



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

**KORONER ARTER HASTALARINDA AEROBİK
EGZERSİZİN ENDOTEL FONKSİYONLARINA OLAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent SOYER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mesut DEMİR

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcında ve oluşumunda katkıları olan Prof. Dr. Mustafa ŞAN' a, tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösterici olan hocam Doç. Dr. Mesut DEMİR'e, Kardiyoloji (Yürekbilimi) Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkıları olan tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Medih ÇELİKTAŞ'a ve tezimin çalışmasında destek olan hocam Prof. Dr. Ş. Sadi KURDAK ve Fizyoloji Anabilim Dalı, Spor Fizyolojisi Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca bu yolda bana her zaman destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Levent SOYER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endotel İşlev Bozukluğu	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Endotel Fizyolojisi	2
2.1.3. Aterogenez ve Endotel İşlev Bozukluğu.....	5
2.1.4. Koroner Arter Hastalığı ve Endotel İşlev Bozukluğu	6
2.1.5. Endotel İşlev Bozukluğunun Nedenleri	7
2.1.5.1. Hiperlipidemi	7
2.1.5.2. Hipertansiyon	8
2.1.5.3. Diyabetes Mellitus.....	8
2.1.5.4. Sigara.....	9
2.1.5.5. İleri Yaş.....	9
2.1.5.6. İnsülin Direnci ve Diğer Nedenler	9
2.2. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi.....	10
2.2.1. Akıma Bağlı Dilatasyon (FMD)	10
2.2.2. Endotel İşlevlerinin Dolaşımdaki Belirteçleri.....	11
2.2.2.1. Endotelin	11
2.2.2.2. Asimetrik Dimetiltarjinin	12
2.2.2.3. Adezyon Molekülleri.....	12
2.2.2.4. Hassas-CRP (hs-CRP).....	12
2.2.2.5. Homosistein.....	13
2.2.2.6. Mikroalbuminüri	14
2.3. Endotel İşlev Bozukluğunun Tedavisi	15
2.3.1. Diyet	16
2.3.2. Sigaranın Kesilmesi	16
2.3.3. Anti-oksidanlar	17
2.3.4. L-Arginin	17
2.3.5. Lipid Düşürücü İlaçlar	17
2.3.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	18
2.3.7. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	18
2.3.8. Kalsiyum Kanal Blokerleri	19
2.3.9. Hormon Replasman Tedavisi.....	19
2.3.10. Aerobik Egzersiz.....	19
2.4. Aerobik Egzersiz.....	20
2.4.1. Aerobik Egzersiz Antremanı ve Koroner Arter Hastalığı	20
2.4.2. Aerobik Egzersiz Reçete Edilmesi ve Egzersiz Testi	21
2.4.2.1. Egzersiz Testi ve Anaerobik Eşik.....	21
2.4.2.2. Egzersiz İçeriği ve Süresi	24
2.4.3. Aerobik Egzersiz ve Endotel Fonksiyonları	24
2.4.4. Aerobik Egzersiz ve Doku Doppler Fonksiyonları	25
2.4.5. Aerobik Egzersizin Metabolik Etkileri	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Hasta Grubu	27
3.2. Hasta Dışlama Kriterleri	27

3.3. Öykü.....	27
3.4. Fizik Muayene.....	28
3.5. Brakiyal Arter Çap Ölçümleri ve Akıma Bağlı Dilatasyon.....	28
3.6. Laboratuvar İnceleme	29
3.7. Ekokardiyografik İnceleme	29
3.8. Maksimal Aerobik Kapasitenin Değerlendirilmesi	30
3.9. Antrenman Programı	31
3.10. İstatistiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hastaların Kişisel Özellikleri	33
4.2. Aerobik Egzersiz Bulguları	33
4.3. Laboratuvar Bulguları	36
4.4. Elektrokardiyografi Bulguları	38
4.5. Ekokardiyografi Bulguları	39
4.5.1. M-mod ve İki Boyutlu Ekokardiyografi Bulguları	39
4.5.2. Nabız Dalgalı Doppler Ekokardiyografi Bulguları	39
4.5.3. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları	40
4.6. Akıma Bağlı Dilatasyon Bulguları	43
4.7. Alt Grup Bulguları	44
4.7.1. Miyokart Enfarktüsünde Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları	44
4.7.2. Aile Öyküsü Olanlarda Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları.....	45
4.7.3. Sigara İçenlerde Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları	48
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1.	Endotel İşlev Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	16
Tablo 2.	Hastaların Kişisel Özellik Verileri ve Egzersiz Sonrası Durumları.....	33
Tablo 3.	Hastaların Bireysel Yürüyüş Hız ve Mesafeleri	34
Tablo 4.	Hastaların Ortalama Hız ve Mesafeleri	34
Tablo 5.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	36
Tablo 6.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası EKG Bulguları.....	38
Tablo 7.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası M-mod ve İki Boyutlu Ekokardiyografi Bulguları	39
Tablo 8.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Nabız Dalgalı Doppler Ekokardiyografi Bulguları	40
Tablo 9.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları	41
Tablo 10.	Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Akıma Bağlı Dilatasyon Bulguları	43
Tablo 11.	Miyokart Enfarktüsü Geçirmiş Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları	44
Tablo 12.	Aile Öyküsü Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları.....	46
Tablo 13.	Sigara İçmiş Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1. Sağlam endotelin yapısı.....4
- Şekil 2. Nitrik oksit sentezi.....4
- Şekil 3. Aterogenez, Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır (Circulation 1995;92:1355-1374).....6
- Şekil 4. Brakiyal arter çapının istirahat ve işlem sonrası ultrasonografik yöntemle ölçülmesi11
- Şekil 5. En yüksek egzersiz kapasitesine (5. grup) doğru belirlenmiş alt gruplar, azalan ölüm riskinin gösterilmesi. Myers, J, Prakash, M, Froelicher ve ark.'dan uyarlanmıştır. (N Engl J Med 2002; 346(11):793).....21
- Şekil 6. Normal bir bireyde treadmill egzersizi ile oksijen alımı (VO_2), karbondioksit üretimi (VCO_2) ve solunumsal gaz değişim oranında (R) olan değişimler. Maksimal oksijen alımı (VO_2 max), anaerobik eşiğin başlangıcı ve sonrasında oksijen alımının platoya ulaşması gösterilmiştir. Karbondioksitin oksidatif metabolizma (metabolik CO_2) ve AE ulaşıldıktan sonra laktik asitten oluşumu (non-metabolik CO_2). Physiologic Principles and Clinical Applications, Weber, Janicki (Eds), 1986, Saunders, Philadelphia, pp. 151-167.23
- Şekil 7. Egzersiz sırasında kalp hızı ile oksijen alımı arasındaki ilişki. Bir metabolik eşdeğer MET 3.5 ml O_2 alımı kg/dak. olarak kabul edildiğinde, sağlıklı orta yaşlı bir erkek için 10 METs (VO_2 35 ml/kg/dak.) düzeyine ulaşıldığında kalp hızı yaklaşık 175/dak. kadar olmaktadır. Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB. Ve ark. Uyarlanmıştır. (Circulation 1989; 80: 769)23
- Şekil 8. Hastaların zirve oksijen alımının (VO_2 max) saptanması için yapılan kardiyopulmoner egzersiz testinden örnek olarak alınan, M.G. isimli hastanın verileri. Bir sporcu ile karşılaştırıldığında sedanter bir koroner arter hastasının zirve oksijen alımı 2000-2200 ml/dakika düzeyinde kaldığı görülmektedir.35
- Şekil 9. Hastaların egzersiz öncesi plazma homosistein düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile plazma homosistein düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olmuştur ($p<0,001$).37
- Şekil 10. Hastaların egzersiz öncesi idrar mikroalbümin düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile mikroalbüminüri düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olmuştur ($p=0,001$).37
- Şekil 11. Hastaların egzersiz öncesi plazma HDL düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile plazma HDL düzeylerinde anlamlı derecede artış olmuştur ($p=0,001$).38
- Şekil 12. Hastaların egzersiz öncesi sol ventrikül E/A oranları egzersiz sonrası istatistiksel anlama ulaşmayan bir artış eğilimi göstermekteydi.40
- Şekil 13. Hastaların egzersiz öncesi sol ventrikül mitral anülüsten alınan doku Doppler rneklemelelerinde Em/Am oranı egzersiz sonrası için anlamlı derecede artış gösterdi. ($p=0,028$).41
- Şekil 14. Hastaların egzersiz öncesi brakiyal arterden alınan akıma bağlı dilatasyon (FMD) ölçümlerinde egzersiz sonrası için anlamlı derecede artış gösterdi. ($p=0,001$).43
- Şekil 15. Miyokart enfarktüsü geçirmeyenler ($p=0,004$) ve geçirenlerde ($p=0,025$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.45
- Şekil 16. Aile öyküsü olmayan hastalar ($p=0,012$) ve olan hastalarda ($p=0,005$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş ve aile öyküsü olmayan hastalar ($p=0,022$) ve olan hastalarda ($p=0,009$) idrar mikroalbümin düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.47
- Şekil 17. Sigara içmiş olan hastalar ($p=0,002$) ve içmemiş olan hastalarda ($p=0,047$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş ve sigara içmiş olan hastalarda ($p=0,012$) ve içmemiş olan hastalarda ($p=0,017$) idrar mikroalbümin düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.49

ÖZET

Koroner Arter Hastalarında Aerobik Egzersizin Endotel Fonksiyonlarına Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Endotel işlev bozukluğu koroner arter hastalığının gelişiminde en erken basamağı oluşturmaktadır. Endotel işlevlerinin iyileştirilmesinde çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemler içerisinde beklide en önemlisi ve en çok unutulmuşu aerobik egzersizi içeren yeterli fiziksel aktivitedir. Kalp özelleşmiş bir damar olarak kabul edilmekte ve endokardiyumun damar endoteli ile benzer hücrelerden oluştuğu bilinmektedir. Endotel işlevlerinin etkilenmesi ile diyastolik işlevlerin de birlikte etkilenebileceği varsayılmaktadır. Çalışmamızda, aerobik egzersiz antrenmanının endotel işlevlerine olan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 kararlı koroner arter hastası (14 erkek ve 6 kadın, yaş ortalaması 56.1 ± 4 yıl) alındı. Kan ve idrar örnekleri alınarak plazma homosistein ve spot idrar mikroalbümin düzeyleri saptandı. Hastaların akıma bağlı vazodilatasyon ölçümleri yanısıra, ekokardiyografi ile nabız dalgalı ve doku Doppler ölçümleri yapıldı. Hastalar daha sonra 4 haftalık, zirve oksijen alımı %60 olacak şekilde orta şiddette aerobik egzersiz antrenmanı programına alındılar. Tüm laboratuvar testleri, akıma bağlı vazodilatasyon ve ekokardiyografi Doppler ölçümleri antrenman sonrası tekrarlanarak, öncesi değerler ile karşılaştırıldılar.

Bulgular: Hastalarda 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile akıma bağlı vazodilatasyon ortalama % $15,6 \pm 7,3$ düzeyine yükseldi ($p=0,001$). Antrenman öncesi ve sonrası laboratuvar test sonuçları, akıma bağlı vazodilatasyon, nabız dalgalı Doppler ve doku Doppler bulguları tabloda özetlenmiştir.

Tablo

	Antrenman öncesi	Antrenman Sonrası
Plazma Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	$20,1 \pm 10$	$15,7 \pm 10,3^*$
Mikroalbüminüri (mg/l)	$26,1 \pm 51,4$	$19,3 \pm 41,6^*$
Akıma Bağlı Dilatasyon (%)	$10,4 \pm 5,8$	$15,6 \pm 7,3^*$
Mitral Akım (nabız dalgalı Doppler)		
E (cm/s) : Erken diyastolik akım	$64,8 \pm 15,2$	$63,4 \pm 16,5$
A (cm/s) : Geç diyastolik akım	$80,1 \pm 16,1$	$71,9 \pm 15,5^*$
EDT (ms): E dalga deselerasyon zamanı	$210,3 \pm 39,3$	$184,8 \pm 38,8^*$
E/A	$0,84 \pm 0,28$	$0,95 \pm 0,41$
Mitral Anüler Hızlar		
E' (cm/s) : Erken diyastolik hız	$16,1 \pm 3,4$	$15,7 \pm 2,9$
A' (cm/s) : Geç diyastolik hız	$19,9 \pm 4,9$	$16,6 \pm 3,0^*$
S' (cm/s) : Sistolik hız	$13,6 \pm 2,5$	$12,9 \pm 2$
E/E'	$4,2 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,93$

* = İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

Sonuç: Çalışmamızda, orta şiddette aerobik egzersiz antrenmanı ile endotel işlevlerinde iyileşme olduğu, kalbin diyastolik işlevlerinin ise olumlu etkilenme eğiliminde olduğu kanısına varıldı. Bu nedenle düzenli aerobik egzersizin koroner arter hastalığı tedavisine eklenerek hastaların motivasyonlarının sağlanması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, endotel işlevleri, aerobik egzersiz, doku Doppler.

ABSTRACT

Effects of Aerobic Exercise Training on Vascular Endothelial Functions in Coronary Artery Disease

Introduction: Endothelial dysfunction is an early manifestation of coronary artery disease. Different methods have been defined for the healing of endothelial functions. The mostly forgotten and important one of these methods is the physical activity which includes aerobic exercise training. The heart, as a specialized form of vessel, has an endothelial system which is forming the composition of endocardium. Therefore, endothelial dysfunction may also leads to impairment of the diastolic functions of the heart. The beneficial effect of aerobic exercise on vascular endothelium may also improve the diastolic functions and exercise capacity.

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise training on vascular endothelial functions.

Methods: Twenty patients (14 males and 6 females, mean age 56.1±4 years) with stable coronary artery disease were included to the study. Blood and urine samples were taken to calculate plasma homocystein and instant microalbuminuria levels, respectively. Doppler echocardiographic measurements and the amount of brachial flow mediated dilatation were achieved. Patients were trained for four weeks with moderate intensity treadmill exercise, regarding the 60% of peak oxygen uptake. All laboratory and echocardiographic examinations were repeated after the training protocol.

Results: Four weeks of regular aerobic exercise training significantly improved flow mediated dilatation of patients with CAD (p=0,001). Transmitral peak velocities evaluated by pulsed wave Doppler, tissue Doppler velocities, flow mediated dilatation and laboratory results are summarized in table.

Table

	Pre Exercise	Post Exercise
Plasma Homocystein (µmol/l)	20,1±10	15,7±10,3*
Microalbuminuria (mg/l)	26,1±51,4	19,3±41,6*
Flow Mediated Dilatation (%)	10,4±5,8	15,6±7,3*
Mitral Flow		
E (cm/s) : Early diastolic flow	64,8±15,2	63,4±16,5
A (cm/s) : Atrial systolic flow	80,1±16,1	71,9±15,5*
EDT (ms) : Deceleration time of E	210,3±39,3	184,8 ±38,8*
E/A	0,84±0,28	0,95±0,41
Mitral Annular Velocities		
E' (cm/s) : Early diastolic velocity	16,1±3,4	15,7±2,9
A' (cm/s) : Atrial systolic velocity	19,9±4,9	16,6±3,0*
S' (cm/s) : Ventricular systolic velocity	13,6±2,5	12,9±2
E/E'	4,2±1,2	4,1±0,93

* = indicates the significant difference (p < 0.05)

Conclusion: In conclusion, moderate intensity level of exercise improves endothelial functions and has some beneficial effects on diastolic functions in patients with CAD. Regular exercise is an important tool in the CAD treatment protocol and patients with CAD should be advised to include aerobic exercise training into their treatment.

Keywords: Coronary artery disease, endothelial functions, aerobic exercise, tissue Doppler.

