAE saptanan hastaların ailelerinde sık KAH hikayesinin olduğunu; bu hastalarda anormal elektrokardiyogram (sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi ve geçirilmiş miyokard infarktüsü) ve hipertansiyon sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (7). KAE'nin KAH ile birlikteliğinin insidansı %3'tür (16). KAE'lerinin abdominal aort anevrizması ile sıklıkla birlikte görülebildikleri saptanmıştır. Abdominal aort anevrizması nedeniyle opere olan hastalarda %26.8 oranında KAE saptanmıştır (27, 34).

Üçbin dokuzyüz koroner anjiyografinin incelendiği bir çalışmada; KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli KAH olan hasta grupları arasında, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus sıklığı bakımından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada KAE'nin her iki cinste eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk oluşturmadığı bildirilmiştir (20). Bir başka çalışmada da 4332 hastanın koroner anjiyografi verileri retrospektif olarak incelenmiş ve KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KAE

hastalarının çoğunluğunun erkek (%91.2), sigara içicisi (%56.5) ve genç olduğu saptanmıştır (35). KAH eşdeğeri kabul edilen diabetes mellitus ile KAE arasında farklı çalışmalarda ters yönde korelasyon saptanmıştır (36). KAE ile tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada KAE ile hipertansiyon, sigara içiciliği ve hiperlipidemi arasında ilişki gözlenmiştir. Ayrıca KAE ile artmış C reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (37).

KAE gelişimi için bir başka olasılık NO'nun endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF:Endothelium-derived relaxing factor) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyonu sonucu koroner dilatasyona neden olabilmesidir. Birçok hasta angina pectoris nedeniyle kronik olarak gliseril trinitrat tedavisi almakta, bunlarda muhtemelen NO stimülasyonu aracılığı ile ektaziyi kötüleştirebilmektedir. Diğer bir olasılık da, bu hastalarda genellikle KAH vardır ve ateroskleroz varlığında endotelden uygunsuz NO salınımı olmaktadır. Aterosklerotik damarların Ach ile stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir. Bu NO'ya bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. NO'nun Ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstrüksiyon oluşmaktadır (5).

Uzun süreli herbisidlere maruziyet ile KAE arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (5, 6). Retrospektif bir çalışmada Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisit sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur (5). Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan 2,4-D (dichlorophenoxy acetik acid) ve 2,4,5-T (trichlorophenoxy acetik acid) Ach esteraz inhibitörüdürler. Bu ajanlarla uzun süreli maruziyet koroner intertisyumda Ach konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır. Ach NO'nun potent bir stimülatörüdür. Herbisidler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO stimülasyonu guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımıyla vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat kronik relaksasyonun KAE'ye neden olup olmadığı bilinmemektedir. Savaş gereçleri işçilerinde yapılan bir çalışmada; nitrite kronik olarak maruz kalma sonucunda, anjiyografik olarak koroner tıkanıklık bulgusu olmadan, arteriyel spazm, miyokard infarktüsü ve artmış ani ölüm insidansı tespit edilmiştir (5).

**Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması:** Markis ve ark. KAE'yi tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır (7). Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi,

Tip 2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi,

Tip 3: Bir damarda diffüz ektazi,

Tip 4: Bir damarda lokalize ektazi.

**Koroner arter ektazisinin şiddeti:** İlia ve ark. KAE'yi komşu normal koroner segmente olan genişlemelerine göre üç dereceye ayırmışlardır (38).

Birinci Derece : Komşu normal segmentten 1.2-1.5 kat daha fazla genişleme,

İkinci Derece : Komşu normal segmentten 1.5-2 kat daha fazla genişleme,

Üçüncü Derece : Komşu normal segmentten 2 kattan daha fazla genişleme.

### **2.1.1. Koroner arter ektazisinde histopatolojik bulgular**

KAE'nin patogeneğinde lokal veya genel faktörlerin etkili olup olmadığı bilinmemektedir. KAE koroner arterlerin irregüler, diffüz, sakküler veya fuziform dilatasyonu ile karakterizedir (1, 6). KAE sıklıkla diffüzdür ama diskret veya lokalize de olabilir (6). KAE'nin patolojik incelemesinde; ateroskleroz bulguları olan; tipik diffüz hiyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücresi gösterilmiştir (7). Markis ve ark. hipertansiyonun neden olduğu medial yıkımın KAE'ye neden olduğunu saptamışlardır.

Histopatolojik olarak KAE'nin nonaterosklerotik formlarında damar intiması sağlamdır (19). KAE'de primer patofizyolojik mekanizma medianın dejenerasyonudur (6). Koroner arter mediasında muskuloelastik komponentlerin fonksiyon kaybı söz konusudur. Aşırı media dejenerasyonu, elastinin dejenere olması ve hyalinize kollagen ile düz kas hücrelerinin yer değiştirmesi nedeniyle damar duvarı incelmektedir (19). Ehler-Danlos sendromunda asid mukopolisakkarid depozisyonu primer olarak media tabakasındadır (39). Marfan sendromunda kistik

medial nekroz medianın diseksiyonu ile sonuçlanmaktadır. PAN'daki fibrinoid nekroz küçük damarların mediasının iç tabakası ve intimada oluşmaktadır. Bunun sonucunda internal elastik lamina hızlı parçalanmaya uğramaktadır (2, 3). Hipertansiyonda, arter duvarındaki elastin zayıflama sonucu dilatasyon ve diseksiyon gelişir (11). KAE, darlık yokluğunda da gelişebilir ve poststenotik türbülansın varlığı ektazi oluşması için zorunlu değildir (1).

Hartnell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KAE saptanan 70 hastanın %82'sinde önemli darlık saptanırken, %17 olguda darlık saptanmamıştır. Bu bulgular KAE'nin mediayı tutan ve koroner arter dilatasyonuna sebep olan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın yansıması olduğunu göstermektedir (16).

KAE diğer damarlarda genişleme ile birlikte olabilmektedir. Daoud ve ark. tarafından KAE'li 12 hastada iliyofemoral arterlerde de anevrizma varlığı bildirilmiştir (21). Anevrizmatik bacak damarlarının histopatolojik incelemesinde mevcut lezyon olarak ateroskleroz tespit edilmiştir. Abdominal aort anevrizması olan hastalarda tıkaçıcı periferik damar hastalıklarından daha sık olarak KAE saptanmıştır. Abdominal aort anevrizması olan 72 hastanın 15'inde KAE saptanmasına rağmen, 69 periferik vasküler hastalığı olan olguların ise yalnızca 2'sinde KAE saptanmıştır (34).

Bir çalışmada; 19 yıldır KAE ve familial hiperkolesterolemisi olduğu bilinen ve akut miyokard infarktüsü sonucu ölen hastanın otopsi sonrası yapılan koronerlerinin mikroskopik muayenesinde; bol miktarda plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerle intima ve tunika media tabakasının infiltre edilerek hasara uğratıldığı gösterilmiştir. İmmünolojik yöntemlerle de; düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve vasa vasorum veya yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde matrix metalloproteinaz (MMP)-1 ve MMP-2'nin immünoreaktivitesinde artış tespit etmişlerdir. MMP-9'un immünoreaktivitesi ise adventisya ve media tabakasının intimal köpük makrofajlarında ve çevre adventisia hücrelerinde (makrofajlar ve lenfositler) lokalize kaldığını göstermişlerdir. MMP-1'in ektatik arterlerin lümen çapıyla orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-2 ise lümen çapı daha küçük arterlerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre MMP-TIMP sisteminin KAE gelişmesinde anlamlı rol oynadığı düşünülmektedir (40).

Yapılan bir çalışmada, iki hastanın intravasküler ultrasonla iki boyutlu olarak değerlendirilmesinde anjiyografik olarak lümenin genişlemiş olmasına rağmen, ultrason incelemede lümeninde çepeçevre intimal kalınlaşma saptanmıştır (32).

### **2.1.2. Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri ve Anjiyografik Özelliklerin İskemi ile İlişkisi**

KAE'si saptanan olgularda koroner anjiyografide bozulmuş kan akımının göstergesi olarak üç akım paterni izlenmektedir (7).

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (slow flow)
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni "Backflow" (milking phenomenon)
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal birikimi (staz).

Yukarıdaki anjiyografik bulgular, genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (41).

Koroner arterlerde anlamlı daralma olmadan anginanın açıklanması güçtür. KAE hastalarının hastaneye en sık başvurma nedeni efor anginasıdır. Yapılan çalışmalarda izole KAE'deki bozulmuş koroner kan akımının miyokard iskemisine ve hatta miyokard infarktüsüne sebep olabileceği belirtilmiştir (38, 42). Akyürek ve ark. izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların tamamında efor stres testinde iskemi olduğu ve bu hastaların 16'sında ise anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığı saptanmıştır (43). Bu hastalarda papaverin ile hiperemik stimülüs sonrasında, koroner akım rezervinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat volümetrik koroner kan akımı anlamlı olarak KAE grubunda daha yüksek bulunmuştur. Azalmış koroner akım rezervi mikrosirkülatuar disfonksiyonu yansıtmakta ve egzersize bağlı miyokardiyal iskeminin nedeni olarak açıklanmaktadır (44). Sayın ve ark.'nın, yaptığı bir çalışmada, 21 izole KAE'li hastanın 12'sinde (45), kliniğimizden Doğan ve ark.'nın, yaptığı çalışmada ise 56 izole KAE'li hastanın 49'unda efor stres testinde iskemi saptanmıştır (46). Ayrıca Doğan ve ark.'nın çalışmasında, trimetazidin tedavisi ile 27 hastada efor stres testinde iskemi tespit edilmiştir. İlâveten trimetazidin tedavisi sonrası egzersiz süresinde artış görülmüştür.