KISALTMALAR LİSTESİ

ADE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADMA	: Asimetrik Dimetiltarjinin
AE	: Aerobik Eşik
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
Ang II	: Anjiyotensin II
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
cGMP	: Siklik Guanilat Monofosfat
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
EDHF	: Endotel Kökenli Hiperpolarize Edici Faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FMD	: Akıma Bağlı Vazodilatasyon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HR max	: Maksimum kalp hızı
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü
IL-8	: İnterlökin-8
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein
MTHFR	: Metilentetrohidrofolat Redüktaz
NAC	: N-asetilsistein
NAD(P)H	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
SAM	: S-Adenozilmetionin
SV	: Sol Ventrikül
SVKİ	: Sol Ventrikül Kütle İndeksi
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TGFα	: Tümör Büyüme Faktörü Alfa
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VO2 max	: Zirve Oksijen Alımı
vWF	: von Willebrand Faktör
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

1. GİRİŞ

Toplum sağlığını en çok etkileyen hastalıklardan olan koroner arter hastalığı (KAH) dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerindedir. Periferik damar hastalığı, böbrek damar (renovasküler) hastalığı, beyin damar (serebrovasküler) hastalığı gibi toplum sağlığını tehdit eden diğer hastalıkların hepsindeki temel patofizyoloji aterosklerotik lezyon gelişimidir. İlk kez 1980' lerde nitrik oksit (NO) ve vücuttaki görevlerinin araştırılmaya başlanması ile aterosklerozun kökeninde damar endotelinin salgıladığı bazı mediyatörler ile bu hücrelerin işlevinin bozulması veya kaybının yer aldığı gösterilmiştir. Günümüzde endotelin işlevi ile ilgili olan yaklaşımlar bir çok hastalığın tedavisi için odak noktası oluşturmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarının ilaçları ve yaşam tarzı değişikliklerini birlikte içermesi önerilmektedir. Tüm bu hastalıklara eşlik edebilen kan basıncı yüksekliği, şeker hastalığı, kolesterol yüksekliği, sigara içme ve sedanter yaşama alışkanlığı gibi kalıtsal ve çevresel kökenli etkenler varolan klinik tabloyu daha da kötüleştirmektedir. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, şeker hastalığı, obezite ve sedanter yaşam gibi risk faktörlerinin klinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel işlev bozukluğuna neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu risk faktörlerinin kontrolüne çalışılması endotel işlevlerini düzeltebilmektedir ve bu aterosklerozun gelişim hızının azalmasına neden olmaktadır. Birçok hastanın ilaç tedavisini yaşamında kabullenmesine rağmen hayat tarzı değişikliklerini gerçekleştirmediği bilinmektedir. Bunlar arasında en önemlilerinden biri ise yeterli fiziksel aktivitedir. Aerobik egzersiz, KAH ve risk faktörlerinin kontrolü için önerilmekte, ucuz bir tedavi yöntemi olan aerobik egzersizin reçetelenmesi, bu hastalıkların kontrolünde maliyet etkin olmakla beraber ilerde gelişebilecek kardiyovasküler olayları azaltmakta, ilaç doz ihtiyacını düşürmektedir. Günümüzde endotelial fonksiyonun değerlendirilmesi invaziv olmayan yöntemler ile gerçekleştirilebilmektedir. Biz bu çalışmamızda, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı kesinleşmiş sedanter yaşam tarzı olan hastaların, ilaç tedavilerinin yanında 1 aylık aerobik egzersiz antrenmanı ile endotel işlevlerindeki değişikliğin noninvaziv ve duyarlılığı yüksek ultrason bir inceleme metodu olan akıma bağlı vazodilatasyon (FMD) yöntemini kullanarak göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endotel İşlev Bozukluğu

2.1.1. Tanım

Endotel dolaşımdaki kanın tüm içeriğine karşı bir bariyer görevi görmektedir. Bununla birlikte görevinin sadece bu olmadığı, endotelin kan ve diğer dokular arasında aktif biyolojik etkileşim içinde olduğunu gösterilmiştir. Arter ve venlerin içindeki tek endotel tabakası kan ve potansiyel trombojenik subendotelial dokular arasında pıhtıönler bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda damar tonusu, büyüme ve inflamasyonu düzenler. Endotelle ilişkili sayısız olaya aşırı inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Endotelial işlev bozukluğu tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) salınımı, bölgesel biyoaktivitesi ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır.¹

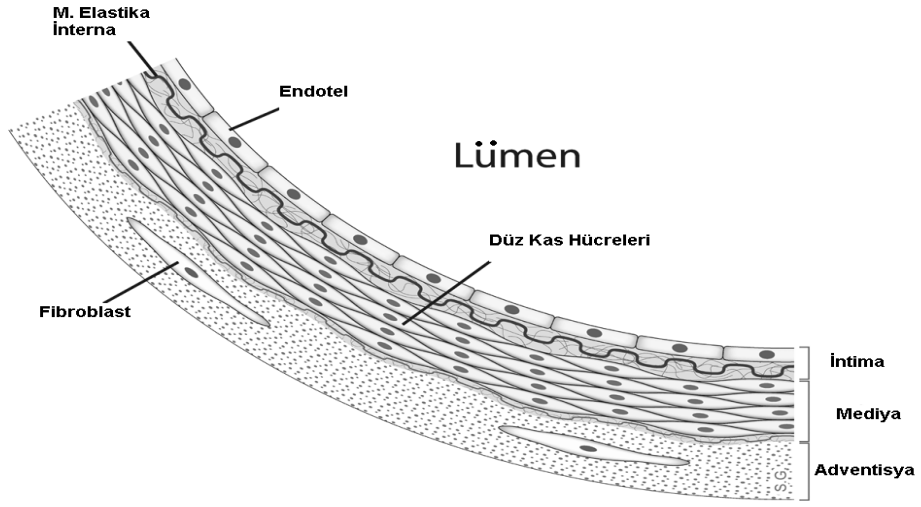
Endotelial işlev bozukluğu intima kalınlaşmasına ve aterosklerotik plak oluşumuna öncülük eden bir olaydır. Endotel vazodilatörleri ve vazokonstriktörleri, oksidanları ve antioksidanları, prokoagülanları ve antikoagülanları, inflamatuvarları ve anti-inflamatuvarları, fibrinolitikleri ve anti-fibrinolitikleri oluşturur. Endotel hücreleri bu hassas dengeyi sağlama yeteneğini yitirdiğinde, endotel lipidler ve lökositler (monositler ve T-lenfositler) tarafından istila edilir. Ateromatöz plağın bu ilk oluşum aşaması devam eder ise plak yırtılır ve trombogenez ile damar tıkanıklığı gerçekleşebilir.

2.1.2. Endotel Fizyolojisi

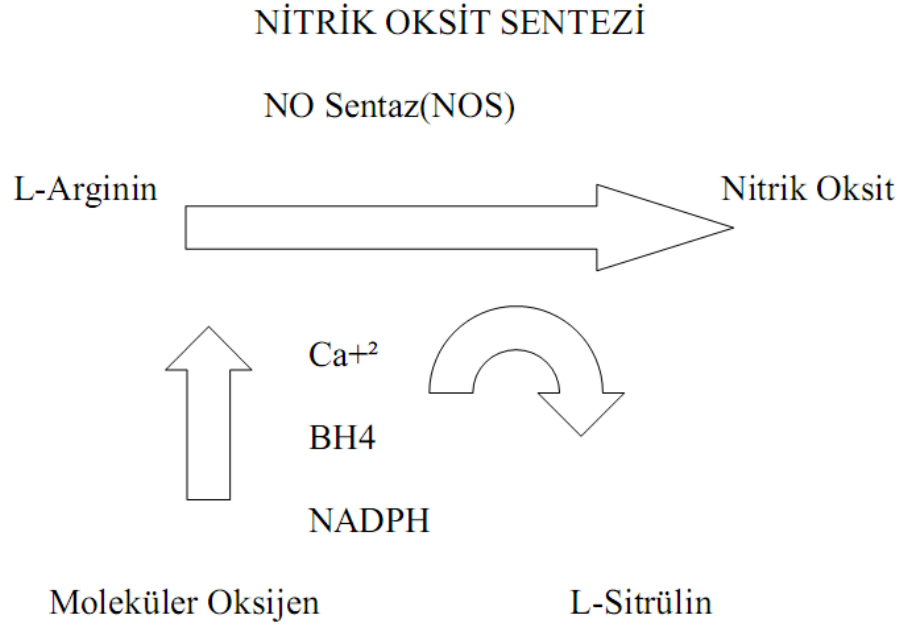
Endotel, damar düz kası ile lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşan bir dokudur. Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi 4000-7000 m² alan kadar yer kaplar ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır.²

İlk kez anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyıldan Furchgott ve arkadaşlarının 1980'li yıllarda endotele bağımlı vazoreaktiviteyi tanımladığı zamana kadar endotel, su

ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülürdü. Oysa endotel tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında biyoaktivitesi olan bir yapıdır (Şekil 1).³ Endotel damarı görece olarak dilate durumda tutmak üzere işlev görür. Bununla birlikte endotel, gerilme (shear) stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verme kapasitesine sahiptir. Kan damarları gerilme stresine yanıt olarak genişlerler, bu durum akıma bağlı dilatasyon olarak adlandırılır, FMD aynı zamanda endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan klinik bir yöntemdir. Endotele bağımlı yanıt, temel olarak endotelden nitrik oksit salınımı ile düzenlenir. NO, L-arginin adlı aminoasitten endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığı ile sentezlenir (Şekil 2).⁴ Vazodilatasyon oluşturan tüm uyarılar bunu nitrik oksit üzerinden yapar. NO uçucu bir gazdır, biyolojik olarak aktiftir, hemen hemen tüm dokularda bulunur ve düşük moleküler ağırlığı ve lipofilik özellikleri sayesinde hücre membranları boyunca kolaylıkla difüzyona uğrar. NO endotelin intimasını geçer ve arter duvarındaki düz kas dokusuna ulaşır ve guanilat siklazın hem kısmının nitrozilasyonu yoluyla cGMP'yi serbestleştiren GTP'yi indirger, bunun sonucunda sitozolik Ca⁺² düzenlenir ve düz kas liflerinde gevşeme ve buna bağlı olarak da vazodilatasyon oluşur.⁵ NO salımı için en önemli uyarı olan vasküler gerilme kanın akış hızındaki artışa bağlı oluşur ve endotel tarafından serbestleştirilen NO miktarıyla orantılı bir vazodilatasyona neden olur.⁶ Bu vazodilatasyonun endotele bağımlı olduğu düşünülmektedir. Gerilme stresi devam ettikçe NO üretimide devam eder ve buna bağlı olarak sabit bir vazodilatasyon görülür.⁷ NO, ayrıca damar geçirgenliği ile monosit ve lenfosit adhezyon moleküllerinin sentezini azaltır. NO aynı zamanda trombosit agregasyonunu, doku oksidasyonunu, doku inflamasyonunu, trombojenik faktörlerin aktivasyonunu, hücre büyümesini, proliferasyon ve migrasyonunu azaltır ve proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin sunumunu baskılayıp fibrinolizi destekler. Bütün bu faktörler aterogenezi azaltır. Bu nedenle NO anti-aterojenik bir molekül olarak kabul edilir.⁸



Şekil 1. Sağlam endotelin yapısı



Şekil 2. Nitrik oksit sentezi

Nitrik oksit salınımına, vasküler gerilme stresi dışında yol açan diğer nedenler ise; nörotransmitterler (asetilkolin ve noradrenalin), trombositlerden salınan maddeler (serotonin, ATP), koagulasyon sonrasında oluşan maddeler (trombin), damar duvarındaki otokoidler (histamin, bradikinin ve endotelin) gibi kimyasal ve arter duvarında kan akımının oluşturduğu pulsatil stres gibi fiziksel nedenler olarak sayılabilir.

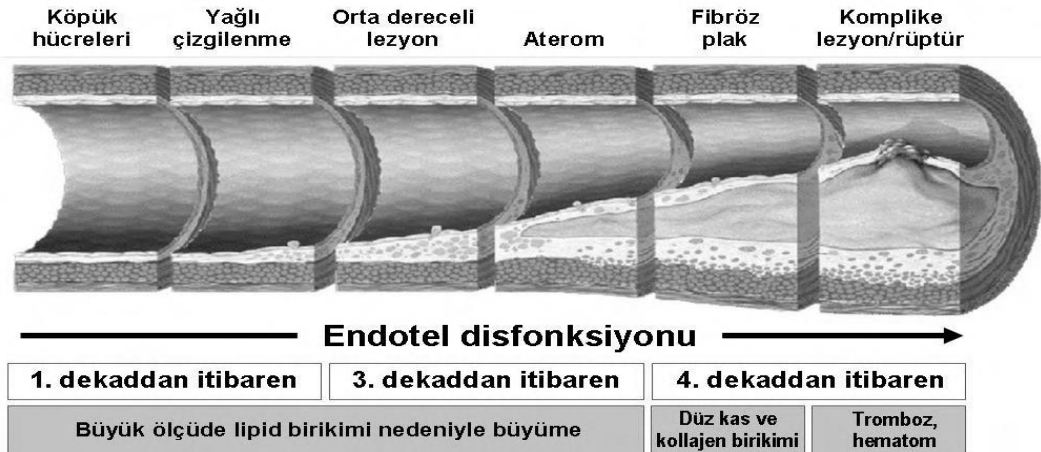
Nitrik oksit gibi birçok molekül endotel aracılığı ile dolaşıma salgılanır ve çeşitli metabolik, fizyolojik etkinliklerde bulunurlar. Tüm bu endotelden salgılanan aracı moleküller ve işlevleri aşağıda belirtilmiştir.

- a- Antiplatelet: prostasiklin, NO, ecto ADPase
- b- Antikoagülan: heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin
- c- Profibrinolitik: tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz
- d- Antifibrinolitik: PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)
- e- Vasküler tonusun düzenlenmesi: prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör), ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim), endotelin
- f- Düz kas hücre büyümesinin kontrolü: heparin benzeri moleküller, NO, TGF α (transforme edici büyüme faktörü α), platelet kökenli büyüme faktörü
- g- Selektif geçirgen bariyer özelliği: endositik reseptörler, hücre yüzeyi glikokaliksi
 - 1- İnflamasyon ve hücre adezyonu: selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL-8 (interlökin-8).

2.1.3. Aterogenez ve Endotel İşlev Bozukluğu

Endotelial yaralanma, hafif hücre sel zedelenme olarak bilinir ve aterogenezi başlatan temel olaydır.⁹ Kolesterol düzeyi normal olan hayvanlarda bile endotel işlev bozukluğunun aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olabildiği saptanmıştır.¹⁰ Hipertansiyonun endotel bütünlüğünü bozduğu deneysel olarak gösterilmiştir.¹¹ Homosisteineminin oksidatif stres aracılığı ile endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya ve endotel hücre zedelenmesine neden olarak prematür ateroskleroza ve damar içi tromboza yol açtığı saptanmıştır.¹²

Tüm bunlar dışında en sık dislipidemi tarafından indüklenen endotelial işlev bozukluğu aterosklerozun başlangıç adımı olarak kabul edilir (Şekil 3).¹³ Normal veya kritik lezyonu olmayan koronerleri bulunan hastalar eğer ailede koroner arter hastalığı öyküsü var ise, bunlarda bozulmuş koroner kan akımı ve mikrodolaşımda koroner endotelial işlev bozukluğu saptanmaktadır.¹⁴ Aile öyküsü, diğer iyi tanımlanmış risk faktörlerinden bağımsızdır, bununla birlikte pozitif aile öyküsü varlığı hiperkolesterolemi ve yaşla ilgili endotelial işlev bozukluğu arttırmakta, genetik ve çevresel risklerin aditif etkisine neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı olan genç hastalarda yapılan bir çalışmada endotelial işlev bozukluğu aynı zamanda periferik arterlerde de saptanmış olup endotelial işlev bozukluğun sadece aterosklerotik damarla sınırlı olmadığı gösterilmektedir.¹⁵



Şekil 3. Aterogenez, Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır (Circulation 1995;92:1355-1374).