Kliniğimizde yapılan diğer bir çalışmada ise 46 izole KAE'li hastanın 24'ünde iskemi tespit edilmiştir (19). Bu çalışmada, egzersizin yol açtığı iskeminin belirteci olarak diffüz tipte KAE ve LAD'deki backflow fenomeni bulunmuştur.

KAE'li hastalarda ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. Mikrovasküler düzeyde bozulma KAE'ye eşlik edebilmektedir (41). KAE'li hastaların ektatik arterleri, ektatik olmayan arterleriyle veya kontrol grubuyla kıyaslandığında "Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)", kare sayısı ve miyokardiyal blush grade'i (MBG), mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunmuştur (30).

Sonuç olarak, KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve angina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir (41).

### **2.1.3. Koroner ektazili hastalarda semptomlar ve prognoz**

KAE'li hastalarda etyolojiden bağımsız olarak tipik semptom efor anginasıdır (16). Dilate damarın trombotik oklüzyonuna veya ektatik veya anevrizmatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişebilir (42). Olgu sunumları ve küçük serilerin incelenmesinde önemli koroner arter darlığı veya diğer kardiyak defektler olmaksızın KAE'li hastalarda miyokard iskemisinin olabileceği bildirilmiştir. Demopoulus ve ark. yaptığı çalışmada KAE'li hastalardaki angina pektoris sıklığını ciddi koroner arter darlığı olan vakalarla benzer olarak tespit etmişlerdir (20). Bu nedenle aterosklerotik tıkaçıcı KAH ve KAE'yi klinik olarak ayırmak mümkün olmamaktadır.

Ektatik koroner arterlerin stenotik lezyon olmasa bile spontan diseksiyon, vazospazm ve trombüs oluşumuna yatkın olduğu bilinmektedir (5). Suzuki ve ark. KAE ile birlikte önemli darlığı olan daha büyük hasta grubunda, ergonovin ve Ach aracılı spazmı değerlendirerek bu ajanlara bağlı koroner spazmın gerçekte ektatik segmente komşu normal segmentte, daha az sıklıkta da ektatik segmentte oluştuğunu göstermişlerdir (17). Huikuri ve ark. hastane dışında kardiyak ölüm sonrası resüsite edilen bir hastanın anjiyografisinde, darlık olmaksızın RCA'da ektazi ile birlikte büyük bir diseksiyon saptamışlardır (47).

Koroner arter anevrizmaları ise sıklıkla asemptomatik seyretmelerine rağmen, angina nedeni olabilirler ya da akut miyokard infarktüsü veya trombus oluşumu, periferik embolizasyon veya rüptür nedeniyle de ani ölüm nedeni olabilmektedirler (25).

Bhargava ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise KAE saptanan hastaların % 51'inde geçirilmiş miyokard infarktüsü bulgusu tespit etmişlerdir (48). İzole KAE'de akut miyokard infarktüsü ile gelen vakalar bildirilmiştir (26, 49).

KAE'nin prognozu medikal olarak tedavi edilen 3 damar KAH olan hastalar ile aynı bulunmuştur (7, 16).

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

### **2.2.1. Nitrik Oksidin Yapısı ve Özellikleri:**

NO renksiz bir gazdır. Endojen olarak sentezlenen NO için ikinci bir kaynak ise diyettir (50). NO daha yüksek nitrojen oksitlerine okside olarak glutatyon ve sistein gibi sulfidril grupları içeren bileşikler ile nitrosatları, metallerle metalnitrozil bileşiği, oksijen radikalleri ile peroksinitrit ve azot dioksit oluşturabilmektedir. NO ribonükleotid redüktazın yapısındaki radikallerle de tepkimeye girebilir (51).

NO metalloproteinlerdeki metaller ile de kompleksler oluşturabilir. "Hem" içeren proteinlerle kompleks oluşturabildiği gibi non-hem metal kompleksleri de oluşturabilir (51, 52).

İnsan plazmasında yaygın olan NO redoks şekli, S-nitrozotiollerdir (RS-NO). Bu nitrolize edilmiş proteinler albumin yapısındadır ve normal kişilerde mikromolar ( $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonlarda bulunmaktadır. S-nitrozotioller serbest NO'yu tamponlamaktadır ve NO deposu olarak düşünülebilirler. Bu nedenle, NO radikallerinin toksik etkilerinin kontrolüne yardımcı olurlar. "Fe-nitrozil" kompleksleri oluşması RS-NO gibi, NO'in depo formlarından biridir (51, 53).

NO taşıyan bileşikler "NO paketleri" olarak düşünülebilir. NO'nun paketlenmesi, taşınması, dokularda ve kanda yaşam süresinin uzatılmasını,

hedefteki spesifik efektörlerine verilmesini ve sonuçta spesifik sitotoksik veya sitoprotektif olarak şekillenecek biyolojik etkisini belirlemektedir (51).

### **2.2.2. Nitrik Oksid Sentetaz (NOS)**

NOS, oldukça kompleks bir enzimdir ve NO, sitrülün ve NADP<sup>+</sup> üretimi için moleküler oksijen, arginin ve NADPH üzerinden tepkime gerçekleştirmektedir. Bu işlem için ek olarak beş adet kofaktör (flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), Hem, kalmodulin, tetrahidrobiyopterin (BH4) ve iki divalen katyon (kalsiyum ve “Hem” demiri) gerekmektedir. (54). Bütün NOS izoformları bu kofaktörler için bağlanma bölgeleri içerirler.

Bütün NOS izoformlarında memeli hücrelerine özel bir enzim olan sitokrom P-450 redüktaza homolog bölgeler vardır (55). Nöronal, endotelial ve hepatik NOS'larda protein kinaz A fosforilasyon bölgeleri vardır. Bunun anlamı bu tür NOS'ların aktivitelerinin protein kinazlardan etkilenebileceğidir (55, 56). NOS enzim yapısı şematik olarak şekil 1'de özetlenmiştir.

Araştırmalar NOS'ların uyarılması sırasında gelişen olayların enzimin çeşitli izoformları arasında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak fizyolojik olarak temel farklılık NOS'un indüklenebilir olup olmamasındadır. Bu bakımdan NOS'lar iki grupta toplanabilirler; bunlar yapısal ve indüklenebilir izoformlardır.

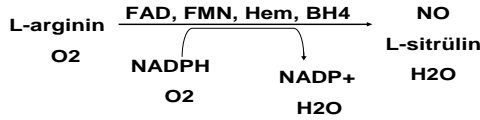
#### **2.2.2.1. Yapısal İzoformlar (cNOS):**

Başlıca endotel hücrelerinde, nöronlarda ve bazı epitelyal hücrelerde bulunur. cNOS'larda enzim hücrede devamlı bulunur ve uyarılma ile geçici olarak ve düşük miktarlarda NO yapılıır. Yapısal NO içeren hücrelerde NO yapımını başlatan olay sitozolik Ca<sup>++</sup> artışıdır.

### 2.2.2.2. İndüklenebilir İzofomlar (iNOS):

Başlıca hepatositler ve makrofajlarda olmak üzere, sitokinlerle indüklenebilen hücrelerde eksprese edilmektedir. iNOS inaktif hücrede bulunmaz. Endotoksin, interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF $\alpha$ ), interferon (IFN $\gamma$ ) ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinler iNOS gen ekspresyonunu uyararak NO sentezine neden olurlar (57). Glukokortikoidler, transforming growth factor (TGF $\beta$ ), IL-3, IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ise iNOS indüklenmesini inhibe ederler (56, 58). iNOS'un cNOS'tan farkı kalsiyumdan bağımsız hareket edebilmesi nedeniyle kalmoduline sıkıca bağlanmasıdır (56). iNOS bir kere indüklenince o hücrenin ömrü boyunca NO sentez edebilir.

### Şekil 1: Nitrik Oksid Sentezi ve Enzimin Yapısı



Enzimin aktivitesinde rol alan kofaktörler, substratlar ve son ürünler şematik olarak özetlenmiştir.

### 2.2.3. Nitrik Oksid Sentetaz İnhibitörleri

NOS inhibitörleri biyolojik sistemlerde NO'nun rollerini araştırmada çok yararlı olmuş maddelerdir. NO biyosentezinde L-arginin özgül bir şekilde NO'ya dönüşmektedir. Buna karşılık çeşitli L-arginin analogları ise L-arginin yerine geçerek NO yapımını kompetitif bir yolla önleyebilir (52, 56, 59). Nitro-arginin

(NNA) bilinmeyen bir mekanizma ile kovalent bağ oluşturarak NOS proteinini değiştirmeden irreversibl inhibisyon yapar (60).

$N^G$  monometil arginin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir. Vallance ve ark. 1992 yılında insan plazmasında NO sentezini inhibe eden bir madde olduğunu gösterdikten sonra Böger ve ark. bu maddenin ADMA olduğunu ve NOS'u çeşitli klinikopatolojik durumlarda inhibe ettiğini göstermişlerdir (58, 61). ADMA ile ilgili yapılan araştırmalar sırasında simetrik yapıda bir dimetilarginin daha keşfedilmiştir (SDMA). Ancak bu molekülün NOS üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. ADMA L-NMMA ile yaklaşık aynı etkinliğe sahiptir. Tablo 1'de bazı NOS inhibitörleri ve potansiyel olarak inhibe ettikleri NOS formları özetlenmiştir.

**Tablo 1. Bazı NOS inhibitörleri (62).**

SINIF	cNOS	iNOS
<b>Substrat analogları</b>		
Asimetrik dimetilarginin	+	+
Simetrik dimetilarginin		
$N^G$ - monometilarginin	+	+
<b>Kalmodülin bağlayıcılar</b>	+	
<b>"Hem" bağlayıcı</b>	+	
Kortikosteroidler, TGF $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-10, MIF		+

#### 2.2.4. Nitrik Oksidin Biyolojik Etkileri

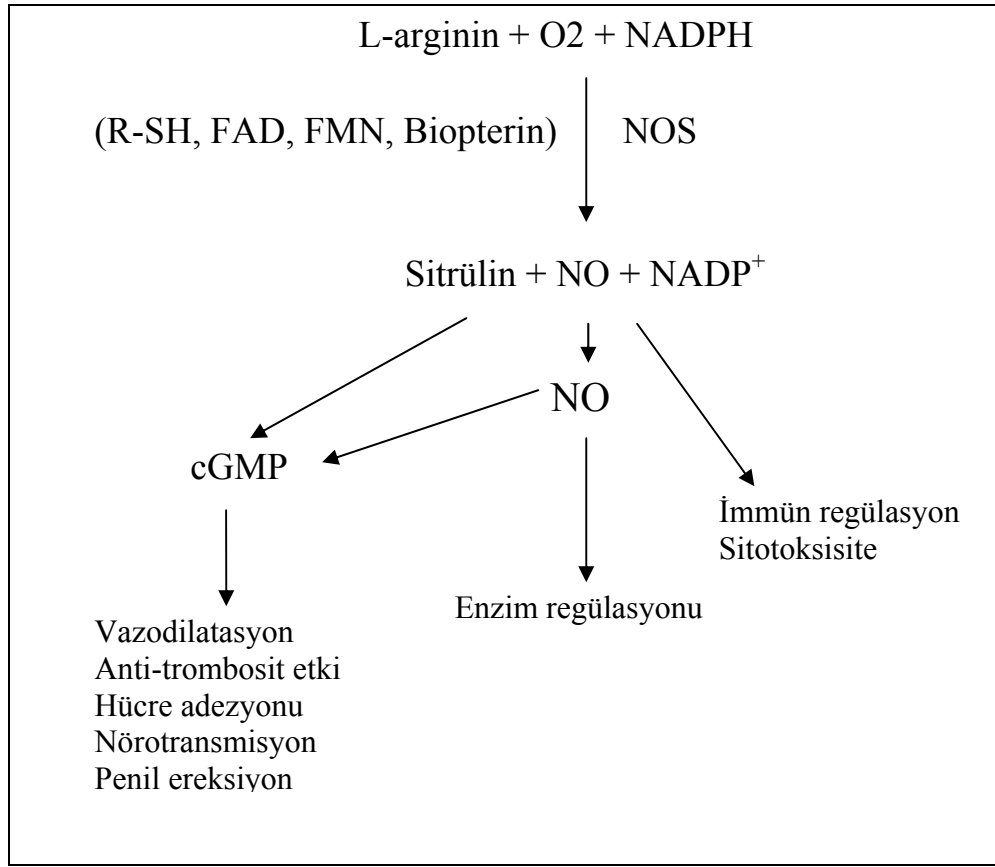
NO'nun tüm vücutta çok farklı etkileri vardır. Küçük miktarlarda yapılan NO hedef hücrede başlıca guanilat siklaz aktivitesini artırır ve hedef hücrenin cinsine göre fizyolojik etkiler ortaya çıkar.

Aşırı NO hücre için yaşamsal öneme sahip protein ve enzim sistemlerini inhibe ederek ve DNA hasarı yaparak hedef hücre için toksik etki oluşturur. NO'nun

tümörisid ve bakterisid etkileri ve inflamatuvar patolojilerde zararı bu yolla oluşmaktadır. NO'nun moleküler hedefleri arasında DNA özellikle önemlidir (62).

Şekil 2'de NO sentezi, biyolojik moleküller ile ilişkisi ve sorumlu olduğu fizyolojik ve patolojik olaylar şematik olarak özetlenmiştir.

**Şekil 2: NO Sentezinden Biyolojik Yanıt Oluşumuna Kadar Geçen Basamaklar (51).**



Sentez, depolanma, transport, effektör etkileşmeleri ve son nokta olarak ortaya çıkan biyolojik yanıt basamakları halinde gösterilmiştir.

### 2.2.5. Nitrik Oksidin Kardiyovasküler Sisteme Özgü Etkileri:

Kardiyovasküler sistemde NO yapımı vasküler endotelin içinde bulunduğu ortamdaki değişikliklere yanıt veren bir uyum mekanizması olarak işlemektedir. Endotel NO aracılığı ile kan akımı ve kan basıncını vasküler düz kasa etki ederek düzenlemektedir. İn vivo çalışmalarda kan akımı ve kan basıncının düzenlenmesinde

NO'nun rolü olduğu gösterilmiştir (60, 63, 64). NO venöz yatağın bazal tonusu üzerine etkili olmamakla birlikte venlerde konstriksiyona neden olan ajanlara verilen yanıtları fonksiyonel olarak antagonize etmektedir (60). Vagal stimölasyonu takiben gelişen vazodilatasyonda ve miyokardiyal kontraktilitede de rolü olduğu düşünölmektedir (60). Endojen NO azalması ile hipertansiyon ve ateroskleroza yatkınlık oluşmaktadır (59, 65). Ayrıca endojen NO azalmasının renin salınımının azalması ve vasköler düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu gibi etkileri diğer olumsuz etkilerdir (60, 66). Endotel ve trombositler ve olasılıkla da diğer kan hücreleri arasındaki ilişkiyi düzenleyen NO trombosit aktivasyonunun da inhibitörüdür. NO oluşumunun bozulması vazokonstriksiyona yatkınlığı artırırken trombosit adezyonu, agregasyonu ve trombositlerden vazokonstriktör maddelerin salınımı ile vazospazmı daha da arttırmaktadır (67).

#### **2.2.6. Nitrik Oksidin Diğer Sistemlere Etkileri:**

NO immun olaylar ve inflamasyonda rol oynamaktadır. Makrofajların hedef hücreler üzerine sitostatik veya sitolitik etkileri fazla miktarda yapılan NO ile olmaktadır (60). NO in vitro olarak nötrofil agregasyonunu azaltır, lökositlerin damar duvarına adezyonunu önler (53, 56, 60). Ödem oluşumuna katkıda bulunur, nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder, prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tromboksan ve IL-6 sentezini inhibe eder (56, 59). NO'nun inflamasyondaki etkileri doza bağımlıdır. cNOS tarafından düşük miktarlarda yapılan NO lökosit adezyonunu ve diapedezi inhibe ederek akut inflamasyonda koruyucu rol oynamasına karđın kronik inflamasyonda iNOS'un indüklenmesi sonucu bol miktarda yapılan NO zararlı olabilir.

NO'nun antioksidan ve oksidan etkileri de bulunur. Lipid peroksid radikalleri ile reaksiyona girerek antioksidan etki gösterirken süperoksid radikali ile reaksiyona girerek oldukça zararlı olan peroksinitrit anyonu oluşturabilir. Antioksidan özelliği ile arter duvarında LDL oksidasyonunu önleyebilmektedir (65).

NO'nun nörolojik ve gastrointestinal sistemlerde de önemli etkileri vardır (53, 56, 60, 65, 67).

### **2.3. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)**

Vallance ve ark. 1992 yılında insan plazmasında NO sentezini inhibe eden bir madde olduğunu bulmuşlardır (58). Daha sonra Böger ve ark. bu maddenin ADMA olduğunu ve NOS'u kompetitif olarak inhibe ettiğini göstermiştir (68). Endojen metil argininlerden en yoğun miktarda bulunanlar SDMA ve ADMA'dır. SDMA metabolik olarak inaktiftir, ADMA ise L-NMMA gibi aktivite göstermektedir. ADMA konusunda yapılan araştırmalar son yıllarda hızla artmış ve başta ateroskleroz olmak üzere NOS'un inhibisyonunun rol aldığı birçok patolojiye ışık tutmuştur.

#### **2.3.1. Asimetrik Dimetilargininin Özellikleri**

Hücrelerin nükleusunda bulunan ve RNA oluşumu ve transkripsiyonda rol alan metil arginin birimi içeren proteinlerden hidrolizasyon yolu ile ADMA ve diğer metil argininler oluşmaktadır (64). L-NMMA ve ADMA sentezinden protein-arginin ribozil metiltransferaz-1 (PRMT-1) enzimi sorumludur. PRMT-2 ise SDMA sentezinden sorumludur (69). PRMT enzimi S-adenozil metiyonini (SAM) metil donörü olarak kullanmakta ve sonuçta ADMA'nın yanında S-adenozil homosistein (SAH) ortaya çıkmaktadır. PRMT aktiviteleri SAM ve SAH'ın hücre içi konsantrasyonu ile düzenlenmektedir (14). Hiperhomosisteinemi güncel kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir ve bu sentez yolağında ADMA düzeylerinde artışla ilişkili olabilir.