2.1.4. Koroner Arter Hastalığı ve Endotel İşlev Bozukluğu

Koroner arter hastalığı (KAH) halen dünyamızda en sık ölüm ve hastane yatışına neden olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Endotel işlev bozukluğu ile KAH birlikteliği bu hastalığın seyrini etkilemektedir. Hafif derecede KAH' ı olan ve ciddi endotel işlev bozukluğu olanlar, olmayanlara göre daha sık kardiyovasküler olay yaşamaktadırlar¹⁶ ve bu hastaların uzun dönemde prognozları daha kötü olmaktadır.¹⁷

Buna ek olarak önceden normal koroner anjiyografisi olan bireylerde endotel işlev bozukluğunun olması, tamamen normal olan bireylere göre daha sık koroner olay geçirmelerine neden olmaktadır.¹⁸ Artmış damarsal enflamasyon ve bozulmuş endotel fonksiyonlarının göstergesi olan C-reaktif protein düzeyi ile koroner olay arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.¹⁹ Tüm bunlar ışığında, zeminde KAH olan hastaların endotel fonksiyonlarındaki iyileşme ileride yaşanacak olay sıklığını azaltmakta ve mortaliteyi düzeltmektedir. Düzenli yapılan aerobik egzersiz ve diyet, endotel fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte koroner olayların sıklığını azaltmaktadır.^{20,21,22}

2.1.5. Endotel İşlev Bozukluğunun Nedenleri

Endotel tabakası, endotel kaynaklı damar gevşetici ve endotel kaynaklı damar büzücü maddeler arasındaki dengeyi sağlar ve bu dengenin bozulması endotel işlev bozukluğu olarak kabul edilir.³ Endotel işlev bozukluğu genellikle endotel bağımlı vasküler tonus ve vazodilatör yanıtta bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen, trombosit ve lökosit işlevi, permeabiliteyi düzenleyici maddeler ile endotel arasındaki ilişkideki anormallikler ve normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar.²³ Aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu iyi bilinmektedir ve aterosklerozun erken dönemi gibi geç döneminde de lezyon bölgesindeki fizyopatolojik olaylarda rol oynamaktadır.^{9,23}

2.1.5.1. Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini artırır ve endotelin reaktivitesini artırır.²⁴ Yüksek düzeyde kolesterol serbest oksijen radikallerinin miktarını artırarak NO inaktivasyonuna yol açar.²⁵ Okside LDL, L-arginin hücre içi alımını bozarak NO sentezini azaltabilir.²⁶ Böylece endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya neden olur.²⁷ Kolesterolün indüklediği endotel işlev bozukluğunun sadece LDL konsantrasyonuna bağlı olmayıp, esas olarak LDL oksidasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır.²⁸ Serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin kan düzeylerinin akut yükselişi (post prandiyal durumda olduğu gibi) uzun saatler boyunca vazodilatatör yanıtı baskılayabilmektedir.²⁹

2.1.5.2. Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliği olan kişilerde endotel işlev bozukluğu olduğu ve bunun hipertansiyonun nedeni değil, sonucu olduğu düşünülmektedir.³⁰ Bu durumun altında yatan sebepler arasında NO'nin artmış üretimi ile birlikte superoksit anyonları üretimine bağlı NO biyoaktivitesinin azalması sayılabilir.³¹ Yine artmış anjiyotensin II ve azalmış bradikinin seviyeleri hem NO üretimini, hem de aktivitesini baskılar.²³ Artmış oksidatif stresin hipertansiyonda endotel işlev bozukluğu için tamamlayıcı bir rol oynadığı, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın aktivasyonu, artmış süperoksit üretimi ve nitrik oksit inaktivasyonuna neden olan başlıca mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Buna rağmen NADPH oksidaz bağımlı süperoksit üretimi, sadece doğrudan endotel hücrelerinde nitrik oksit varlığını azaltmakla kalmaz, endotelde NOS kofaktör tetrahidrobiopterinin oksidasyonunun artmasına³² ve ksantin oksidazın aktivasyonuna da yol açabilir.³³ Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde endojen NOS inhibitörü asimetrik dimetiltarjinin endotel fonksiyonu için olan ters etkisi ile endotelde nitrik oksit varlığını bozan başka bir mekanizma gösterilmiştir. Daha önce yapılan hayvan deneylerinde 8 haftalık hipertansiyon sonrası, koroner mikrodolaşımın endotel hücrelerinde indirgeyici bir enzim olan ve nitrik oksit üretimi için endoteldeki NOS' a L-arginin sağlanmasını sınırlayan arjinaz aktivitesinin artmış olduğunu göstermiştir.³⁴ Oksidan stres artışının da endotel işlev bozukluğu ve vasküler enflamasyona yol açarak hipertansiyonda miyokardın mikrovasküler yeniden biçimlenmesine (remodelling) katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.³⁵ Ayrıca, hipertansiflerde yapılan yeni bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansif hastaların endotel öncül hücrelerinde hızlanmış yaşlanma ve azalmış telomeraz enzim aktivitesi olduğu gösterilmiştir.³⁶

2.1.5.3. Diyabetes Mellitus

Hiperglisemi ile proteinler ve fosfolipidler glikolizasyona uğrayarak hücre içi oksidatif stres artmaktadır.³⁷ Diyabetli hastalardaki endotel işlev bozukluğunun ana mekanizması dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır.³⁸ Glikozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu artırır ve sonuçta endotel işlev bozukluğuna yol açar.³⁹

2.1.5.4. Sigara

Sigara içiminin endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu ve KAH ilerlemesini hızlandırdığı iyi bilinmektedir. Sigaranın endotel işlev bozukluğu oluşturmadaki en önemli etkileri oksijen kaynaklı serbest radikaller aracılığı ile olmaktadır. Sigara dumanı NO, NO₂, peroksinitrit, fenoller, epoksitler ve nitrozaminler gibi prooksidanlar içermektedir. Sigara dumanındaki O₂ radikali damar endoteline ulaşabilir ve NO ile etkileşip NO vazoaktif seviyelerini azaltabilir. Ayrıca LDL ve lipoprotein(a)'nın okside olmasına neden olarak vazodilatasyonu bozabilir.⁴⁰

2.1.5.5. İleri Yaş

Kardiyovasküler risk faktörlerinin olmadığı sağlıklı insanlarda erken yaşlarda bile endotel işlev bozukluğu tesbit edilmektedir. Endotel hücresinin doğal yaşam süresine bağlı olarak görev görmesi ve endotelin yaşlanması ve daha az fonksiyonel bir endotele dönüşmesi yaş ile ilgili endotel fonksiyonunun temel mekanizmasını açıklamaktadır.⁴¹ Diğer bir mekanizma da ileri yaş ile birlikte üretilen superoksit radikallerinin de dahil olduğu endotel kaynaklı damar büzücü faktörlerin üretiminde olan artıştır.⁴² Ayrıca NO sentez genlerinin ekspresyonunda da azalma olabileceği öne sürülmüştür.⁴³

2.1.5.6. İnsülin Direnci ve Diğer Nedenler

İnsulinin metabolik etkilerinin yanında sempatik sistem ve NO üzerine etkileri olmaktadır. İnsülin direncinin dolaşımdaki yağ hücresi kaynaklı sitokinlerin (IL-6, TNF- α) düzeyini etkilediği ayrıca insulinin L-arjininin hücre içine transportunu sağladığı ve NOS'ı aktive ettiği gösterilmiştir. İnsülin direnci ile NO sentezi ve biyoaktivitesinde oluşan değişiklikler sonucunda endotel işlev bozukluğu oluşmaktadır.³

Endotel işlev bozukluğuna neden olan diğer etkenler arasında obezite, artmış serum homosistein miktarı, menapoz, sedenter yaşam tarzı, fazla yağlı yiyecekler, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, artan C-reaktif protein düzeyleri sayılabilir.

2.2. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

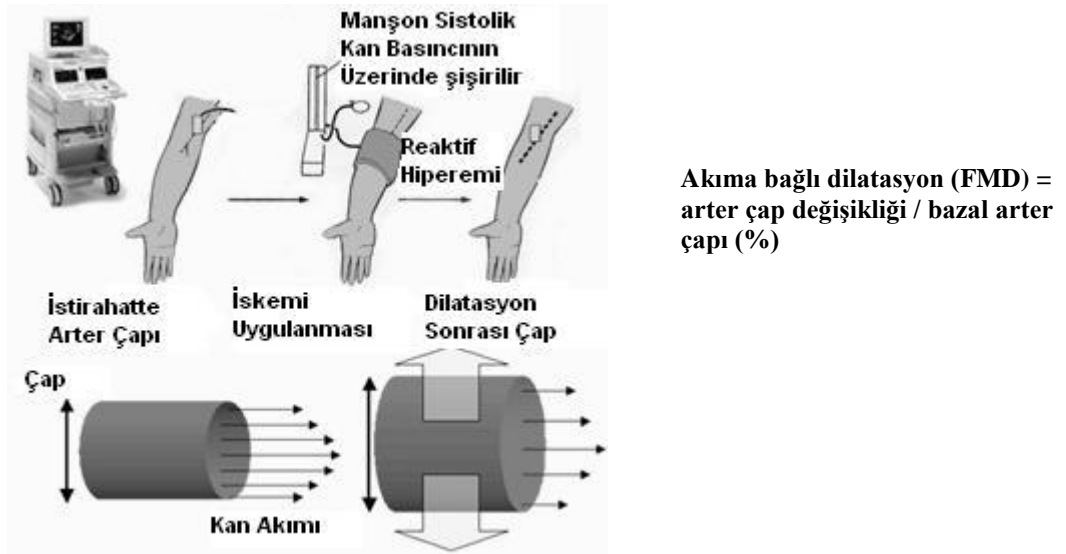
Endotel hemodinamik ve homeostatik işlevleri ile kardiyovasküler sistemin kontrolünde merkezi öneme sahip olan bir yapıdır. Endotel işlev bozukluğunun tespiti için endotelin tüm bu görevleri ile ilişkili belirteçler değerlendirilerek bilgi sağlanabilir. Endotel işlev bozukluğunun aterogenezin başlangıcında yer alması, endotel işlev bozukluğu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden kaynaklanan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür.⁴⁴ Örneğin NO düzeyinin, adhezyon moleküllerinin, aterojenik maddelerin, antifibrinolitiklerin, inflamasyon serum göstergelerinin ve idrarda atılan bazı ürünlerin tespiti ve ölçülmesi ile endotel işlev bozukluğu gösterilebilir. Ayrıca NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler kullanılabilir. Bu testler farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelial nitrik oksit salınımını dolaylı yoldan ölçerler. Testlerin bazıları invaziv niteliktedir ve bu testlerde ya doğrudan koroner arterler ya da ön kol arterleri kullanılmaktadır. Özellikle non-invaziv, kolaylıkla uygulanabilen, tekrarlanabilmesi ve güvenilirliği nedeniyle klinik araştırmalarda en sık kullanılan test, akıma göre uyarılabilen endotel bağımlı vazodilatasyondur (Flow Mediated Dilation, FMD) ve bu yöntem günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.^{45,46}

2.2.1. Akıma Bağlı Dilatasyon (FMD)

Kan akımı ile oluşturulan shear stres damarlarda vazodilatasyon yanıtına yol açmaktadır. Damar çapındaki artışa akıma bağlı vazodilatasyon (FMD) denmektedir. İlk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için kullanılmış bir yöntemdir.⁴⁷ Brakial arter yöntemi antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakial arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (>10 Mhz) ultrason kullanılarak uygulanır (Şekil 4). Brakial arter çapı başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde şişirilerek 5 dakika beklenir. Manşon transduserin aşağısına yerleştirilirse arterden daha iyi görüntü elde edilebilir.⁴⁸ Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra yapılır ve akıma bağlı dilatasyon (FMD) = arter çap değişikliği / bazal arter çapı (%) formülü ile

hesaplanır.⁴⁹ Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı (intima media tickness) ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür. Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır (46). Akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanılabilir.

Burada oluşturulan shear stres ile brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO 'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir.⁵⁰ Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de birlikteliği gösterilmektedir.⁵¹ Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Ancak yapıldığı ortamın sıcaklığı, yemekler, ilaçlar, sempatik uyarı, işlemden önceki fizik aktivite gibi faktörler ile etkilenmektedir. Bu faktörlerin ölçüm öncesi dışlanması gerçeği yansıtmaları için gereklidir.⁵²



Şekil 4. Brakial arter çapının istirahat ve işlem sonrası ultrasonografik yöntemle ölçülmesi

2.2.2. Endotel İşlevlerinin Dolaşımdaki Belirteçleri

2.2.2.1. Endotelin

Endotel işlev bozulmasının eşlik ettiği çeşitli durumlarda dolaşımdaki endotelin-1 düzeyleri yükselmektedir.⁵³ Okside LDL de endotelin-1 üretimi ve salınımını

arttırmaktadır. İnvazif koroner testlerle endotelial işlev bozukluğu saptanan grupta endotelin-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁵⁴ Endotelin-1'in aterosklerozun başlangıç ve gelişim safhasında da rolü bilinmekte, ayrıca sistemik hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyonda görülen vazokonstriksiyon, miyokart enfarktüsü ve Raynaud hastalığı gibi vazospazm durumlarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{55,56}

2.2.2.2. Asimetrik Dimetilarjinin

Bu molekül dokularda NOS endojen bir inhibitörü olarak saptanmıştır. Endotel bağımlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri yüksektir.⁵⁷ Hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA parçalayıcı enzim aktivitesinde azalma nedeni ile ADMA plazma seviyeleri yükselir.⁵⁸

2.2.2.3. Adezyon Molekülleri

Lökositler ve vasküler endotel hücreleri arasındaki ilişkileri düzenleyen adezyon molekülleri endotel işlev bozukluğu tanısı için kullanılabilir. Lökosit, üzerindeki integrin ligandlarını ve ICAM sentezini, endotel hücreleri ise VCAM-1 ekspresyonu gerçekleştirir. Bunlar öncelikle lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonunu daha sonra transendotelial migrasyonunu yapmalarını sağlarlar. Ateroskleroz gibi enflamatuvar bir olayda adhezyon moleküllerinde artış olur. Klinik çalışmalar en çok VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin üzerinde yapılmıştır.^{59,60} Oksidatif stres ile dolaşımda bulunan adhezyon molekülleri arasında korelasyon vardır ve dislipidemide yüksek ICAM-1, VCAM-1 ve E- selektin seviyeleri saptanmıştır.⁶¹

2.2.2.4. Hassas-CRP (hs-CRP)

Ateroskleroz gibi sistemik enflamatuvar bir olayda birçok kez hassas-CRP 'high-sensitive CRP' düzeylerinin yükseldiği, ayrıca bunun endotelial kaynaklı vazomotor yanıt ve akıma bağlı dilatasyon ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁶² Aynı ilişki koroner arter hastalarında koroner olayların öngörülmesinde de kullanılmıştır.⁶³ Bunun yanı sıra, yeni çalışmalar CRP' nin bir belirteç olmaktan öte endotelial işlev bozukluğu, endotelial nitrik oksit sentetazın (eNOS) mRNA stabilitesini bozarak

doğrudan katkıda bulunduğunu göstermektedir.⁶⁴ CRP aterosklerotik plakların seçici olarak LDL'yi bağlayarak kompleman sistemini aktive etmesine neden olmakta, bölgesel enflamasyonun artışı ile trombotik olayları tetiklemektedir. Bunun akut koroner sendromlarda aterotromboz patogenezinin katılarak iskemik hasarı büyüttüğü düşünülmektedir.⁶⁵

2.2.2.5. Homosistein

Homosistein, metiyoninin sisteine dönüşümünde ortaya çıkan bir ara aminoasittir. Homosistein değişik yollarla hücreler tarafından metabolize edilirken B kompleks vitaminler kofaktör ve substrat olarak kullanılır (folat, kobalamin-B12, piridoksin-B6). Normal plazma seviyesi 5-15 µmol/L arasındadır. Toplumda homosisteinin hafif düzeyde yükselmesi göreceli olarak sıktır ve tüm populasyonun %5-7' sinde saptanabilir.^{66,67} Orta düzeyde homosisteineminin aterosklerotik damar hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair artan kanıtlar toplanmaktadır. Plazma homosistein konsantrasyonu, homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin defektinde, vitamin gibi kofaktörlerin alım azlığı veya beslenme bozukluklarında, çeşitli kronik hastalıklar ve bazı ilaçların etkisi ile yükselebilir. Bunlar ileri yaş, erkek cinsiyet, menapoz, sedanter yaşam, sigara, kahve ve alkol alımı, folik asid, B6 ve B12 vitamin eksiklikleri, böbrek ve karaciğer yetmezliği, malignansiler, hipotiroidi, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar, metilentetrohidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminde C677T mutasyonu, Sistasyon β-sentaz eksikliği gibi genetik, kolestiramin, kolestipol, fenitoin, niasin, fibratlar, teofilin, östrojen kullanımı olarak sayılabilir.^{68,69,70}