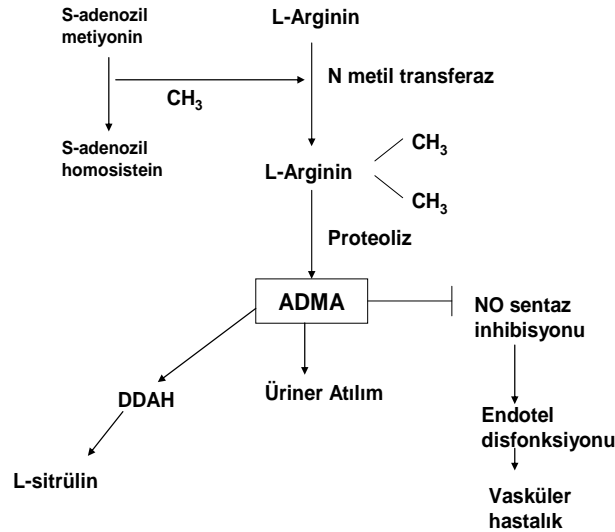
ADMA dimetil diaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrülün ve mono ya da dimetilarginine parçalanmaktadır (70). ADMA metabolizmasının az bir kısmı da böbrekte dimetil arginin pirüvat transferaz ve karaciğerde asetilasyon yolu ile olmaktadır (69). DDAH, NOS regülasyonunda ADMA'nın intrasellüler miktarlarını etkileyerek rol oynayabilmektedir. DDAH'nin in vitro ve in vivo olarak aşırı üretimi ile NOS aktivitesi ve NO üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (71). Bu enzim, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, diabetes mellitus ve kardiyovasküler

hastalıklarla ilişkili diğer durumlarda beklenen oksidatif strese oldukça hassastır ve ADMA düzeylerinin yüksekliğinden sorumludur.

Nijveldt ve ark. karaciğerin dolaşımdan yüksek miktarlarda ADMA elimine ederek ADMA metabolizmasında önemli rol oynadığını göstermişlerdir (72). Karaciğer fonksiyonlarında bozulma olan bireylerde ADMA birikiminin olduğu, bu durumda karaciğer fonksiyon parametrelerinin ADMA konsantrasyonları ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (72). Karaciğer hastalığı olan bireylerde ADMA'nın üriner atılımının arttığı bildirilmiştir (73).

Metilargininler vücuttan metabolizma ve renal yolla uzaklaştırılmaktadır. Şekil 3'te ADMA'nın biyosentez, metabolizma, ekskresyon ve patofizyolojik olaylarla ilişkisi şematik olarak özetlenmiştir.

### Şekil 3: Asimetrik Dimetilargininin Biyosentez, Metabolizma, Ekskresyon ve Patofizyolojik Olaylarla İlişkisi.



Oklar stimulan etkiyi kesik uçlu çizgi ise inhibitör etkiyi temsil etmektedir (74).

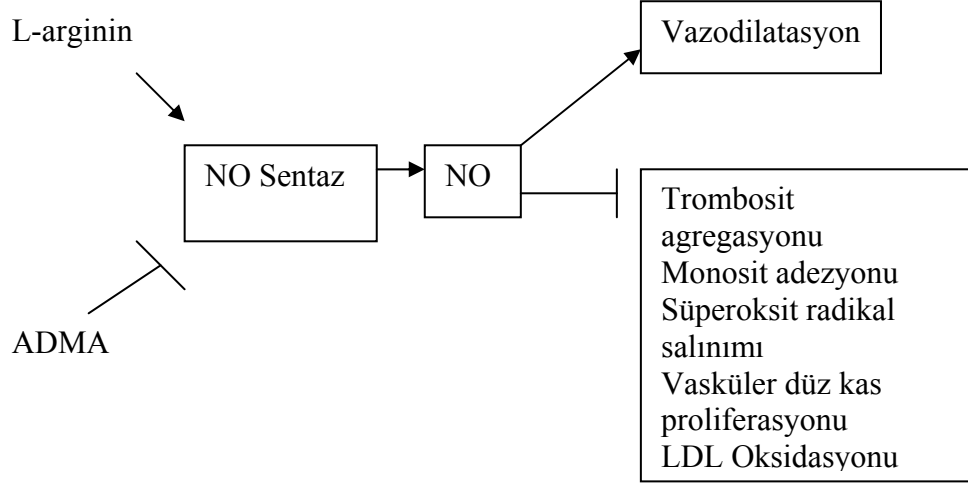
### 2.3.2.ADMA'nın Biyolojik Etkileri:

ADMA biyolojik etkilerini oldukça düşük konsantrasyonlarda göstermektedir. Sağlıklı bireyde dolaşımdaki ADMA düzeyleri üst nanomolar ya da alt mikromolar düzeylerde dir. ADMA düzeyindeki artış, NO oluşumunu engellemektedir. İntravenöz olarak infüze edildiğinde molekülün kendisi vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Güncel bilgiler ışığında, ADMA konsantrasyonundaki küçük değişikliklerin bile vasküler NO üretimini, vasküler tonusu ve sistemik vasküler rezistansı önemli oranda etkilediği bilinmektedir (69). Bu özellikleri nedeniyle ADMA endotelial disfonksiyonun önemli bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. ADMA'nın neden olduğu endotelial vazodilatatör disfonksiyonun vasküler olaylar için belirleyici olduğu kabul edilmektedir (69). Ayrıca artan ADMA düzeyi ile ortaya çıkan bozulmuş endotelial disfonksiyon, L-arginin uygulaması ile geri dönmektedir.

Plazma ADMA düzeyleri vasküler hastalığı olanlarda ve bu hastalıklar için risk faktörü taşıyanlarda yükselmektedir. Hiperkolesterolemide ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun LDL kolesterol düzeylerinden ziyade ADMA düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (69). Deneysel hiperhomosisteinemi ile ilgili çalışmalarda en sık gözlenen bulgulardan biri endotel kaynaklı NO aracılı vazodilatasyonun bozulmasıdır (14). Bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak hiperhomosisteinemi de ADMA düzeylerinde artışa yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.

ADMA konsantrasyonları ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (75). Yapılan bir çalışmada ADMA'nın vasküler dokuda oksidatif stres için bir mediyatör olduğu gösterilmiştir (76). Şekil 4'de ADMA düzeylerinde artışla oluşan endotelial NO sentez inhibisyonu sonucunda ortaya çıkan patolojik olaylar şematik olarak özetlenmiştir.

**Şekil 4: ADMA, NO Sentezi ve Patofizyolojik Olaylar Üzerindeki Etkisi (77).**



L-arginin NOS'ı, NO miktarlarında artışı ve vazodilatasyonu stimüle etmektedir. ADMA NOS için L-arginin ile kompetitif inhibisyona girerek NO oluşumunu inhibe etmekte ve patofizyolojik olayların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oklar uyarıcı etkiyi, ucu kesik çizgiler ise inhibitör etkiyi sembolize etmektedir.

### 2.3.3. ADMA'nın Hastalıklarla İlişkisi

NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, inme, böbrek yetersizliği ve preeklampsinin vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (74). Yüksek ADMA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır (8, 9, 11, 12, 14, 15). Hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, KAH, gebelikle ilişkili hipertansiyon, preeklampsi ve erektil disfonksiyonda ADMA düzeyleri yükselebilir (Tablo 2).

**Tablo 2. ADMA Düzeylerinin Yükseldiği Durumlar (9, 64).**

<b>Durum</b>
Trombotik mikroanjiopati
Böbrek yetersizliği
Anjiyoplasti sonrası rejenere endotel hücrelerinde
Çocukluk çağında görülen hipertansiyon
Gebelikle ilişkili hipertansiyon
Ateroskleroz
Hiperkolesterolemi
Şizofreni
Gastrik mukozada H.pylori infeksiyonu
Pulmoner hipertansiyon
Kronik kalp yetersizliği
Tip II diabetes mellitus
Hipertiroidizm
Periferik arter hastalığı
Karaciğer yetersizliği
İnme

### **2.3.3.1.Ateroskleroz ile İlişkisi**

Böger ve ark. tarafından hiperkolesteroleminin, ADMA düzeylerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiş ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (68, 78). Birçok klinik çalışma ADMA'nın kardiyovasküler riskin bir göstergesi olarak potansiyel rolüne işaret etmiştir (8, 9, 14). Yapılan bir çalışmada asemptomatik, hiperkolesterolemik genç insanlarda ADMA plazma konsantrasyonlarının normal bireylere göre 2 kat, periferik arter hastalığı ve jeneralize aterosklerozu olan yaşlı bireylerde vasküler hastalığın derecesine göre 2.5-3.5 kat arasında arttığı gösterilmiştir (74).

Miyazaki ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada klinik olarak ateroskleroz bulgusu olmayan 116 kişi incelenmiş ve ADMA düzeylerinin ortalama arteriyel kan

basıncı, glukoz intoleransı ve karotis intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (75). Bu ve literatürdeki diğer çalışmalarda ADMA'nın ateroskleroz için bir gösterge olabileceği rapor edilmiştir (8, 76, 79, 80, 81). Bir başka vaka kontrol çalışmasında ise 150 orta yaşlı sigara içmeyen bireyde, yüksek ADMA düzeylerinin 3.9 kat artmış akut koroner olay riski ile birlikte olduğu saptanmıştır (82). Böger ve ark. tarafından periferik arter hastalığı olan olgularda yapılan klinik bir araştırmada plazma ADMA ve üriner nitrat düzeylerinin klinik aktivite ile ilişkisi gösterilmiştir (79).

Stabil angina pektorisli hastalardan ADMA düzeyleri yüksek olanlarda, ileriki dönemde perkutan işlem yapılanların işlem sonrası ciddi kardiyovasküler komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (83). Yapılan bir çalışmada karotis aterosklerozu yüksek rezolüsyonlu Doppler ultrason ile değerlendirilmiş ve ADMA düzeylerinin yüksek rezolüsyonlu ultrason ile ölçülen karotis intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca ADMA düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (80). Aynı araştırmada ADMA düzeyleri ile toplam mortalite ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ADMA düzeyleri yüksek olan hastaların mortalite hızı yüksek bulunmuştur (80). ADMA düzeylerinde 2 µmol / l'lik artış fatal ya da fatal olmayan kardiyovasküler olaylar için %37'lik risk artışı ile birlikte bulunmuştur (80). Başka bir çalışmada da vazospastik anginalı hastalarda ADMA düzeyleri daha yüksek saptanmış ve vazospastik anginanın patogenezindeki azalmış NO üretiminin nedeni olarak artmış ADMA düzeyleri gösterilmiştir (15).

Tüm bu çalışmalarda eşlik eden risk faktörleri değerlendirilmiş ve bunlardan bağımsız olarak ADMA'nın koroner olaylar ve kardiyovasküler mortalitenin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (8, 71).

### **2.3.3.2. Hipertansiyon ile İlişkisi**

Serum ADMA düzeyleri esansiyel hipertansiyonda yükselmektedir (11). Ama mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hipertansiyonu olan çocuklarda ADMA düzeyleri ile kan basıncı arasında pozitif, nitrojen oksidler ve NO son

ürünleri ile negatif korelasyon gösterilmiştir (81). Tuz duyarlı hipertansiyonu olan bireylerde yüksek tuz içeren diyetin plazma ADMA düzeylerini ve kan basıncını arttırdığı, üriner NO metabolitlerinin atılımını azalttığı düşük tuz içeren diyetin bu bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir (69).

Ito ve ark. erişkin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ADMA düzeylerinin renin-angiotensin sistemi (RAS) ile ilişkili olarak hipertansiyonda etkili olabileceğini ve RAS sisteminin blokajı ile ADMA düzeylerinde düşme olduğunu göstermiştir (84).

### **3.MATERYAL VE METOD**

#### **3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer:**

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirilmiş, çalışmaya katıldıklarını kabul etmişlerdir.

#### **3.2.Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi:**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'ne Ağustos 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında kararlı angina pectoris ile başvuran ve efor testi pozitif çıkması nedeniyle veya akut koroner sendrom tanısı konulması nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan hastalar incelendi. Koronerlerinde bir veya daha fazla damarında KAE tespit edilen 31 hasta KAE grubu olarak, koroner arterleri normal olarak değerlendirilen 27 hasta kontrol grubu olarak ve koroner anjiyografide %50 ve üzerinde darlık saptanan 30 hasta da KAH grubu olarak çalışmaya alındı.

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

1. ADMA ve NO düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar
2. KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olan hastalar
3. Antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncı  $> 180/110$  mmHg olan hastalar
4. Karaciğer hastalığı olan hastalar
5. Kreatinin düzeyleri  $1.8$  mg/dl'nin üzerinde olan hastalar
6. Tip 2 diabetes mellitusu olanlar
7. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olanlar
8. Periferik arter hastalığı olanlar
9. Son bir haftadan önce lipid düşürücü tedavi kullananlar
10. Kalp yetersizliği olanlar

11. Hipertiroidisi olanlar
12. İnme geçirmiş olanlar
13. Bilinen ciddi psikiyatrik hastalığı olanlar

Toplam 104 hasta incelendi. 16 hasta dışlama kriterlerine uyduğu için dışlandı ( 7 hasta Tip II DM, 9 hasta KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olduğu için). Kalan 88 hasta çalışmaya alındı.

### **3.3.Çalışmanın Dizayını:**

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan KAE olan 31 hasta, tıkaçıcı KAH tanısı konan 30 hasta ve normal koroner arterleri olan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastaların boy (cm) ve kiloları (kg) ölçülerek VYA (Vücut yüzey alanı) hesaplandı.

### **3.4.Koroner Anjiyografi İşlemi:**

Hastaların koroner anjiyografileri Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6 F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Sol ventrikülografi pigtail kateter kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak İopamidol (İopamiro 370 flakon) kullanıldı. Sol koroner sistemi için en az 4, sağ koroner sistemi için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi.

### **3.5.Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması:**

Kan örnekleri hastalarda sabah saatlerinde aç karnına olacak şekilde antekubital venden alındı. EDTA'lı tam kan tüpüne alınan kan örnekleri santrifüj edildi. Santrifüje edilen örnekler -80 derecede saklandı ve toplu olarak çalışıldı.

Serum örnekleri tamamlandıktan sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Saklanan serum örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra ADMA düzeyleri “İmmundiagnostik ADMA Direkt ELISA kit” markalı kit kullanılarak mikroelisa yöntemi ile çalışıldı. Bu kit hem plazma hem de serumda deneysel ve klinik kullanım için uygundu. Sonuçlar “ELX 808 IU Ultra Microplate Reader BIO-TEK INSTRUMENTS, INC USA” marka ve model numaralı okuyucu sistemi kullanılarak elde edildi. ADMA birimi  $\mu\text{mol/l}$  idi.

NO metabolitleri, “Nitrate / Nitrite Colorimetric Assay Kit Cayman Chemical Company USA” marka kit kullanılarak fotometrik yöntem ile çalışıldı. Sonuçlar “ELX 808 IU Ultra Microplate Reader BIO-TEK INSTRUMENTS, INC USA” marka ve model numaralı okuyucu sistemi kullanılarak elde edildi. NO birimi  $\mu\text{M}$  idi.

### **3.6.İstatistiksel Analiz:**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart deviasyon (minimum-maksimum değerler) şeklinde sunuldu. KAE varlığına etkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi ve ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

*Hastaların klinik özellikleri:* Tanımlanan KAE kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması  $55 \pm 11$  olan 31 hasta, KAH tanısı konan, yaş ortalaması  $63 \pm 12$  olan 30 hasta ile koronerleri normal olan, yaş ortalaması  $54 \pm 7$  olan 27 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların koroner anjiyografileri yapıldı. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3’de, kullandıkları ilaçlar ise Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo-3. Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	<b>KAE (n:31)</b>	<b>KAH (n:30)</b>	<b>Normal koroner (n:27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş ortalaması</b> (yıl)	55±11	63±12	54±7	0.83
<b>Cinsiyet</b> (Erkek/kadın)	18 / 13 (%58 / %42)	17 / 13 (%56 / %43)	13 / 14 (%48 / %51)	0.12
<b>Klinik</b>				
Kararlı angina	19(%61.3)	5(%16.1)	22(%81.5)	p1<0.001 p2=0.34 p3<0.001
Kararsız angina	12(%38.7)	8(%26.7)	5(%18.5)	0.3
Myokard enfarktüsü	-	17(%56.7)	-	<0.001
<b>Risk Faktörleri</b>				
Hipertansiyon	15 (%48.4)	13 (%43.3)	17 (%63)	0.31
Hiperlipidemi	9 (%29)	11 (%36.7)	10 (%37)	0.76
Heredité	9 (%29)	7 (%23.3)	10 (%37)	0.88
Sigara içimi	12 (%38.7)	15 (%50)	10 (%37)	0.42

KAE: Koroner ektazi, KAH: Koroner arter hastalığı, p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

**Tablo-4. Hastaların kullandıkları ilaçlar**

	<b>KAE (n:31)</b>	<b>KAH (n:30)</b>	<b>Normal koroner (n:27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>İlaç Hikayesi</b>				
β-Bloker	23 (%74.2)	27 (%90)	20 (%74.1)	0.22
Aspirin	28 (%90.3)	29 (%96.7)	22 (%81.5)	0.17
Statin	11 (%35.5)	23 (%76.7)	7 (%25.9)	0.001
ADEİ	6 (%19.4)	25 (%83.3)	12 (%44.4)	0.001
Klopidogrel	8 (%25.8)	14 (%46.7)	1 (%3.7)	0.001
KKB	7 (%22.6)	7 (%23.3)	4 (%14.8)	0.68

KAE: Koroner ektazi, KAH: Koroner arter hastalığı, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

Kararsız angina her üç grupta benzer idi ( $p=0.3$ ). Kararlı angina KAH grubunda anlamlı olarak hem KAE grubundan ( $p<0.001$ ) hem de normal koroner arter grubundan ( $p<0.001$ ) daha az sıklıkta idi. KAE ile normal koroner arter gruplarında ise benzer idi ( $p=0.34$ ). Myokard enfarktüsü sadece KAH grubunda mevcuttu ve anlamlı olarak hem KAE grubundan ( $p<0.001$ ) hem de normal koroner arter grubundan ( $p<0.001$ ) daha sık idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, heredite ve sigara alışkanlığı gibi risk faktörleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Kullanmakta olduğu ilaçlardan statin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve klopidogrel dışındaki ilaçlar arasında anlamlı fark yoktu. Statin, ADEİ ve klopidogrel kullanımı KAH grubunda KAE grubu ve normal koroner grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi.