Homosisteinin kendisinin aterojenik ve protrombotik özellikleri bilinmektedir. Homosistein aracılı damar hasarlanmasının histopatolojik görünümü intimal kalınlaşma, elastik lamina ayrışması, düz kas hipertrofisi, belirgin platelet toplanması ve platelet zengin trombus oluşumunu içerir.^{71,72} Damar hasarlanmasına neden olan mekanizmalar içerisinde intrinsik fibrinolitik aktivitede azalma ve endotelial fonksiyonlarda bozulma yer almaktadır. Homosisteinin indirgenmesi sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri oksidan strese artışa neden olarak doğrudan endotel hasarına yol açar.^{73,74} Ayrıca homosistein damar düz kas hücre proliferasyonuna, kollajen sentezine neden olur. Monositkemoatraktan protein (MCP-I) ve IL-8 ekspresyonundaki artış ise lökosit aktivitesinde ve bölgesel enflamasyonda artışa yol

açar. Faktör V, faktör VIIa, t-PA ve doku faktörüyle etkileşime girerek prokoagülan etki gösterir. Lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen radikallerin oluşumu ile NO salınımını azalır ve endotelial vazodilatatör cevap etkilenir. Yüksek homosistein düzeyleri akıma bağlı vazodilatasyonda bozulma ile ilişkili bulunmuştur.^{75,76,77} Daha önce yapılan klinik çalışmaların analizlerine bakıldığında homosistein düzeyindeki her 5 µmol artış iskemik kalp hastalığı için belirgin bir risk artışına neden olmaktadır. Ayrıca homosistein yüksekliği koroner arter hastalığı, diyabet ve akut koroner sendromu olan hastalarda mortalite için bağımsız bir öngörücüdür ve perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda restenoz gelişmesi riskini de artırdığı bilinmektedir.^{78,79,80} Koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik damar hastalığı olanlar ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada homosistein düzeyleri 12 µmol/lit ve üzerinde olan hastalar için her türlü aterosklerotik olay bakımından artmış risk saptanmıştır.⁸¹ Bazı diğer çalışmalar ışığında da benzer sonuçlar göz önüne alınarak, homosistein seviyesi 12 µmol üzerinde olup koroner arter hastalığı veya ciddi koroner risk faktörleri olması durumunda hastaların tedavi edilmesi gerektiği gündeme gelmiştir ve hastalarda hedef plazma homosistein düzeyinin 10 µmol/lit altına indirilmesi önerilmiştir.⁸² Hiperhomosisteinemi için plazma düzeyleri hafif (15-30 µmol/lit), orta (30-100 µmol/lit) ve ciddi (>100µmol/lit) olarak sınıflandırılmaktadır.⁸³

2.2.2.6. Mikroalbuminüri

İdrar ile normal düzeyde albüminin atılması 20 mg/gün düzeyini geçmez ve yaklaşık 15 mg/gün altında olmaktadır. Eğer bu günlük 30 mg ve üzerine çıkar ve 300 mg/gün düzeyinin altında ise mikroalbuminüriden söz edilir. İlk önceleri diyabetik nefropatinin başlangıç evresi olarak kabul edilen bu fenomen için, günümüzde diyabeti olmayanlarda da olabilen kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. İdrarda atılan albüminin devamlı olarak bu düzeyde olması tanı için şarttır. Ateş, kalp yetersizliği ve kısa süreli kötü şeker kontrolü geçici olarak mikroalbuminüriye neden olabilir. Sabah idrarı ile elde edilen spot mikroalbuminüri düzeyi, günlük idrar hacminden bağımsız olarak mikroalbuminüri düzeyini yansıtmaktadır.⁸⁴ Çeşitli klinik çalışmalarda farklı hasta gruplarında, böbrek hastalığı ile ilişkisi dışında, diyabeti veya hipertansiyonu olan ve olmayan tüm bireylerde mikroalbuminüri KAH ve erken kardiyovasküler ölüm için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır.⁸⁵⁻⁸⁸ Bunun

dışında genel populasyonu inceleyen PREVEND çalışmasında, 40.548 katılımcı toplam 2.6 yıl izlenmiş ve idrar albümin miktarının her ikiye katlanması için göreceli kardiyovasküler mortalite risk çarpanı 1.35 olarak hesaplanmıştı.⁸⁹ Hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise günlük mikroalbüminüri miktarının 7.2 mg düzeyini aşması ile risk çarpanı KAH gelişmesi için 2, kardiyovasküler ölüm için 1.9 olarak saptanmıştı.⁹⁰

Diyabetik olmayanlarda mikroalbüminürinin varlığı, böbreklerin damar fonksiyonları ve özellikle endotel işlevi için bize uyarı vermektedir. Birçok çalışma mikroalbüminürinin endotel işlev bozukluğu ile birlikteliğini göstermektedir. Yaşlı 'normal' bireylerde mikroalbüminürinin varlığı, vazodilatör yanıtta kaybolmaya eşlik etmektedir.⁹¹ Esansiyel hipertansiyonda endotel hasarının göstergelerinden olan plazmada saptanan yüksek von Willebrand faktör (vWF) düzeyi ile mikroalbüminüri düzeyleri arasında ilişki saptanmış, benzer şekilde yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, damarsal enflamasyonun bir göstergesi olan plazma CRP düzeyi ile mikroalbüminürinin birlikteliği gösterilmişti.^{92,93} Ayrıca diyabetik hastalarda da endotel işlev bozukluğu ile mikroalbüminüri arasındaki ilişki bilinmekte⁹⁴, koroner endotel işlev bozukluğu mikroalbüminürisi olan hastalarda daha çok meydana gelmektedir.⁹⁵

2.3. Endotel İşlev Bozukluğunun Tedavisi

Endotel işlevlerini yerine getirebilmesi için endotel bütünlüğü sağlanmalı ve kan akımı korunmalı, kişi risk faktörlerinden uzak olmalıdır. Endotel, genetik ve çevresel birçok etkenden dolayı fonksiyon kaybına uğrayabilir. Özellikle sigara gibi çevresel etkenlerde kaçınma, sağlıklı beslenme ve aerobik egzersiz endotel için koruyucu olarak kabul edilebilir. Endotel, kan hücreleri ile damar duvarı arasında bariyer oluşturması dışında, bir organ gibi görev yapmakta ve en önemli etkiyi ise NO aracılığı ile yaptığı görülmektedir. Bu nedenle tedavinin NO seviyesini artıran veya normale getiren tarzda olması gereklidir. Endotel işlev bozukluğunun tedavisinde ilaçlar ve ilaç dışı yöntemler kullanılmaktadır. Gelecekte endotel fonksiyonu düzeltmek için özgün ilaçların geliştirilmesi söz konusudur. Günümüzde tedavi olarak diyetler (özellikle Akdeniz tarzı), aerobik egzersiz, sigaranın kesilmesi, anti-oksidan kullanımı ve L-Arginin gibi maddelerin verilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca, endotel işlev bozukluğunu düzeltmek için kullanılan ilaçlar ise; lipid düşürücüler, anjiyotensin

dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri, N-asetilsistein (NAC) ve hormonlar analogları olarak sayılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Endotel İşlev Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

-Diyet	- Hormon Replasmanı (östrojen)
-Sigaranın kesilmesi	- Seçici östrojen reseptör analogları
-Egzersiz	(Tamoksifen, Raloksifen)
-Anti-oksidanlar	- Endotelin reseptör blokerleri
-L-Arginin	- Termal terapi
-Lipid Düşürücü ilaçlar	
-ADE inhibitörleri	
-Anjiyotensin Reseptör blokerleri	
-Kalsiyum Kanal Blokerleri	
-Beta Blokerler	
-NAC	

2.3.1 Diyet

Az yağlı ve kolesterol kısıtlı Akdeniz tarzı diyet ile LDL düzeyinin düşürülmesi sağlanmakta ve endotele bağlı vazodilatasyon artmaktadır.⁹⁶ Aşırı yağlı diyetle beslenenlerde erken ateroskleroz ve endotel işlev bozukluğu görüldüğü, diyetle kolesterol kısıtlaması veya diyetin içeriğinin Omega-3 yağ asitlerinden zengin hale getirilmesiyle bunun düzeldiği gösterilmiştir.⁹⁷ Bazı kaynaklarda çay, greylift suyu ve flavonoid bulunan kırmızı şarap gibi besinlerin endotele bağlı vazodilatasyonu artırdığı bilinmektedir. Homosisteini yüksek olanların endotel fonksiyonlarının bozulduğu, günlük folik asitten zengin diyet ve folat takviyesi ile hem homosisteinin azaldığı, hem de endotel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir.⁹⁸

2.3.2. Sigaranın Kesilmesi

Sigara, damarlardaki oksidatif stresin artmasında neden olarak doğrudan endotel düzeyinde NO biyoaktivitesini bozmakta ve endotel hasarına yol açmaktadır. Bu aterogenezin hızlanmasına sebep olmaktadır. Sigarayı kesenlerde oksidatif stresin azaldığı ve HDL düzeyindeki artış ile endotel bağımlı vazodilatasyonun düzeldiği düşünülmektedir.⁹⁹

2.3.3. Anti-oksidanlar

Kolesterol yüksekliği olan hastalarda, C vitamini ve folat ile endotel işlev bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir. C vitamini ve folat olasılıkla NO' in biyoaktivitesini artırarak etkili olmaktadır.⁹⁹ Ayrıca bazı çalışmalarda E vitamini ve beta-karotenin de endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Çay ve kırmızı şarapta bulunan flavonoidlerin kardiyovasküler olayları önleyebileceği ileri sürülmüştür.¹⁰⁰ Anti-oksidanlar, vitaminler ve flavonoidlerin, endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri bilinmekle birlikte, randomize çalışmalarda koroner arter hastalığını önlemede ve tedavide yararları gösterilememiştir.

2.3.4. L-Arginin

NO sentezinde rol alan bir maddedir. Koroner arter hastalarında ve hiperkolesterolemisi olanlarda damara verilmesiyle endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.¹⁰¹ Sigara içenlerde, ileri yaşta ve KAH olan hastalarda daha etkili bulunmuştur. KABG esnasında kalp koruyucu olarak kullanılabilir ve klinik çalışmalarla KAH üzerindeki etkileri halen değerlendirilmektedir.¹⁰²

2.3.5. Lipid Düşürücü İlaçlar

Kolesterol düşürülmesi ile koroner ölümler ve majör koroner olaylarda azalma olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalarda koroner olayları azaltan mekanizmalardan birinin endotel fonksiyonlarının düzelmesi olduğu düşünölmektedir. LDL azalması, eNOS aracılığı ile NO' in endotel aktivitesini artırarak bölgesel enflamasyonu önlemekte, CRP düzeylerini düşürerek etki etmektedir.¹⁰³ Statin tedavisi serbest oksijen radikallerini azaltarak endotel kaynaklı vazodilatasyonu düzeltmektedir.⁹⁸ Ayrıca Sendrom X tanısı almış hastalarda kısa süreli pravastatin tedavisi ile akıma bağlı dilatasyonun düzeldiği gösterilmiştir.¹⁰⁴ Bunun dışında statinler doğrudan trombosit adhezyonu ve aktivasyonunu inhibe ederler ve NAD(P)H oksidazın vasküler aktivasyonuna neden olarak bu etkileri yoluyla NO biyoyararlanımını artırırılar. Statinler monosit adhezyon ve kemotaksisini, metaloproteinaz sekresyonuna yol açan enflamatuvar sitokinlerin salınmalarını inhibe ederek etki gösterirler. Tüm bu pleiotrofik etkiler ile Heart

Protection Study (HPS) , PROSPER , ALLHAT-LLT , ASCOT-LLA, PROVE-IT gibi major çalışmalarda lipid düşüşünün ötesinde olan bu faydalar ispatlanmıştı.

Fibrat tedavisi ile diyabetli hastalarda açlık ve toklukta endotel aracılı vazodilatasyonun düzeldiği saptanmış ve fibratların da HDL' yi artırarak oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁵

2.3.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Damar düz kasını kasıcı etkisi olan anjiyotensin II (AII), NO ve prostasiklin aracılığı ile olan vazodilatör cevap ile birlikte vazomotor tonusu dengelemektedir. AII fazlaştığında serbest radikallerinde artış olmakta ve NO aktivitesini azalmaktadır. ADE inhibitörleri AII oluşumunu engelleyerek endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir.¹⁰⁶ TREND çalışmasında, koroner arter hastalarında kinapril kullanımı ile 6 ay içerisinde endotel fonksiyonlarını düzelttiği, diğer bazı çalışmalarda da lisinopril, zofenoprilin endotel aracılı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir.¹⁰⁷

2.3.7. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ADE inhibitörleri ile benzer şekilde etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Anjiyotensin II' nin endotel işlev bozukluğu ve damar yeniden biçimlenmesinde (remodelling) anahtar bir mediyatör olarak görev alması, ARB tedavisi ile vasküler anormalliklerin düzeltilmesini gündeme getirmiştir. Hafif derecede hipertansiyonu olan bireylerde küçük çaplı damar yapısı ve fonksiyonu üzerinde losartan ile bir beta blokör olan atenololün etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, 1 yıllık tedavi sonunda elde edilen cilt altı biyopsi örneklerinde direnç damarlarında endotel fonksiyonu ve morfolojisi çalışılmıştır.¹⁰⁸ Başlangıç değerlerine göre losartan ile tedavi edilen hastalarda asetil koline karşı verilen maksimal endotel kaynaklı vazodilatasyon yanıtında atenolol verilenlere göre anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Benzer şekilde, başka bir çalışmada atenolol ile 1 yıl süresince tedavi edilen ve iyi kan basıncı kontrolü sağlanan hastalar 1 yıl boyunca irbesartan tedavisine yönlendirilmiştir.¹⁰⁹ Bu çalışma neticesinde, asetil koline karşı verilen maksimal endotel kökenli vazodilatasyon yanıtı irbesartan tedavisiyle anlamlı olarak düzelmiştir. Ayrıca, irbesartan ile metabolik sendromu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada endotel fonksiyonları ve enflamatuvar

belirteçlerde anlamlı düzelmeler elde edilmiştir.¹¹⁰ Kandesartan ile enflamasyon belirteçlerinin azaldığı, NO salınımının düzeldiği ve endotelin seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir.¹¹¹ Bunlara ek olarak kandesartan ve olmesartanın anti-oksidatif ve anti-enflamatuvar mekanizmalar üzerinden endotelyal öncül hücrelerin sayısını ve fonksiyonunu artırdığına dair yayınlar yapılmaktadır.¹¹²

2.3.8. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin, antioksidan etki ile endotel fonksiyonunu düzelttiği, koroner arterlerin asetilkoline olan vazokonstriktör cevabının nifedipin ile azaldığı gösterilmiştir.¹¹³

2.3.9. Hormon Replasman Tedavisi

İnsan endotel dokusunda östrojen reseptörleri gösterilmiş ve postmenopozal hiperlipidemisi olan kadınlarda, kolesterol seviyesinden bağımsız olarak endotel işlev bozukluğunu düzelttiği anlaşılmıştır.¹¹⁴

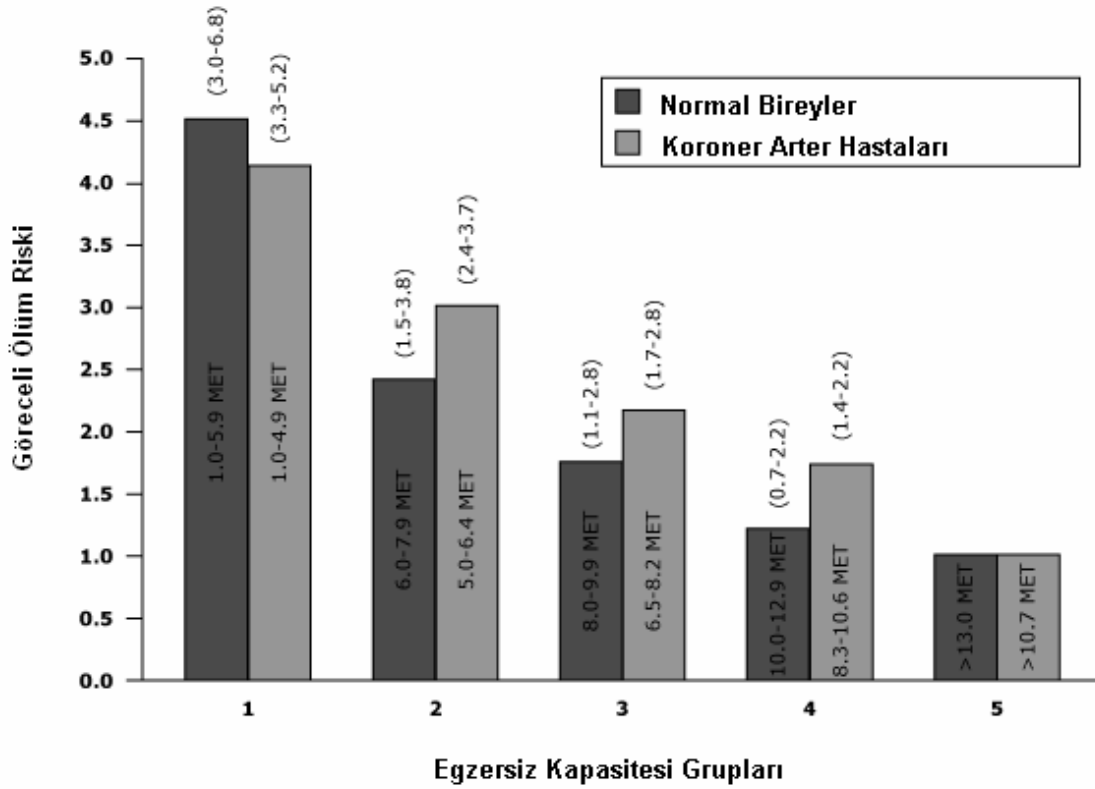
2.3.10. Aerobik Egzersiz

Düzenli yapılan aerobik egzersizin KAH' nı önleme ve tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Egzersizin koronerlerde kan akımı artışı ve NO biyoyararlanımında artma ile etkili olduğu ileri sürülmektedir. Deneysel modellerde, kan akımının kronik artışı eNOS aktivitesinin up-regulasyonu yoluyla NO salınımını artırır. Bu bilgiler temelinde egzersiz ile düzenli kan akımı artışının NO salınımının düzelmesine yardımcı olacağı ve böylece damarlarda endotel fonksiyonunu düzeltebileceği düşünülmektedir. Egzersiz eğitimi kalp yetersizliği olan hastalarda da akıma bağlı vazodilatasyonu bu mekanizma üzerinden düzeltmektedir.¹¹⁵ Ayrıca egzersizin KAH riskini de azalttığı çeşitli araştırmalarla kanıtlanmıştır. Endotel işlev bozukluğu bulunan orta yaşlı sedanter erkeklerde yapılan bir çalışmada, düzenli aerobik egzersizin endotele bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği bulunmuştur.¹¹⁶