Hastaların boy, kilo ve VYA(vücut yüzey alanı)'larının ortalamaları tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo-5. Hastaların boy, kilo ve VYA'ları**

	<b>KAE (n:31)</b>	<b>KAH (n:30)</b>	<b>Normal koroner (n:27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Boy (cm)</b>	167.93±7 (152-184 cm)	168.63±7.28 (149-182 cm)	167.25±7.3 (158-188 cm)	0.77
<b>Kilo (kg)</b>	77.38±12.95 (52-125 kg)	75.1±9.72 (52-96 kg)	74.33±12 (50-100 kg)	0.57
<b>VYA (m<sup>2</sup>)</b>	27.6±5.33 (19.33-46.5)	26.46±3.41 (21.9-35.4)	26.5±3.76 (18.38-33.97)	0.52

Gruplar arasında boy, kilo ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

*KAE hastalarının anjiyografik özellikleri:* Çalışmaya dahil edilen 31 KAE hastasının %87.1'inde LAD'de, %54.8'inde Cx'de ve %51.6'sında RCA'da KAE bulunmakta idi. KAE bulunan hastalardan 11'inde tek damarda KAE mevcut iken 20 hastada birden fazla damarda (12'sinde iki damarda, 8'inde üç damarda) KAE vardı. KAE hastalarının anjiyografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6. KAE hastalarının anjiyografik karakteristikleri**

<b>Ektazi lokalizasyonu</b>	
LAD	27 (%87.1)
Cx	17 (%54.8)
RCA	16 (%51.6)
<b>Ektatik damar sayısı</b>	
Tek damar	11 (%35.5)
Çok damar	20 (%64.5)
İki damar	12 (38.7)
Üç damar	8 (%25.8)

LAD:sol ön inen koroner arteri, Cx: sirkumfleks koroner arteri, RCA: sağ koroner arteri.

*ADMA ve NO düzeyleri:* Üç grup arasında ortalama ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak KAE grubunda ADMA düzeyleri KAH (p1=0.058) ve normal koroner arter gruplarına göre (p2=0.08) daha düşük olma eğilimindeydi. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile KAH arasında ve KAE ile normal koronerler arasında anlamlı fark yok iken KAH ile normal koroner grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002). Grupların ADMA ve NO düzeyleri tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo-7. Hasta gruplarının ADMA ve NO düzeyleri**

	<b>KAE (n:31)</b>	<b>KAH (n:30)</b>	<b>Normal koroner (n:27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>ADMA (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	0.54 $\pm$ 0.11	0.63 $\pm$ 0.18	0.63 $\pm$ 0.14	p1=0.058 p2=0.08 p3=0.99
<b>NO (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	13.51 $\pm$ 5.25	11.52 $\pm$ 4.75	17.15 $\pm$ 7	p1=0.39 p2=0.59 p3=0.002

KAE: Koroner ektazi, KAH: Koroner arter hastalığı, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, NO: Nitrik oksit, p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

*Ektatik damar sayısı ile ADMA ve NO düzeyleri arasındaki ilişki:* KAE bulunan hastalarda yapılan altgrup analizinde tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamakta idi. Ancak ADMA üç koroner arterinde ektazi saptanan hastalarda bir ve iki koroner arterinde ektazi saptanan hastalara göre hafif düşük düzeyde iken, NO düzeyleri bu hastalarda hafif yüksek idi. Ektatik damar sayısı ile ADMA ve NO düzeyleri arasındaki ilişki tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo-8. Ektatik damar sayısı ile ADMA ve NO düzeyleri arasındaki ilişki**

	<b>Tek damar (n:11)</b>	<b>İki damar (n:12)</b>	<b>Üç damar (n:8)</b>	<b>P değeri</b>
<b>ADMA (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	0.57 $\pm$ 0.94 (0.45-0.76)	0.55 $\pm$ 0.13 (0.33-0.78)	0.49 $\pm$ 0.1 (0.31-0.61)	0.40
<b>NO (<math>\mu\text{M}</math>)</b>	13.35 $\pm$ 3.46 (8.34-19.48)	13.08 $\pm$ 4.49 (7.64-23.45)	14.39 $\pm$ 8.25 (7.35-33.8)	0.86

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, NO: Nitrik oksit

## 5.TARTIŞMA

Literatürde KAE KAH'ın bir formu veya varyantı gibi kabul edilmese de KAE'nin en sık nedenlerinden birisi KAH'dır (4). KAE'ye sıklıkla eşlik eden KAH ve ektatik segmentlerde arasıra rastlanan ateromatöz ülserasyonlar KAE'nin major nedeninin ateroskleroz olduğunu düşündürmektedir (85). Ateroskleroz için geçerli risk faktörleri KAE'de farklı değildir (20). Histopatolojik olarak KAE'ye yol açan durumlardaki ortak nokta koroner arterin media tabakasındaki zayıflamadır (19). KAE'nin patolojik incelemesinde; aterosklerotik reaksiyonun bulguları olan tipik diffüz hyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrosis, kolesterol kristalleri, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücreleri gösterilmiştir (7).

Yapılan bazı çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile KAE birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir (3, 7). Markis ve ark. hipertansiyonun neden olduğu medial yıkımın KAE oluşumuna yol açtığını bildirmişlerdir (7).

Hem KAH hem de hipertansiyon endotel disfonksiyonuna yol açar ve her iki durumda da plazma NO düzeyleri azalmakta ve ADMA düzeyleri ise artmaktadır (8). KAH ve hipertansiyonun sıklıkla birlikte olduğu KAE'de ise NO düzeyleri daha önceki çalışmalarda yüksek olarak bulunmuştur (5). Ancak KAE tespit edilen hastalarda plazma ADMA düzeylerini değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarı ile yapılmamıştır.

KAH dışında KAE'nin bilinen diğer sebepleri; konjenital koroner anomaliler, inflamatuvar hastalıklar ve konnektif doku hastalıklarıdır (4).

NO'nun EDRF aracılığı ile kronik aşırı stimülasyonu koroner dilatasyona ve KAE'ye neden olabilmektedir. KAE hastalarında genellikle KAH vardır ve ateroskleroz endotelden uygunsuz NO salınımı yapmaktadır. Koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, Ach'ye bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (5). Aterosklerotik damarların Ach ile stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir. Bu NO'ya bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden

kaynaklanmaktadır. NO'nun Ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstrüksiyon oluşmaktadır (5).

Uzun süreli herbisidlere maruziyet ile KAE arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (5, 6). Retrospektif iki araştırmada herbisit kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur (5, 86). Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan 2,4-D (dichlorophenoxy acetik acid) ve 2,4,5-T (trichlorophenoxy acetik acid) asetilkolin esteraz inhibitörüdürler. Bu ajanlarla uzun süreli maruziyet koroner intertisyumda Ach konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır. Ach NO'nun potent bir stimülatörüdür. Herbisidler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO stimülasyonu vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır (5). Fakat kronik relaksasyonun KAE'ye neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda hiperlipidemi ile KAE arasındaki ilişki araştırılmıştır (32, 40, 68). Krishnankutty ve ark. yaptığı bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE daha fazla oranda saptanmıştır. Düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (32).

Hiperlipidemi ile serum NO ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur (87, 88). Yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda yüksek serum ADMA düzeylerinin oksidatif stresin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada 6 haftalık rosuvastatin tedavisi ile ADMA düzeylerinde azalma sağlanmış ve endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (87). Oğuz ve Uzunlulu'nun yaptığı bir çalışmada ise metabolik sendrom tanısı konan hastalara fluvastatin tedavisi verilmiş ve bu hastalarda endotel fonksiyonlarının göstergesi olan serum ADMA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda serum ADMA düzeylerinin azaltılmasının tedavinin esas amacı olması gerektiği belirtilmiştir (88). Böger ve ark'nın yaptığı çalışmada da genç, asemptomatik hiperkolesterolemili kişilerde serum ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeylerinin bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ve azalmış idrar nitrat atılımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu kişilere intravenöz L-arginin

infüzyonu ile ADMA düzeylerinde azalma ve endotel fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir (68).

Son yıllarda özellikle ateroskleroz konusunda NO metabolizması yoğun araştırma konusu olmuştur. NO, vazodilatasyonun yanında, platelet adezyon ve agregasyonunun, monosit ve lökositlerin endotele adezyonunun, vasküler düz kas proliferasyonunun, damar duvarında süperoksid radikallerin birikiminin ve LDL oksidasyonunun inhibe edilmesi gibi fonksiyonları ile vasküler duvarın antitrombotik özelliklerine katkıda bulunmaktadır (10-12, 15). Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda NO düzeyleri ya da biyolojik aktivitesi azalmaktadır (68). NO aktivitesinde kronik bir yetersizlik durumunda medial kalınlaşma ve miyo-intimal hiperplazi gelişmektedir (89). NO aktivitesinin kaybı ile vasküler lezyon gelişimi hızlanmaktadır. Aterosklerozun başlaması ve progresyonunda giderek artan oranda NO yetersizliği suçlanmaktadır (68). Son zamanlarda yapılan araştırmalar endotelial vazodilatör fonksiyonun kaybının kardiyovasküler olayların erken habercisi olduğunu göstermektedir (68, 89). Endotelial L-arginin / NO yolağındaki yetersizlik, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikte kardiyovasküler hastalığa neden olan anahtar moleküler mekanizma olarak geniş kabul görmektedir. L-arginin / NO sentez yolağındaki değişikliklerle oluşan endotel disfonksiyonu, NO yarı ömründe kısalma, NO sensitivitesinde azalma, NOS ekspresyonunda azalma ve NOS aktivitesinde azalma gibi farklı mekanizmalara bağlı olabilir (89).

Bir NOS inhibitörü olan ADMA'nın endotel disfonksiyonunda ve kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisindeki rolüne ilişkin çalışmalar yapılmaktadır (8). ADMA'nın ateroskleroz ve ilgili patolojilerde, endotel disfonksiyonunda etkili olarak hem patogeneizde rol alabileceği hem de bir gösterge olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (8). Plazma ADMA düzeyleri ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve kalp yetersizliğinde yükselmektedir (8). Bu hastalıklarda ADMA düzeylerindeki yükselmenin kesin mekanizması açıklanamasa da ADMA'nın bu hastalıklarda endotel disfonksiyonunun nedenlerinden olduğuna ilişkin veriler giderek artmaktadır. ADMA bu etkilerini NO sentezini inhibe ederek

ve NO düzeylerini azaltarak oluşturmaktadır (8). Ayrıca ADMA kronik böbrek yetersizliği, DM, hiperhomosisteinemi de yüksek bulunmuştur (8, 9).

ADMA konsantrasyonları ve oksidatif stres arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır (11, 12, 13, 76). Vasküler yapıdaki oksidatif stres her durumda ADMA üretimini stimüle ederek ya da yıkımını inhibe ederek eNOS aktivitesini önemli oranda inhibe etmektedir. NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi çeşitli hastalıkların vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (14). Yüksek ADMA konsantrasyonları ile ilişkili bulunan hastalıklardan en sık olanı ve birçok klinik çalışma yapılmış olanı aterosklerozdur (8, 9). Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospastik angina ve hipertansiyon ile ilgili ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması platelet agregasyonu, lökosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir (15). Literatürde KAE saptanan hastalarda plazma ADMA düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. KAE'nin en sık sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz ile yüksek ADMA düzeyleri arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (8, 9, 12, 14, 82).

Bizim çalışmamızda KAE olan hastalar ile, KAH tanısı konan ve koroner arterleri normal olanlar arasındaki NO ve ADMA düzeyleri araştırılmıştır. KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ADMA düzeyleri KAH tanısı konan ve normal koroner arter grubuna göre daha düşük olarak bulundu. Bunun nedeni KAE grubumuzdaki hastaların etyolojisinde ateroskleroz dışındaki nedenlerin daha baskın olarak rol oynaması olabilir. KAE grubu, koroner anjiyografilerinde aterosklerotik lezyon bulunmayan, sadece ektatik koroner arterlere sahip hastalardan oluşturuldu. Bu da bizim KAE grubumuzdaki hastaların etyolojisinde aterosklerozun dışındaki nedenlerin rol oynama olasılığını desteklemektedir. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile KAH tanısı konan gruplar arasında ve KAE ile normal koroner arter grupları arasında anlamlı fark yok iken KAH tanısı konan grup ile normal koroner arter grubu karşılaştırıldığında KAH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. KAE grubundaki hastaların altgrup analizinde tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç

koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. ADMA üç koroner arterinde ektazi saptanan hastalarda bir ve iki koroner arterinde ektazi saptanan hastalara göre hafif düşük düzeyde iken, NO düzeyleri bu hastalarda hafif yüksek olarak saptandı. Bu çalışmada KAE ile birlikte koroner darlığı olan hastalar tamamen dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan KAE grubundaki hastalarda KAE etyolojisinde muhtemelen KAH dışındaki faktörler rol almaktadır ve dolayısıyla KAE grubundaki hastalarda ADMA düzeylerinin düşük, NO düzeylerinin ise yüksek olarak saptanması doğal sayılabilir. KAE ve ADMA arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Çalışmanın kısıtlılıkları;** Hasta sayısının az olması, KAE ile birlikte koroner arter darlığı olan hastaların KAE grubuna dahil edilmemesi, hiperlipidemisi olan hastaların çalışmadan dışlanmaması ve statin, ADEİ ve klopidogrel tedavisinin KAH grubunda daha sık kullanılması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

#### **Sonuç:**

KAE, KAH ve normal koroner arterleri bulunan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak, ADMA düzeyleri KAE grubunda KAH ve normal koroner arter grubuna göre daha düşük olma eğilimindeydi.

## ÖZET:

### **İzole Koroner Arter Ektazisi Olan Hastalarda Plazma Asimetrik Dimetil Arginin Düzeyleri**

Koroner arter ektazi (KAE) ve anevrizmaları koroner anomalilerin nadir formlarıdır, konjenital veya kazanılmış orijinli olabilirler. Anjiyografik olarak, epikardiyal koroner arterlerde tıkaçıcı lezyon olmaksızın normal koroner arter çapına oranla 1.5-2 kat arasındaki genişleme KAE, 2 kattan daha fazla genişleme ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır. KAE ve koroner anevrizma gelişmesinden %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital koroner anomaliler ve %10-20 inflamatuvar ve konnektif doku hastalıkları sorumludur.

Asimetrik dimetil arginin endojen bir nitrik oksit sentetaz inhibitörüdür. Yüksek asimetrik dimetil arginin düzeyleri başta ateroskleroz olmak üzere diabetes mellitus, böbrek yetersizliği, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Asimetrik dimetil arginin endotel disfonksiyonuna yol açarak vasküler hasara ve ateroskleroza yol açmaktadır.

Çalışmamızda izole KAE saptanan olgulardaki asimetrik dimetil arginin düzeylerini koroner arterleri normal olan ve koroner arter hastalığı (>%50 koroner arter darlığı) olan olgular ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ağustos 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında kararlı angina pectoris ve atipik göğüs ağrısı ile başvuran ve efor testi pozitif çıkması nedeniyle veya akut koroner sendrom tanısı konulması nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan; koronerlerinde de bir veya daha fazla damarında komşu damar segmentine göre 1.5 kat ve daha fazla genişleme tespit edilen 31 hasta, koroner arterleri normal olarak değerlendirilen 27 hasta ve %50 ve üzerinde darlık saptanan 30 hasta alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinden ELISA yöntemiyle asimetrik dimetilarginin ve nitrik oksid düzeyleri çalışıldı.

KAE grubunda ADMA düzeyleri koroner arter hastalığı ( $0.54\pm 0.11$   $\mu\text{mol/l}$ 'ye  $0.63\pm 0.18$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.058$ ) ve normal koroner arter gruplarına göre

( $0.54 \pm 0.11$   $\mu\text{mol/l}$ 'ye  $0.63 \pm 0.14$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.08$ ) daha düşük olma eğilimindeydi. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile koroner arter hastalığı arasında ( $13.51 \pm 5.25$   $\mu\text{M}$ 'ye  $11.52 \pm 4.75$   $\mu\text{M}$ ,  $p=0.39$ ) ve KAE ile normal koronerler arasında ( $13.51 \pm 5.25$   $\mu\text{M}$ 'ye  $17.15 \pm 7$   $\mu\text{M}$ ,  $p=0.59$ ) anlamlı fark yoktu. Ama koroner arter hastalığı grubunda normal koroner arter grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi ( $11.52 \pm 4.75$   $\mu\text{M}$ 'ye  $17.15 \pm 7$   $\mu\text{M}$   $p=0.002$ ).

KAE olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte asimetrik dimetil arginin düzeyleri koroner arter hastalığı grubuna ve normal koroner arter grubuna göre daha düşük bulundu. Ortalama nitrik oksit düzeyleri açısından KAE ile koroner arter hastalığı tanısı konan gruplar arasında ve KAE ile normal koroner arter grupları arasında anlamlı olarak fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak KAE, koroner arter hastalığı ve normal koroner arterleri bulunan hastalar arasında asimetrik dimetil arginin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak KAE grubunda koroner arter hastalığı ve normal koroner arter gruplarına göre daha düşük olma eğiliminde idi.

**Anahtar sözcükler:** Koroner arter ektazisi, asimetrik dimetil arginin, nitrik oksit

## İNGİLİZCE ÖZET

### **Asymmetric dimethylarginine Levels in Patients with Isolated Coronary Ectasia**

Coronary artery ectasias (CAE) and aneurysms are rare findings among coronary artery anomalies and are considered to be of congenital or acquired in origin. They are defined as nonobstructive lesions of the epicardial coronary arteries with a luminal dilatation exceeding the 1.5-2 fold and 2 fold of normal diameters, respectively. The most common causes of CAE are atherosclerosis (50 %), congenital origin (20-30 %) or inflammatory or connective tissue disorders (10-20 %).

Asymmetric dimethylarginine is an endogenous nitric oxide syntetase inhibitor. Epidemiologic evidence indicates that elevation of the plasma asymmetric dimethylarginine level is associated with an increased risk of atherosclerosis, diabetes mellitus, renal failure, hypercholesterolemia or hypertension. The promotion of endothelial dysfunction through oxidative stress is of the potential physiopathologic mechanisms atherosclerotic cardiovascular damage.