2.4. Aerobik Egzersiz

2.4.1 Aerobik Egzersiz Antrenmanı ve Koroner Arter Hastalığı

Epidemiyolojik çalışmalarda, fiziksel aktivite ile KAH insidansı ve mortalitesi arasında ters ilişki gösterilmiştir.^{117,118} Artan şiddette egzersiz ile koroner riskteki azalma ilişkisi saptanmış (Şekil 5).¹¹⁹ Koroner arter hastalığı olan erkeklerde, egzersiz kapasitesi treadmill testi ile ölçüldüğü zaman her 1 metabolik eşdeğer (METS) artışı ile sağ kalımın %12 olarak artış gösterdiği bulunmuştur.¹²⁰ Kardiyak rehabilitasyonun analiz edildiği, toplam 48 çalışmanın incelenerek yapılan bir meta-analizde, KAH olan kadın ve erkeklerde egzersiz ile kardiyak rehabilitasyonun tüm nedenlere bağlı ve kardiyak ölümü anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur.¹²¹ Bu olumlu etkilerinin nedenlerine bakacak olursak, aerobik egzersizin fiziksel iş kapasitesini artırdığı, istirahat ve submaksimal egzersizde kalp hızını yavaşlattığı, kan basıncını düşürdüğünü görmekteyiz. Ayrıca aerobik egzersiz, koroner arterlerin genişleyebilme kapasitelerini artmakta ve ileride bilinen koroner lezyonların gerilemesine veya ilerleme hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.^{122,123,124} Tüm bu kanıtlar ışığında KAH için birincil ve ikincil korumada aerobik egzersiz çok etkili olmaktadır. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) 2007 yılında yayınladığı raporda kardiyovasküler rehabilitasyon programının; haftada en az üç kez olacak şekilde egzersiz seansını içermesi gerektiği, kişiye göre egzersizin reçete edilerek hastanın başlangıçta eğitilerek kardiyak risk faktörleri ve psikososyal problemler için motivasyonunun sağlanması gerektiği vurgulanmaktadır.¹²⁵ Koroner arter hastalığı olan bir birey için egzersiz programının reçete edilmesinde, hastanın o zaman içerisindeki klinik durumu ve fiziksel aktivite seviyesi önemlidir. Egzersiz programının oluşturulması ve yönetiminde yardımcı olacak testler ile hastanın aerobik egzersiz kapasitesi ve KAH için prognozu belirlenmeli, değerlendirilen aerobik kapasite ile egzersizin reçete edilmesi sağlanmalıdır.¹²⁶



Şekil 5. En yüksek egzersiz kapasitesine (5. grup) doğru belirlenmiş alt gruplar, azalan ölüm riskinin gösterilmesi. Myers, J, Prakash, M, Froelicher ve ark.'dan uyarlanmıştır. (N Engl J Med 2002; 346(11):793).

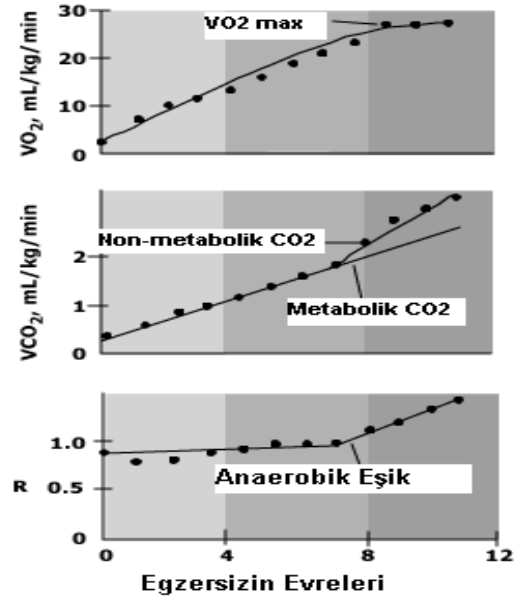
2.4.2. Aerobik Egzersiz Reçete Edilmesi ve Egzersiz Testi

Egzersiz reçetesi yapılacak olan aktivitenin tipini, sıklığını, süresini ve yoğunluğunu içerir. Egzersizin yoğunluğunun giderek artması ve bireyin gelişimine göre egzersizin ayarlanması gerekebilir.¹²⁷ Hastanın mevcut klinik durumu doğrultusunda, AHA' nın önerdiği şekilde risk sınıflaması yapılarak hastanın egzersiz sırasında nasıl ve ne kadar düzeyde gözlenmesi gerektiği belirlenmelidir.¹²⁸

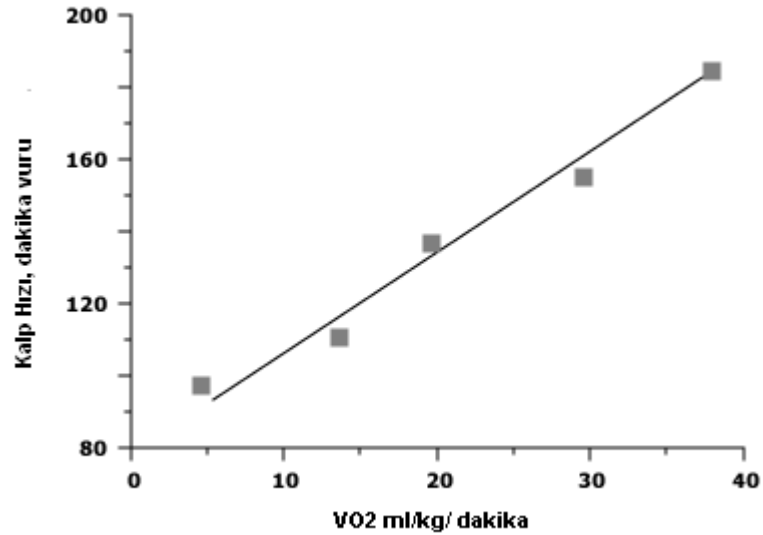
2.4.2.1. Egzersiz Testi ve Anaerobik Eşik

Egzersiz reçete edilmeden önce hastanın aerobik kapasitesinin ölçülmesi ve egzersiz yoğunluğunun saptanması için öncelikle egzersiz testinin uygulanması gerekmektedir. Maksimal egzersiz testi treadmill veya bisiklet gibi araçlar ile bireyin kendi fizyolojik limitini yani ulaşabileceği en yüksek kardiyak debi ve dokuların en üst

düzyeyde oksijen tüketimini (VO_2 max) belirler. Hastaya uygulanan iş yükü daha da yükseltirse dahi artık ulaşılan oksijen tüketimi başka artış göstermeyecektir; bu yaş ile öngörülebilien maksimum kalp hızına denk gelmektedir. Kardiyovasküler sistemin egzersiz sırasında iskelet kaslarına ulaştırabileceği ve kasların ise kandan alabileceği en yüksek miktarda oksijen düzeyi zirve egzersiz kapasitesini belirler.¹²⁹ Egzersiz toleransı böylelikle, akciğerlerdeki gaz değişimi, kalp performansı ve iskelet kası metabolizması ile ilişkili olmaktadır. Egzersiz kapasitesi klinik olarak, oksijen alımı (O_2 Uptake), karbondioksit üretimi ve dakika ventilasyon belirlenerek ölçülebilir.¹³⁰ Tüm bu parametrelerin egzersiz testi sırasında gaz analiz cihazları ile anında miktarları belirlenmekte, her nefes için O_2 ve CO_2 konsantrasyonları bulunabilmektedir.^{131,132} Test sırasında bir andan sonra en yüksek oksijen alımına ulaşılmakta (VO_2 max plato değere erişir) ve iş yükünün artışı ile ek yükselme elde edilememektedir (Şekil 6). Maksimum oksijen alımı kalp hızı, kardiyak debi ve iskelet kan akımı ile güçlü bir doğrusal ilişki (korelasyon) ilişkisi göstermektedir (Şekil 7).¹³³ Egzersiz kapasitesinin belirlenmesinde kullanılabiliecek bir başka ölçütte anaerobik eşiktir (AE). Egzersiz sırasında dakika ventilasyon ile CO_2 miktarında VO_2 göre orantısız bir artış olduğu bu ayrışım noktası anaerobik eşiktir ve yaklaşık olarak VO_2 max cevabının %60-70' ine ulaşınca elde edilir (Şekil 6). İskelet kaslarının ürettiği laktik asit AE için belirleyici olmaktadır ve ayrıca AE egzersiz kapasitesindeki kısıtlamanın kardiyak veya non-kardiyak (pulmoner, muskuloskeletal) olduğunu belirlemede kullanılabilir. Birey AE düzeyinde yorgunluk hissediyor ise kalp dışı problemi olduğu söylenebilir, ancak hastada AE öngörülen VO_2 max değerinin %40 düzeyinde gerçekleşiyor ise bu fonksiyonel kısıtlama için kardiyak nedenler düşünölmelidir.¹³⁴



Şekil 6. Normal bir bireyde treadmill egzersizi ile oksijen alımı (VO₂), karbondioksit üretimi (VCO₂) ve solunumsal gaz değişim oranında (R) olan değişimler. Maksimal oksijen alımı (VO₂ max), anaerobik eşiğin başlangıcı ve sonrasında oksijen alımının platoya ulaşması gösterilmiştir. Karbondioksitin oksidatif metabolizma (metabolik CO₂) ve AE ulaşıldıktan sonra laktik asitten oluşumu (non-metabolik CO₂). Physiologic Principles and Clinical Applications, Weber, Janicki (Eds), 1986, Saunders, Philadelphia, pp. 151-167.



Şekil 7. Egzersiz sırasında kalp hızı ile oksijen alımı arasındaki ilişki. Bir metabolik eşdeğer MET 3.5 ml O₂ alımı kg/dak. olarak kabul edildiğinde, sağlıklı orta yaşlı bir erkek için 10 METs (VO₂ 35 ml/kg/dak.) düzeyine ulaşıldığında kalp hızı yaklaşık 175/dak. kadar olmaktadır. Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB. Ve ark. Uyarlanmıştır. (Circulation 1989; 80: 769)

2.4.2.2. Egzersiz İçeriği ve Süresi

Egzersiz biçimi öncelikle büyük kas grupları ile yapılan ve aerobik aktivite içeren, yürüyüş, bisiklet, koşu, kürek çekme gibi olmalıdır. Hastanın yapabileceği gibi basit ve eğlenceli bir aktivite seçilmelidir. Sıklığı fonksiyonel kapasitenin artış gösterdiği şekilde haftada 3-5 kez olmalıdır.^{135,136} Kısa süre (yaklaşık 5 dakika) ısınma evresi ardına 15-20 dakikalık devamlı aerobik aktiviteler tercihen toplam 45 dakikaya ulaşmalı. Egzersiz sonrası soğuma evresi 5-10 dakika sürmeli ve azalan venöz dönüş ve artmış kalp hızı nedeni ile hipotansiyon ve miyokart iskemisi açısından dikkatli olunmalıdır.¹³⁷ Yapılacak olan egzersizin yoğunluğu fonksiyonel kapasitenin (VO_2 max) %40-85 düzeyinde ve yaklaşık en yüksek kalp hızının %55-90' ı olacak şekilde ayarlanabilir. Egzersiz yoğunluğu, bireysel olarak saptanan fonksiyonel kapasiteye göre belirlenen maksimum kalp hızının (HR max) %60' ı altında ise hafif, %60-79 ise orta, %80 ve üzeri ise ağır olarak belirtilmiştir. Endotel fonksiyonlarına en fazla etkisi olan egzersiz düzeyi orta şiddette aerobik aktivite ile olmaktadır.¹³⁸

2.4.3. Aerobik Egzersiz ve Endotel Fonksiyonları

Artmış fiziksel aktivitenin KAH gelişim riski ile ters orantılı olduğu bilinmekte ancak bunu tam olarak açıklayacak mekanizma saptanamamaktadır.¹³⁹ En çok üzerinde durulan yolak endotel fonksiyonlarıdır. Düzenli yapılan aerobik egzersiz damarlardaki duvar gerilim stresini (shear stres) artırmakta ve bu endotel hücrelerinde salgılanan eNOS için mRNA sentezinde artış gibi bir cevabı uyardığı bilinmektedir.¹⁴⁰ Sağlıklı bireylerde 12 haftalık düzenli orta şiddette aerobik egzersiz ile endotel fonksiyonları iyileşmekte, ayrıca metabolik sendromu veya asemptomatik koroner arter hastalığı olan bireylerde de düzenli orta şiddette aerobik egzersiz ile endotel işlev bozukluğu düzelmektedir.^{138,141} Daha önceden bilinen KAH olanlarda düzenli aerobik egzersiz antrenmanı ile sadece 4 haftada endotel fonksiyonlarında anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹²² Çalışmacılar büyük kas gruplarının (örneğin alt ekstremite kasları) katıldığı aerobik egzersiz antrenmanı ile oluşacak endotel fonksiyonlarındaki iyileşmenin sistemik olduğunu göstermişlerdir.^{142,143} Clarkson ve ark. normal endotel fonksiyonları olan sağlıklı bireylerde dahi 10 haftalık alt ekstremite aerobik egzersiz antrenmanı ile endotel aracılı vazodilatasyondaki artışın sadece çalışan ekstremite ile

sınırlı olmadığını, sistemik olduğunu gösterdiler.¹⁴⁴ Goto ve ark. tarafından yapılan egzersiz şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmada, 26 sağlıklı erkek; hafif (VO₂ max %25' i), orta (VO₂ max %50' si) ve yüksek (VO₂ max %75' i) yoğunluklu egzersiz gruplarından birine rastgele ayrıştırılarak 12 haftalık egzersiz programına alındılar. Sonuçta sadece orta yoğunlukta egzersiz yapan grupta brakial arterin asetilkolin ile uyarılabilen endotel aracılı vazodilatasyonunda artış saptandı.¹⁴⁵

2.4.4. Aerobik Egzersiz ve Doku Doppler Fonksiyonları

Özelleşmiş bir damar olarak kabul edilen kalp, endokardiyum tabakasını oluşturan kendi endotel sistemine sahiptir. Böylelikle endotel işlev bozukluğu yapan nedenlerin, kalp içinde bu fonksiyonların kaybına ve damarsal gevşemeye denk gelen diyastolik fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmekte, ayrıca aerobik egzersizin faydalı etkilerinin diyastolik fonksiyonları da düzeltebileceği düşünülmektedir.¹⁴⁶ Bunun yanında kardiyak miyositlerinde NO aracılığı ile aktif gevşemeye katkıda bulunabileceği ve miyokardiyumda saptanan NO' in kaynağının tam olarak endokardiyum veya miyokardiyumdan mı olduğu halen araştırılmaktadır. Koroner arter hastalığında diyastolik fonksiyonların egzersiz kapasitesi için belirleyici olduğu saptanmıştır.¹⁴⁷ Yapılan bir çalışmada 17 koroner arter hastası aerobik egzersiz programına alınmış ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁸

2.4.5. Aerobik Egzersizin Metabolik Etkileri

Dislipidemi tedavisinde uygun bir diyetle birlikte egzersiz önemlidir. Yemek sonrası kan yağlarının miktarı ve emilim süresi egzersiz ile azalır. Değişik yağ içerikli diyetin lipid düzeyleri üzerine olan olumsuz etkisini azalır ve özellikle yüksek riskli metabolik sendromu olan hastalar yaşam tarzı değişikliği ve aerobik egzersiz ile daha iyi bir prognoza sahip olabilmektedir.¹⁴⁹ Düzenli uzun süreli ve orta şiddette yapılan aerobik egzersizin total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), trigliserit gibi lipitleri azalttığı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) seviyesini ise arttırdığı belirtilmektedir.^{150,151}

Düzenli egzersiz programı ile açlık kan şekeri (AKŞ) değerinde anlamlı düşme olduğu ve insüline olan duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Ancak koroner arter hastalarında bireyselleştirilmiş egzersiz programının uygulanmasında orta şiddette aerobik egzersiz olmasına rağmen AKŞ değerinde anlamlı düşüşün vücut ağırlığındaki anlamlı azalma ile birlikte iken olduğu görülmüştür.¹⁵²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine 2006-2009 tarihlerinde koroner arter hastalığı tanısı ile takip amaçlı gelen ve daha önceden koroner yeniden kanlandırma (revaskülarizasyon) yapılmış veya yapılmamış, halen göğüs ağrısı tariflemeyen klinikleri stabil, ilaç tedavisini (ADE inhibitörü, aspirin, statin, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker) tam kullanan ve sedanter yaşayan 20 hasta (14 erkek, 6 kadın ve yaş ortalaması 56.1±4 yıl) alındı.

3.2. Hasta Dışlama Kriterleri

İleri kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği (serum kreatinin >2.0 mg/dl), karaciğer yetersizliği, hipotiroidi, hipertiroidi, solunum sistemi hastalığı (KOAİ, kronik bronşit, pulmoner emboli), primer pulmoner hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon tanıları olan, son 2 ay içerisinde akut koroner sendrom, konjenital kalp hastalığı ve ileri derecede kapak hastalığı (mitral darlığı, aort darlığı ve aort yetersizliği) ve ilaç tedavisi (ADE inhibitörü ve/veya statin) son 2 ay içerisinde değiştirilmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Öykü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı yakınmaları sorgulanıp, buna yönelik ek incelemeler yapıldı.

Klinik olarak aerobik egzersiz antrenmanı yapmaya engel olabilecek herhangi bir fiziksel engel olup olmadığı sorgulandı.

Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.4. Fizik Muayene

Hastaların genel görünüşleri incelenerek, deride solukluk, ekstremitelerde soğukluk gibi bulgulara bakıldı. Boyun ven dolgunluğu, hepatomegali, hepatojuguler reflü, asit, pretibiyal ödem gibi konjesyon bulgularına, dinlemekle akciğerde raller ve kardiyak üfürümler, üçüncü ve dördüncü kalp sesleri gibi kalple ilgili patolojik muayene bulgularına bakıldı. Alt ve üst ekstremitte nabız muayenesi yapıldı.

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg)/boy (m²) formülü ile hesaplandı. Civalı sfigmomanometre yardımıyla kan basınçları ölçüldü. Nabız sayıları bir dakika boyunca sayılarak kayıt edildi.

3.5. Brakiyal Arter Çap Ölçümleri ve Akıma Bağlı Dilatasyon

Hastaların vasküler endotel fonksiyonlarını değerlendirmek üzere akıma bağlı vazodilatasyon yöntemi kullanıldı. Görüntüleme işlemi Ç.Ü.T.F. Radyodiyagnostik Anabilim Dalı'nda, deneyimli bir radyolog tarafından, Acuson Aspen marka (Acuson United Medical Instruments, 2370 Qume Drives, Ste D, San Jose, CA, 95131 USA) renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile, 6-11 MHz'lik multifrekanslı, lineer transdüser kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların görüntüleme işlemi aynı radyolog tarafından kör olarak yapıldı. Hastalar 8 saat aç bırakılarak ve daha önceden kullandığı antihipertansif ilaçlara 48 saat ara verilerek işlem için hazırlandılar.⁴⁶ Görüntüleme öncesi hastaların oda ısısında yaklaşık 15 dakika dinlenmesi sağlandı. Brakiyal arter görüntüleri, B-mode görüntüleme kullanılarak antekübital fossanın hemen üzerinde, longitudinal planda elde edildi. Arterin bu bölümü büyütülerek önce bazal brakiyal arter çapı ölçüldü. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu ön kol proksimaline yerleştirildi ve manşon sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde şişirilerek brakiyal arterin 5 dakika süreyle akımı kesilmesi sağlandı. Manşon indirildikten sonra 60. saniye ve sonrası ardışık olarak üç kez brakial arter çapı ölçüldü. İskemi ile indüklenen hiperemi sırasında elde edilen en yüksek değer FMD oranını [(maksimum çap-bazal çap)/bazal çapx100] hesaplamada kullanıldı⁴⁶.

Tüm hastaların FMD ölçümleri 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı öncesinde ve sonrasında yapılarak elde edilen değerler karşılaştırıldı.

3.6. Laboratuvar İnceleme

Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekilerek, geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, ST segment ve T dalga değişiklikleri incelendi, QT, PR mesafeleri ölçüldü.

Telekardiyografileri çekilerek kalp boyutları, sınırları ve akciğer dokusu incelendi.

Tam kan sayımı Beckman marka coulter cihazı ile açlık kan glukozu enzimatik heksokinaz yöntemiyle, kreatinin, total kolesterol (T.KOL), HDL, LDL, trigliserid (TRG), SGOT, SGPT enzimatik kolorimetrik yöntemle; kan üre azotu kinetik test ile “Integra 400/700/800” marka cihazla çalışıldı. Homosistein, HPLC kromosistem analizi ile çalışıldı. Mikroalbuminüri düzeyi sabah spot ilk idrarda kolorimetrik yöntem ile 340 nm dalga boyunda değerlendirildi.

3.7. Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

M-mod ekokardiyografi: Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edildi. Bu yöntemle sol ventrikül (SV) sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum diyastol ve sistol sonu boyutları ölçüldü. Sol ventrikül kütlesi Penn formüllü kullanılarak hesaplandı $(1,04 \times [(SVd + IVSd + ADd)^3 - (SVd)^3] - 13,6)$.¹⁵⁴ Sol ventrikül kütesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölümü ile SV kütle indeksi (SVKİ) bulundu.

İki boyutlu ekokardiyografi: Her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri, perikardiyal patolojiler incelendi. Hastalarda SV duvar hareket kusuru olması halinde sistolik işlev iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ile belirlendi. Öncelikle apikal dört-boşluk görüntüleri elde edildi ve SV sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntü saptandı. Daha sonra

ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak SV ve sağ ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi: Apikal-dört boşluk görünümünde mitral kapak uçlarına örnek hacim konularak SV doluş örneği incelendi. Sol ventrikül diyastolik erken (SV-E) ve geç (SV-A) akım zirve hızları, bu iki dalganın oranları (SV-E/A) ile SV global diyastolik işlevleri değerlendirildi.

Doku Doppler ekokardiyografi: Hastaların doku Doppler incelemesi 3.5 mHz transdüser ile doku Doppler programında yapıldı. Duvar filtresi ve kazanç en düşük düzey, sıkıştırma ve istenmeyen görüntülerin yansımaya ayarı ise en yüksek düzeyde tutuldu. Nyquist limit 15-20 cm/s'ye getirilerek örnekleme hacim genişliği 2 mm² olarak ayarlandı. Örnekleme hacminin miyokart üzerinde olmasına dikkat edildi. Doku Doppler görüntüleri 100 m/s hızla kayıt edildi.

Ultrasonografik ışınlar lateral mitral anülüse paralel olarak alındı ve nabız dalgalı doku Doppler ile miyokart hareketlerini gösteren pozitif sistolik (S_m), negatif erken diyastolik (E_m) ve negatif geç diyastolik (A_m) dalgadan oluşan ekokardiyografik görüntü elde edildi. Sağ ventrikül serbest duvarı ve septal mitral anülüsün nabız dalgalı doku Doppler örneklemeleleri de elde edilerek egzersiz öncesi ve sonrası için tüm ölçümler iki kez yapıldı.

3.8. Maksimal Aerobik Kapasitenin Değerlendirilmesi

Maksimal aerobik kapasitenin ölçümü antrenman programına başlamadan önce ergospirometre (Quark b²- cosmed T-150 Koşu Bandı) kullanılarak gerçekleştirildi. Test sırasında 12 derivasyonlu gerçek zamanlı EKG ile hastalar izlendi. Her test öncesinde gaz analizi sırasında hesaplamalarda önemli olması nedeniyle ortamın atmosfer basıncı, nem oranı ve sıcaklığı ayrı ayrı kayıt edildi. Yine her test öncesinde gaz analizörü atmosfer havası %16 O₂-%5 CO₂ karışım gazı kullanılarak kalibre edildi. Ventilasyon hacmini ölçmede kullanılan türbün kalibrasyonu ise 3 litrelik Standard kalibrasyon şırıngası ile yapıldı.

Kardiyopulmoner egzersiz testinden 24-48 saat öncesinde beta-blokör ve vazodilatör ilaçlar kullanmamaları konusunda gerekli uyarılar yapıldı. Ergospirometrede yapılan kardiyopulmoner egzersiz testi protokolünde hız her bir

dakikada kademeli olarak arttırıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testi süresinin kabul edilebilirlik standartlarına göre 8-12 dakika arasında sonlandırılma zorunluluğunun bulunması nedeniyle, test protokolünde başlangıç hızı 3.0 km/saat olarak ve dakikada 0.5 km/saat artış olacak şekilde ayarlandı. Kişiyi testi istediği anda testi sonlandırabileceği ve sonlandırması için yapması gerekenler ayrıntıları ile anlatıldı. Test sırasında hastaların maksimal efor kapasitesine ulaşmalarını sağlayabilmek amacıyla sözel motivasyon sağlandı. Kardiyopulmoner egzersiz testi kişinin efor kapasitesinin azalmaya başlaması yanında standart test sonlandırma kriterleri esas alınarak maksimum kalp atım hızına ulaşması, dakika ventilasyon ile ekspire edilen CO₂ miktarı ile inspire edilen O₂ miktarını oranı (R) 1,05'ten büyük olması durumunda test sonlandırıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testi esnasında EKG, solunum ve gaz analizleri ile ilgili değişkenler her nefeste ölçülerek kayıt edildi. Yazılım tarafından monitörize edilen veriler test süresince sürekli olarak izlendi.

Kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında ergospirometrede ventilasyon hacmi, kalp atım sayısı, oksijen ve karbondioksit gazlarının parsiyel basınçları gibi değişkenler ölçüldü. Test sırasında elde edilen CO₂ ve O₂ parsiyel basınçlarının ölçülüyor olması dakikada kullanılan oksijen miktarı (VO₂-mL/dak ya da mL/dak/kg), üretilen karbondioksit miktarı (VCO₂-mL/dak yada mL/dak/kg) hesaplanabilmektedir. Birim zamanda çıkartılan CO₂ ile kullanılan O₂ oranı ise (R) egzersiz sırasında kullanılan metabolitler ile metabolik yol hakkında bilgi vermektedir. Böylelikle hastaların anaerobik eşikleri ve maksimal oksijen alımları (VO₂ max) saptandı ve kullanılan yazılım ile bu değerlere denk gelen kalp hızları devamlı olarak belirlendi.

Deney sırasında kalp atım hızları 12 derivasyonlu EKG ve Polar marka göğüs bandı yardımıyla telemetrik olarak ölçülerek kayıt edildi. Kalp atımı ölçümü için kullanılan göğüs bandı iletkenliğini arttırmak amacıyla duyarlı kısım ıslatılarak hastaların sternum altına gelecek şekilde yerleştirildi. Kalp atımının ölçümü test başlamadan önce ergospirometre ve Polar-S610-S810 HR monitör ile kontrol edilerek ölçümlerin güvenilirliği ve olası hataların önlenmesi sağlandı.

3.9. Antrenman Programı

Hastalara 4 hafta süreyle, haftada 4 gün, günde 1 saatlik kişisel antrenmanlar yaptırıldı. Her antrenman 15 dakika koşu, 5 dakika aktif dinlenmenin 3 kez

tekrarlandığı setlerden oluşturuldu. Antrenman periyodunun başlangıcında yaklaşık 10 dakikalık bir ısınma dönemi ve antrenmanın ana bölümünün sonunda da 5-10 dakikalık soğuma dönemi uygulandı ve her antrenmanda Polar kullanılarak kalp atım hızı devamlı kontrol edildi. Bu egzersizler esnasında hastaların kalp atım hızı maksimal kalp atım hızının yaklaşık %50-60'ı olmasına dikkat edildi. Antrenman laboratuvar koşullarında koşu bandı ile 0 derece eğimde yaptırıldı.

Egzersiz şiddeti, bireylerin kardiyopulmoner egzersiz testinde ulaşabildikleri maksimum oksijen alımının (VO2 max) %60'ı olacak şekilde bireylere özgü olarak programlandı. Hastaların yapacağı antrenman, orta şiddette aerobik egzersiz düzeyinde laboratuvar da yapılan test ile maksimum oksijen alımının (VO2 max) %60'ı ve kalp atım hızı arasında doğrusal ilişkinin gösterildiği ölçümler analiz edilerek ve kalp atım hızı referans alınarak ayarlandı. Hastaların performansındaki artış nedeniyle, egzersizdeki zorlanmayı sabit tutabilmek için koşu bandının hızı sürekli olarak ayarlandı. Antrenmanlarda Polar-610 ve S810 HR monitör ile kalp atım hızı takip edilerek 15 saniye aralıklarla kayıt edildi. Alınan kayıtlar hastalar için tutulan kişisel dosyalara her günün sonunda işlendi. Antrenmanlarda kullanılan koşu bantlarının kalibrasyonu düzenli aralıklarla kontrol edildi.

Antrenmanlar sırasında ilaç kullanımlarına herhangi bir şekilde müdahale edilmedi.

3.10. İstatistiksel Analizler

Tüm analizler SPSS 16.1 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile (ort \pm SS) belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Hastaların antrenman öncesi ve sonrası yapılan sürekli ölçümlerinin karşılaştırmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t testine, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testine başvuruldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ olması kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Kişisel Özellikleri

Aerobik egzersiz antrenman programına alınan koroner arter hastalarının kişisel özellikleri ve klinik bulguları aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2). Hastalarda egzersiz sonrası kan basınçları, nabız, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi bakımından anlamlı bir fark saptanamadı.