The aim of the present study was to evaluate the plasma asymmetric dimethylarginine levels in patients with isolated coronary ectasia.

The patients were selected from those who underwent coronary angiography between august 2007 – february 2008 in our clinics with the diagnosis of stable angina pectoris or atypical chest pain with positive exercise test or unstable angina pectoris. Thirty-one patients with CAE, 27 patients with completely normal coronary arteries constituted study population and 30 patients with obstructive coronary artery disease. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and nitric oxide were measured by using ELISA method.

Although statistically insignificant, plasma asymmetric dimethylarginine levels was lower in CAE group compared to coronary artery disease group ( $0.54 \pm 0.11 \mu\text{mol/l}$  v.s.  $0.63 \pm 0.18 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.058$ ) and normal coronary arteries group ( $0.54 \pm 0.11 \mu\text{mol/l}$  v.s.  $0.63 \pm 0.14 \mu\text{mol/l}$ ,  $p_2=0.08$ ). There was no statistically

significant difference with respect to nitric oxide levels in patients with CAE and coronary artery disease or CAE and normal coronary arteries ( $13.51 \pm 5.25 \mu\text{M}$  v.s.  $11.52 \pm 4.75 \mu\text{M}$ ,  $p=0.39$ ;  $13.51 \pm 5.25 \mu\text{M}$  v.s.  $17.15 \pm 7 \mu\text{M}$ ,  $p=0.59$ , respectively). However, NO levels was significantly lower in patients with coronary artery disease compared to normal coronary arteries ( $11.52 \pm 4.75 \mu\text{M}$  v.s.  $17.15 \pm 7 \mu\text{M}$ ,  $p=0.002$ ).

Although statistically insignificant, plasma asymmetric dimethylarginine levels was lower in patients with coronary ectasia than normal coronary arteries or coronary artery disease. There was no statistically significant difference between CAE, normal coronary arteries or coronary artery disease with regard to plasma nitric oxide levels.

In conclusion, although there was no statistically significant difference between coronary ectasia, normal coronary arteries and coronary artery disease with regard to plasma asymmetric dimethylarginine levels but there was a trend of lower plasma asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary ectasia compared to normal coronary arteries or coronary artery disease.

**Key Words:** Coronary ectasia, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide.

## KAYNAKLAR

1. Swanton RH, Lea, Thomas M, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
2. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-36.
3. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
4. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“Dilate coronaropathy”). *Am J Cardiol* 1999;34:461-70.
5. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996;347:136-37.
6. Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia? *Medical Hypotheses* 2007;69:678-683.
7. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
8. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003;59:824-833.
9. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Annals of medicine* 2006;38:126-136.
10. Paiva H, Laakso J, Ruokonen I, Luomala M et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitrate and the indices of low- density lipoprotein oxidation. *Clin Chim Acta* 2006;371:97-101.
11. Wang D, Strandgaard S, Iversen JS, Wilcox CS. Asymmetric Dimethylarginine, Oxidative Stress and Vascular Nitric Oxide Synthase in Essential Hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:1152-56.
12. Yada T, Kaji S, Akasaka T et al. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;37(3):269-76.
13. Böger RH, Schwedhelm E, Maas R, Quispe-Bravo S, Skamira C. ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. *Vasc Med* 2005;10:97-102.
14. Lentz AR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4:61-65.
15. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003;67:305-311.
16. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-95.

17. Suzuki H, Taketama Y, Hamazaki Y, Namiki A, Koba S, Matsubara H, Hiroshige J, Murakami M, Katagiri T. Coronary spasm in patients with coronary ectasia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:1-7.
18. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67(1):134-138.
19. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
20. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41.
21. Valente S, Lazeri C, Giglioli C et al. Clinical expression of coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Med* 2007;8(10):815-20.
22. Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am J Cardiol* 1963;11:228-37.
23. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1997;337:230-36.
24. Nyamu P, Ajit MS, Joseph PK, Venkitachalam L, Sugirtham NA. The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003;11(2):122-6.
25. Said S, El Gamal M, Van der Werf T. Congenital and atherosclerotic (acquired) coronary artery aneurysms: Coronary angiographic and morphologic observations in 10 patients. *Int J of Angiol* 1998;7:206-210.
26. Koletis TM, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* 2002;43:68-70.
27. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 1975;90:153-8.
28. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, Datler LF, Waksman R, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001;88:365-70.
29. Kurnik PB, Heymann WR. Coronary artery ectasia associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 1989;149:2357-59.
30. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003;91:996-99.
31. Gulec S, Aras O, Atmaca Y et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003;89:213-4.
32. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-80.
33. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Seumadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, et al: Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987;66:29-36.

34. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DJ. Coronary arterial ectasia: Increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1993;125:86-92.
35. Bermudez EP, Oalop RL, Martinez-Luengas IL, Sanchez RC, Saez PC, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Inter Cardiol* 2003;56:473-9.
36. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:1165-7.
37. Sağlam M, Karakaya O, Barutcu I et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 2008;58:698-703.
38. İlia R, Kafri C, Carmal S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995;86:388-90.
39. Imahori S, Bannerman RM, Graf CJ, Brennan JC. Ehler-Danlos syndrome with multiple arterial lesion. *Am J Med* 1969;47:967-977.
40. Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 1999;12:1174-80.
41. Turkmen M, Bitigen A, Esen MA. Coronary artery ectasia: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:68-72.
42. Al-Harhi SS, Nouh MS, Arafa M, et al. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991;30:191-194.
43. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioğlu C. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003;145:66-72.
44. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-82.
45. Sayın T, Döven O, Berkalp B, Akyürek Ö, Güleç S, Oral D. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2001;78:143-49.
46. Dogan A, Ozaydın M, Gedikli O, Altınbas A, Ergene O. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003;44:463-70.
47. Huikuri HV, Mallon SM, Myebug RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia—a case report. *Angiology* 1991;42:148-51.
48. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and clinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 1989;41:284-87.
49. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, Okano A, Yoneyama S, Ito K, Katoh S. Effectiveness of an antiplatelet agent for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 2001;42:249-54.
50. Örem A, Vanızor B, Cimşit G et al. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198:33-36.
51. Veszelovsky E, Holford NH, Thomsen LL, Knowles RG, Baguley BC. Plasma nitrate clearance in mice: modelling of the systemic production of nitrate

- following the induction of nitric oxide synthesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:155-159.
52. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
  53. Stamler JS, Singel DJ, Loscaizo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898-1902.
  54. Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neuroscience* 1994;14(9):5147-5159.
  55. Forstennan U, Closs El, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kteinert H. Nitric oxide synthase isosymes. Characterisation, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994;23(6:2):1121-1131.
  56. O'Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist* 1994;16(5):19-22.
  57. Assreuy J, Cunha FQ, Uew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993;108:833-837.
  58. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
  59. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Foseb J* 1992;6:3051-3064.
  60. Racic MS, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. 56th annual meeting of the ACR, Atlanta.1992. 1993;36:1036-44.
  61. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 994;343:1199-1206.
  62. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research* 1999;43:542-548.
  63. Bedarida G, Kirn D, Blaschke TF, Hoffman BB. Venodilation in Raynaud's disease. *Lancet* 1993;342(8885):1451-1454.
  64. Usmar VD, Radomski M. Free radicals in the vasculature: The good, the bad and the ugly. *The Biochemist* 1994;16(5):15-18.
  65. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacol* 1989;38(11):1709-1715.
  66. Corbett JA, McDaniel ML. Intraislet release of interleukin-1 inhibits beta cell function by inducing beta cell expression indudble nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1995;181(2):559-568.
  67. Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, (eds). Nitric oxide in health and disease. Cambridge (UK): Cambridge University Pres 1997;22-41.
  68. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
  69. Halliweil B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Annals Rheum Dis* 1995;54:505-510.
  70. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem* 1989;264:10205-9.

71. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S et al. Dimethylarginine Diaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis. Genetic and pathological evidence. *Circulation* 2003;108:3042-3047.
72. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MPC, Van Lambalgen AA, Rauwerda JA, VanLeeuwen PAM. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clin Nutr* 2003;22:17-22.
73. Carnegie PR, Fellows FC, Symington GR. Urinary excretion of methylarginine in human disease. *Metabolism* 1977;26:531-537.
74. Böger RH, Bode-Böger SM. Asymmetrical dimethyl arginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:539-545.
75. Lin KY, Ito A, Asagami T et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987-992.
76. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4:41-51.
77. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atheroscler Suppl* 2003;4:1-3.
78. Böger RH, Bode-Boger SM, Brandes RP, Phivthong-ngam L, Böhme M, Nafe R, Mügge A, Frölich JC. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997;96:1282-1290.
79. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95:2068-2974.
80. Böger RH, Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atheroscler Suppl* 2003;4:23-28.
81. Goonasekera CDA, Rees DD, Woolard P et al. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 1997;15:901-909.
82. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127-8.
83. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:1912-9.
84. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 2001;65:775-778.
85. Williams MJA, Stewart RAH. Coronary artery ectasia, local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:116-119.
86. Özyayın M, Kahraman H, Varol E, Aslan SM, Doğan A, Altınbaş A. Herbisidlere maruz kalma ile koroner arter ektazisi arasındaki ilişki. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2007;14(3):13-16.
87. Lu T-M, Ding Y-A, Leu H-B et all. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology* 2004;94:157-161.

88. Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J* 2008;49(3):303-311.
89. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-2037.