Tablo 2. Hastaların Kişisel Özellik Verileri ve Egzersiz Sonrası Durumları

Kişisel Özellikler	Egzersiz Başlarken <i>n</i> =20
Yaş (yıl)	56,1±4
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n, %)	6(30) / 14(70)
Tutulan Damar (1/2/3) (n, %)	6(30) / 9(45) / 5(25)
Hipertansiyon (var/yok) (n, %)	17 (85)
Diyabet (n, %)	15 (75)
Sigara (n, %)	12 (60)
Statin	16 (80)
Beta-blokör	18 (90)
ADE inhibitörü	18 (90)
Kalsiyum kanal antagonisti	3 (15)
Aile Öyküsü	10 (50)
Miyokart Enfarktüsü	8 (40)

Fizik Muayene Bulguları	Egzersiz Öncesi <i>n</i> =20	Egzersiz Sonrası <i>n</i> =20	p
Nabız (atım / dakika)	66,9±2	65,9±2	0,721
VKİ (kg/m ²)	28,9±0.5	29,1±0.5	0,105
Ağırlık (kg)	81,7±9	81,8±9	0,719
SKB (mmHg)	131±12	130±10	0,161
DKB (mmHg)	84±11	83±10	0,562

VKİ : Vücut kitle indeksi

SKB : Sistolik kan basıncı

KB : Kan basıncı

DKB : Diyastolik kan basıncı

ADE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

4.2. Aerobik Egzersiz Bulguları

Tüm hastaların aerobik egzersiz programı başlangıcındaki yürüme hızları ve mesafeleri ile 4 haftalık antrenman sonrası yürüme hızları ve mesafeleri arasında

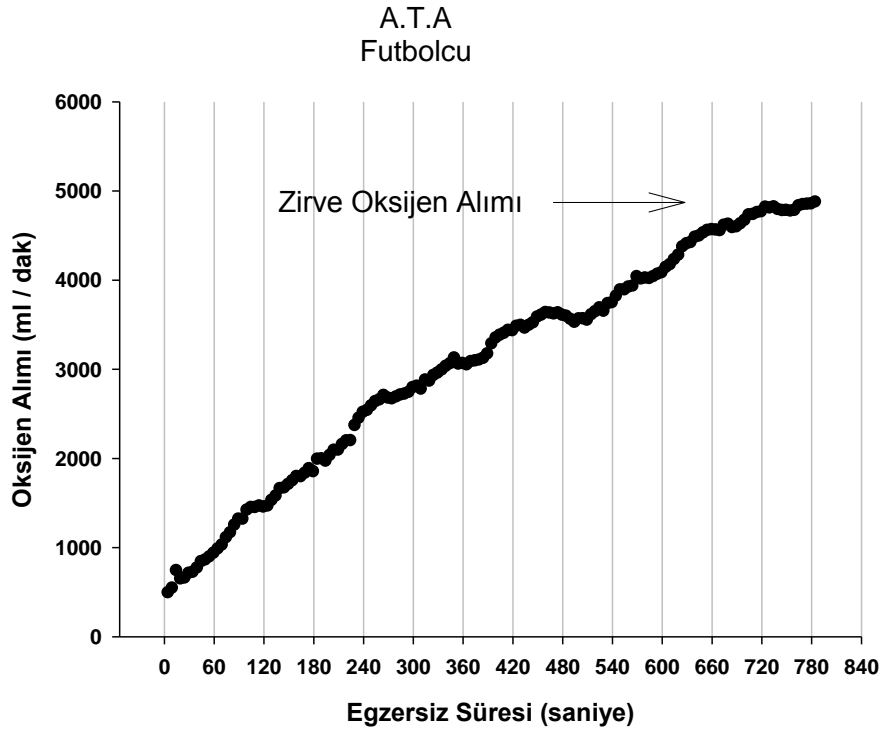
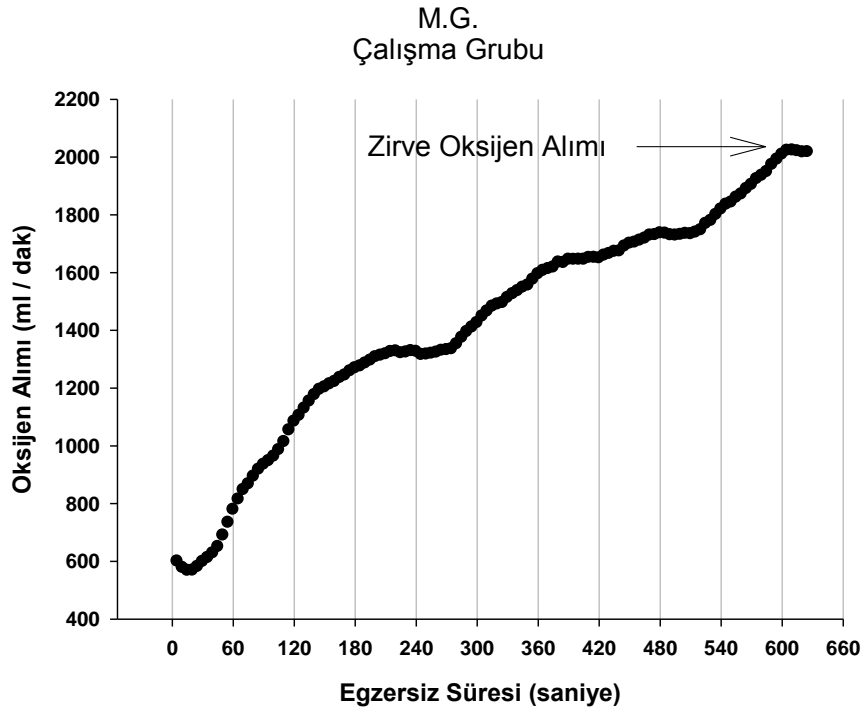
anlamli derecede artiş saptandı (Tablo 3,4). Örnek olarak 13 numaralı (M.G.) hastanın zirve oksijen alımı ve aynı yaş ve ağırlıkta olan bir sporcu ile karşılaştırılması gösterilmiştir (Şekil 8).

Tablo 3. Hastaların Bireysel Yürüyüş Hız ve Mesafeleri

Hasta No.	Başlangıç Hızı (km/saat)	Bitiriş Hızı (km/saat)	Başlangıç mesafe (metre)	Bitiriş mesafe (metre)
No. 1 (C.H)	5,9	6,8	4800	5080
No. 2 (M.A)	6,1	7,0	5000	5211
No. 3 (A.Ö)	4,7	5,4	3750	3920
No. 4 (H.D)	5,7	6,8	4250	5050
No. 5 (M.S)	5,3	6,5	4410	4910
No. 6 (C.Ç)	5,5	6,7	4220	5060
No. 7 (M.H)	5,0	6,5	3820	4860
No. 8 (D.K)	6,1	7,0	4740	5280
No. 9 (M.Ş)	5,5	5,7	4180	4200
No. 10 (Ş.Ş)	4,3	5,5	3320	4120
No. 11 (M.S)	4,7	5,4	3380	3930
No. 12 (C.Ü)	5,0	4,5	3600	3280
No. 13 (M.G)	4,5	6,0	3200	4220
No. 14 (G.T)	4,5	4,5	3450	3400
No. 15 (M.K)	4,1	5,0	3130	3690
No. 16 (Y.Ö)	4,1	5,0	3080	3610
No. 17 (M.K)	4,0	5,0	2830	3710
No. 18 (A.Ç)	3,7	4,0	2730	3010
No. 19 (M.A)	4,2	5,0	3120	3780
No. 20 (R.Y)	4,5	5,5	3290	3980

Tablo 4. Hastaların Ortalama Hız ve Mesafeleri

	Başlangıç	Bitiş	p
Yürüme Hızı (km/sa)	4,87 ± 0,74	5,69 ± 0,92	<0.001
Yürüme Mesafesi (m)	3715 ± 680	4215 ± 707	<0.001



Şekil 8. Hastaların zirve oksijen alımının (VO_2 max) saptanması için yapılan kardiyopulmoner egzersiz testinden örnek olarak alınan, M.G. isimli hastanın verileri. Bir sporcu ile karşılaştırıldığında sedanter bir koroner arter hastasının zirve oksijen alımı 2000-2200 ml/dakika düzeyinde kaldığı görülmektedir.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastalar aerobik egzersiz antrenmanı öncesi ve sonrası kan ve idrar tahlilleri ile değerlendirildiğinde, HDL kolesterol, homosistein ve mikroalbüminüri değerleri açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 5), (Şekil 9,10,11).

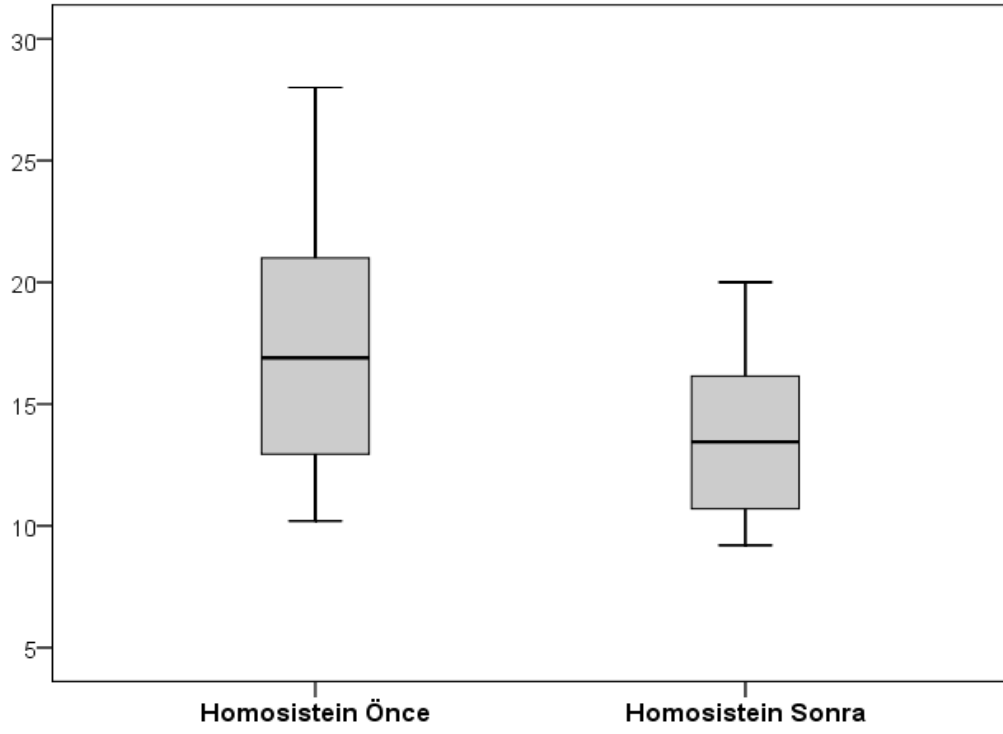
Tablo 5. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	Antrenman Öncesi n=20	Antrenman sonrası n=20	p
Akyuvar hücresi (uL)	7,5±1,2	7,4±1,4	0,851
Hemotokrit (%)	41,9±3,6	42±4,3	0,858
Trombosit (uL)	249,9±81	244±79	0,435
Glukoz (mg/dL)	107,5±24,5	105,3±22,7	0,455
BUN (mg/dL)	14,2±2,7	13,3±2,6	0,220
Kreatinin (mg/dL)	0,88±0,20	0,9±0,26	0,367
Sodyum (mmol/L)	142,6±3,5	142,8±3,7	0,909
Potasyum (mmol/L)	4,5±0,3	4,6±0,3	0,468
Total kolesterol (mg/dL)	168,9±39	170,5±32	0,839
LDL kolesterol (mg/dL)	91±33	95,5±22	0,494
HDL kolesterol (mg/dL)	41,1±7,5	44,6±9,6	0,001
Trigliserit (mg/dL)	177±60	155±60	0,104
Homosistein (µmol/L)	20,1±10	15,7±10,3	<0,001
Mikroalbüminüri (mg/L)	26,1±51,4	19,3±41,6	0,001

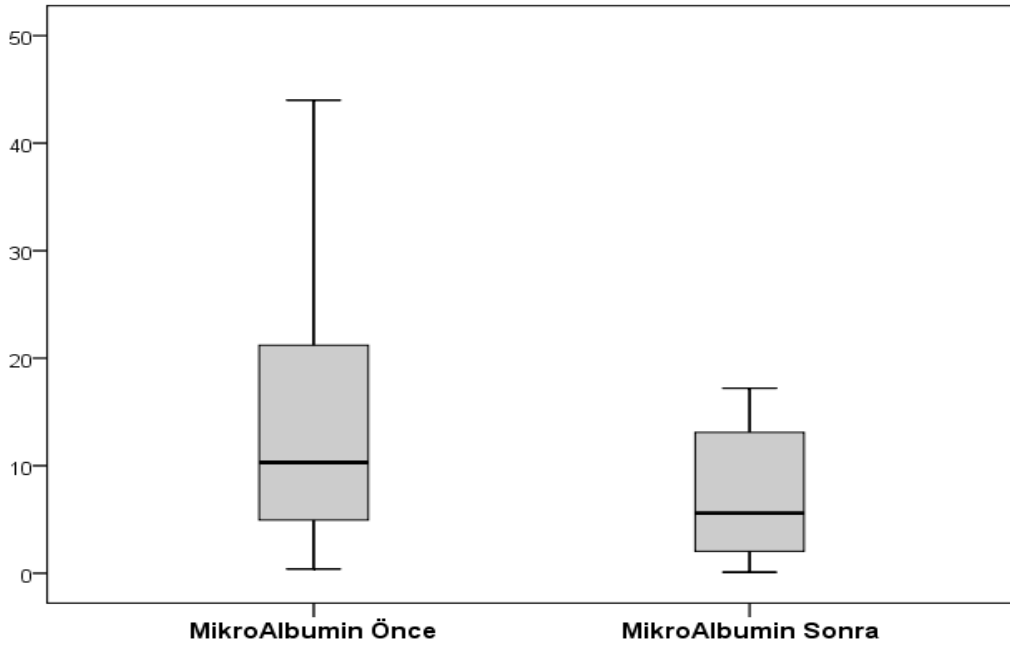
LDL : Düşük molekül ağırlıklı

BUN : Kan üre azotu

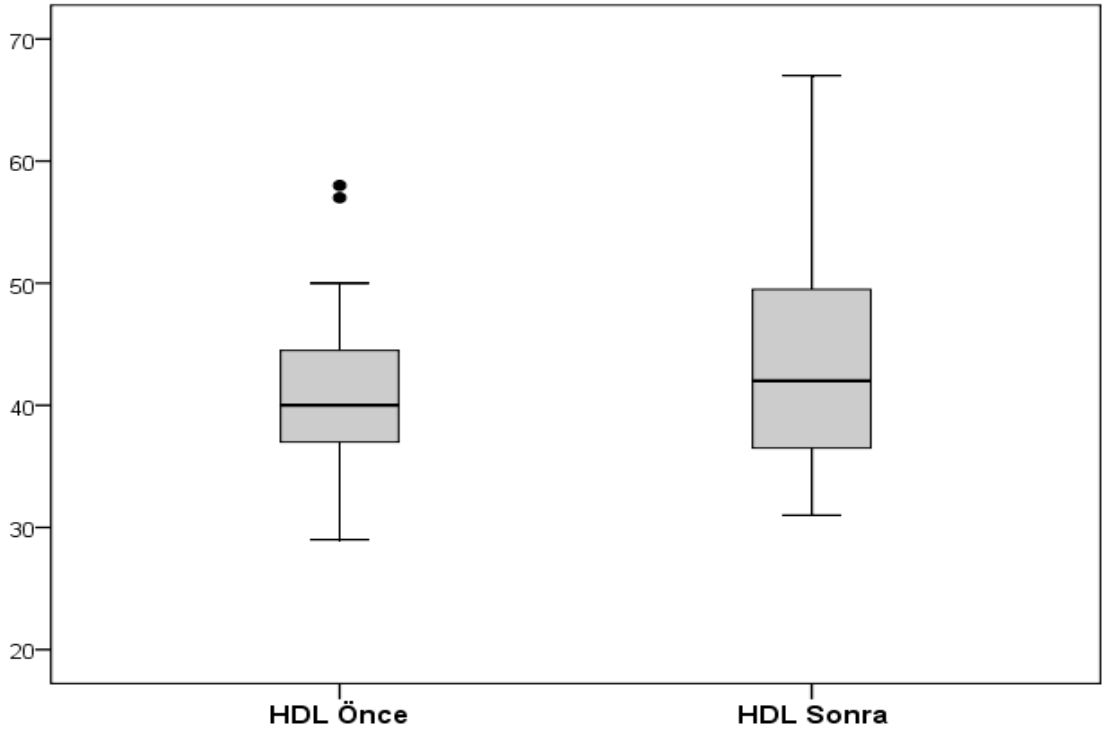
HDL : Yüksek molekül ağırlıklı



Şekil 9. Hastaların egzersiz öncesi plazma homosistein düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile plazma homosistein düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olmuştur ($p<0,001$).



Şekil 10. Hastaların egzersiz öncesi idrar mikroalbumin düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile mikroalbuminüri düzeylerinde anlamlı derecede düşüş olmuştur ($p=0,001$).



Şekil 11. Hastaların egzersiz öncesi plazma HDL düzeyleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık egzersiz ile plazma HDL düzeylerinde anlamlı derecede artış olmuştur (p=0,001).

4.4. Elektrokardiyografi Bulguları

Hastalar aerobik egzersiz antrenmanı öncesi ve sonrası elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirildiğinde PR, QT mesafeleri ve kalp hızları açısından anlamlı fark saptanamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası EKG Bulguları

EKG Bulguları	Antrenman Öncesi n=20	Antrenman sonrası n=20	p
PR mesafesi (saniye)	0,16±0,02	0,16±,015	0,661
QT mesafesi (saniye)	0,40±0,22	0,39±0,03	0,289
Hız (R-R /dakika)	67,9±12	66,9±8	0,719

4.5. Ekokardiyografi Bulguları

4.5.1. M-mod ve İki Boyutlu Ekokardiyografi Bulguları

Kalp boşlukları, SV kütle indeksi ve aort sistol sonu çaplarında antrenmandan sonra anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası M-mod ve İki Boyutlu Ekokardiyografi Bulguları

EKO Bulguları	Antrenman Öncesi n=20	Antrenman sonrası n=20	p
SVd boyutu (mm)	49,0±5,3	49,3±5,2	0,516
SVs boyutu (mm)	31,0±2,8	28,4±4,5	0,093
SVEF (%)	60,2±4,9	62,8±5,8	0,066
SAd boyutu (mm)	38,0±5,9	87,4±6,2	0,210
Aos boyutu (mm)	35,9±2,9	36,6±3,3	0,420
SVKİ (gr/m ²)	120±12	118±10	0,156
SagV diyastolik boyutu (mm)	26,2±5	27,6±6,7	0,203
Sağ atriyum boyutu (mm)	28±2,7	30±3,6	0,149

Aos : Aort sistol sonu

SVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SV : Sol ventrikül

SVs : Sol ventrikül sistol sonu

SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi

SAd : Sol atriyum diyastol sonu

SVd : Sol ventrikül diyastol sonu

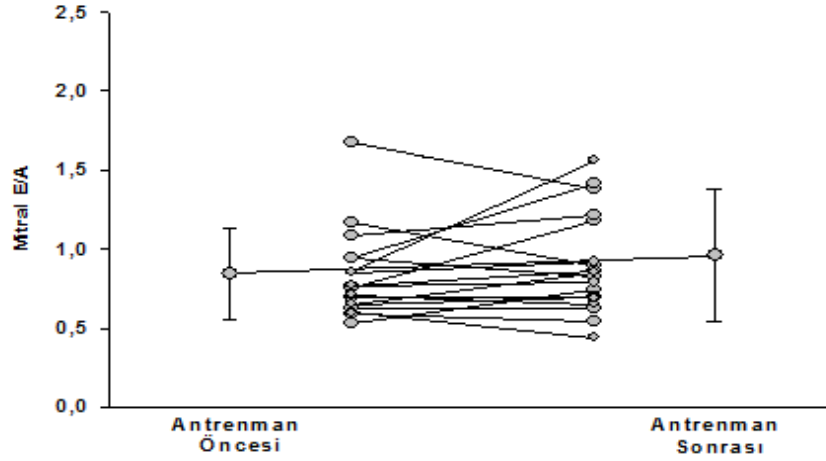
4.5.2. Nabız Dalgalı Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Sol ventrikül A dalgası, deselerasyon zamanı ve sağ ventrikül deselerasyon zamanında antrenman sonrası anlamlı değişiklik saptandı. Sol ventrikül E/A oranında ise istatistiksel anlama ulaşmayan artış eğilimi gözlemlendi (Tablo 8), (Şekil 12).

Tablo 8. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Nabız Dalgalı Doppler Ekokardiyografi Bulguları

EKO Bulguları	Antrenman Öncesi n=20	Antrenman sonrası n=20	p
SV-E (cm/s)	64,8±15,2	63,4±16,5	0,696
SV-A (cm/s)	80,1±16,1	71,9±15,5	0,001
SV-DT	210,3±39,3	184,8 ±38,8	0,024
SV-IVRT	95,6±17,2	96,0±20,8	0,941
SV-E/A	0,84±0,28	0,95±0,41	0,105
SağV-E (cm/s)	41,0±10,0	42,3±08,7	0,601
SağV-A (cm/s)	49,8±15,6	48,7±16,8	0,653
SağV-DT	218,7±37,8	197,4±32,9	0,036
SağV-E/A	0,85±0,35	0,94±0,26	0,344

SV : Sol ventrikül SağV : Sağ ventrikül
DT : Deselerasyon zamanı IVRT : İzovolümetrik gevşeme zamanının



Şekil 12. Hastaların egzersiz öncesi sol ventrikül E/A oranları egzersiz sonrası istatistiksel anlama ulaşmayan bir artış eğilimi göstermekteydi.

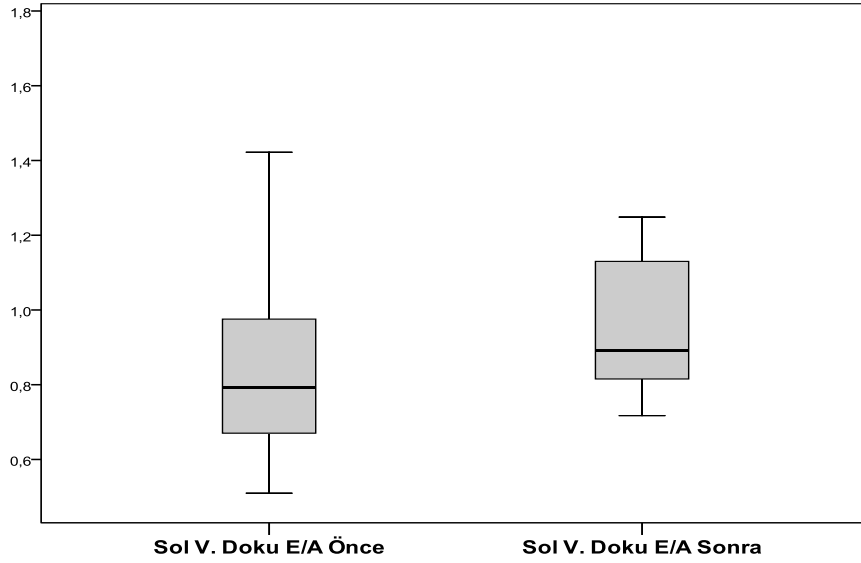
4.5.3. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Sol ventrikül Am dalgası ve sağ ventrikül Am dalgasının antrenman ile anlamlı olarak azaldığı saptandı bununla birlikte, sol ve sağ ventrikül Em/Am oranının ise anlamlı olarak arttığı gösterildi (Tablo 9), (Şekil 13,14).

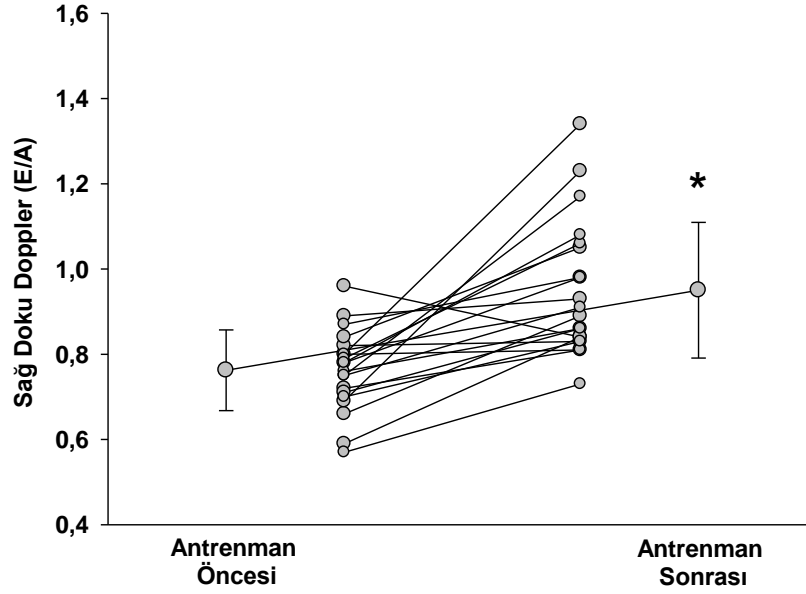
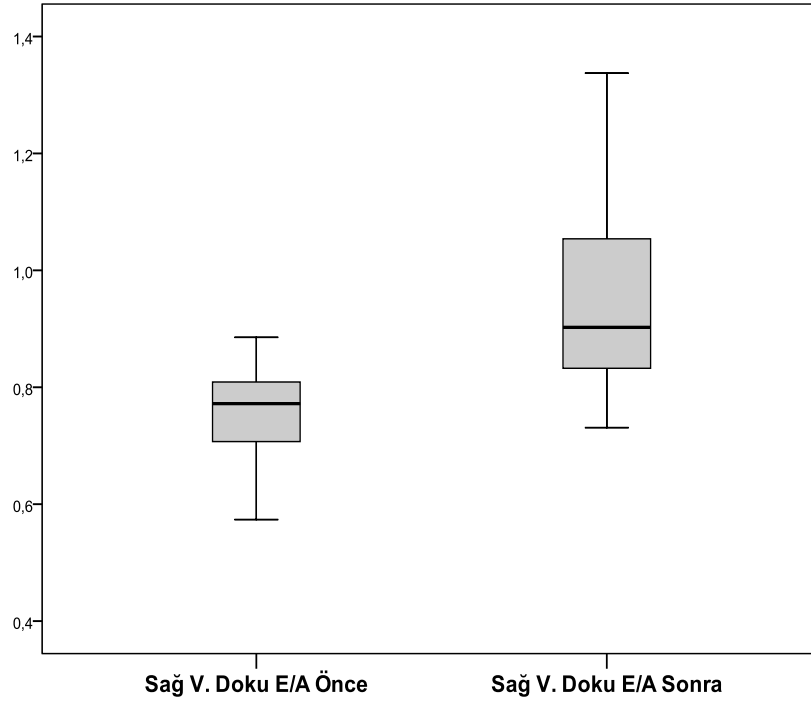
Tablo 9. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

EKO Bulguları	Antrenman Öncesi n=20	Antrenman sonrası n=20	p
SV-Sm (cm/s)	13,6±2,5	12,9±2	0,166
SV-Em (cm/s)	16,1±3,4	15,7±2,9	0,526
SV-Am (cm/s)	19,9±4,9	16,6±3,0	0,003
SV-Em/Am	0,85±0,27	0,96±0,22	0,028
SV E/E'	4,2±1,2	4,1±0,93	0,777
SağV-Sm (cm/s)	18,8±4,5	17,1±3,4	0,068
SağV-Em (cm/s)	16,0±2,9	17,4±2,8	0,106
SağV-Am (cm/s)	21,2±3,9	18,6±2,9	0,006
SağV-Em/Am	0,76±0,09	0,95±0,15	<0,001
SağV E/E'	2,5±0,6	2,4±3,9	0,429

SV : Sol ventrikül SağV : Sağ ventrikül



Şekil 13. Hastaların egzersiz öncesi sol ventrikül mitral anülüsten alınan doku Doppler rneklemelelerinde Em/Am oranı egzersiz sonrası için anlamlı derecede artış gösterdi. (p=0,028).



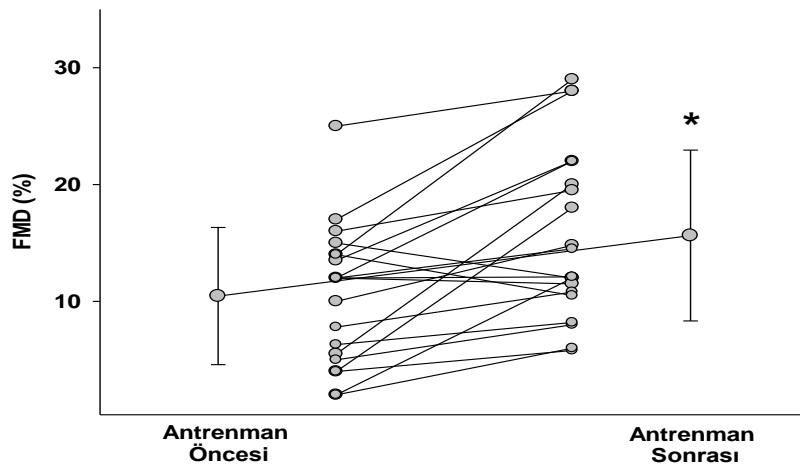
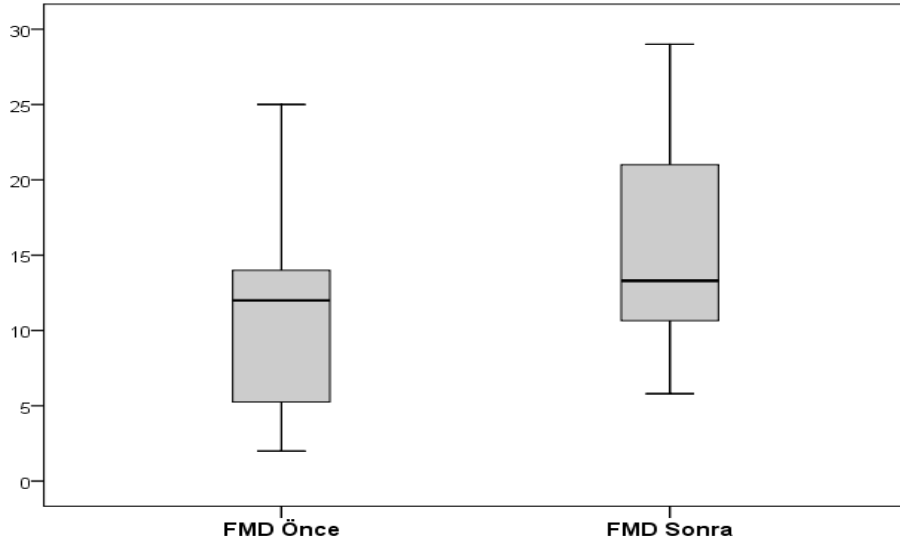
Şekil 14. Hastaların egzersiz öncesi sağ ventrikül serbest duvarından alınan doku Doppler örneklemelerinde Em/Am oranı egzersiz sonrası için anlamlı derecede artış gösterdi. ($p < 0,001$).

4.6. Akıma Bağlı Dilatasyon Bulguları

Hastaların antrenman sonrası brakiyal arterlerinden alınan akıma bağlı dilatasyon ölçümlerinde artış saptandı (Tablo 10), (Şekil 15).

Tablo 10. Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Akıma Bağlı Dilatasyon Bulguları

FMD Bulguları	Antrenman Öncesi <i>n</i> =20	Antrenman sonrası <i>n</i> =20	p
Brakiyal Arter Çapında Artış (%)	10,4±5,8	15,6±7,3	0,001



Şekil 14. Hastaların egzersiz öncesi brakiyal arterden alınan akıma bağlı dilatasyon (FMD) ölçümlerinde egzersiz sonrası için anlamlı derecede artış gösterdi. (p=0,001).

4.7. Alt Grup Bulguları

4.7.1. Miyokart Enfarktüsünde Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları

Hastalar miyokart enfarktüsü geçirmiş ve geçirmemiş olanlar olarak ayrıştırıldığında her iki grupta da FMD, homosistein ve mikroalbüminüri açısından aynı yönde anlamlı değişiklikler gösterildi (Tablo 11), (Şekil 16). Farklı olarak sol ventrikül mitral annülüs doku Doppler örneklemesinde, miyokart enfarktüsü geçirenlerde Em/Am oranının antrenman ile değişmediği saptandı (p=0,421).

Tablo 11. Miyokart Enfarktüsü Geçirmiş Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları

Miyokart Enfarktüsü	Geçirmemiş Olanlar n=12			Geçirmiş Olanlar n=8		
	Antrenman öncesi n=12	Antrenman sonrası n=12	p	Antrenman öncesi n=8	Antrenman sonrası n=8	p
FMD Bulguları						
Brakiyal A. Çapı (%)	9,8±5,2	16,1±7	0,005	11,4±6,9	14,9±7,9	0,05
Ekokardiyografi Bulguları						
SV-E/A	0,93±0,3	1,0±0,4	0,253	0,71±0,1	0,82±0,3	0,275
SağV-E/A	0,94±0,3	1,0±0,3	0,287	0,82±0,2	0,83±0,1	0,357
SV-Em/Am	0,9±0,2	1,1±0,2	0,021	0,78±0,3	0,86±0,1	0,421
SağV-Em/Am	0,7±0,1	0,9±0,2	0,003	0,76±0,9	0,92±0,1	0,014
SV-Sm (cm/s)	13,8±2,6	13,3±2,1	0,506	13,3±2,4	12,3±1,9	0,069
SV-Em (cm/s)	16,6±4,2	16,9±2,7	0,699	15,5±1,6	13,9±2,2	0,029
SV-Am (cm/s)	18,9±4,3	16,8±3,3	0,031	21,4±5,7	16,3±2,5	0,042
SağV-Sm (cm/s)	19,6±4,1	17,4±3,7	0,088	17,7±5,1	16,6±3,1	0,479
SağV-Em (cm/s)	16,5±2,4	18,2±2,9	0,185	15,3±3,6	16,3±2,3	0,411
SağV-Am (cm/s)	22,1±4,3	19±2,9	0,030	19,8±2,9	17,8±2,8	0,121
Homosistein (µmol/L)	14,9±3,1	11,8±2,2	0,004	28±22	21,6±14	0,025
Mikroalbüminüri (mg/L)	9,1±7,7	5,4±4,3	0,021	51,7±76,4	40,3±61,7	0,012

IVS : İnterventriküler septum

SV : Sol ventrikül

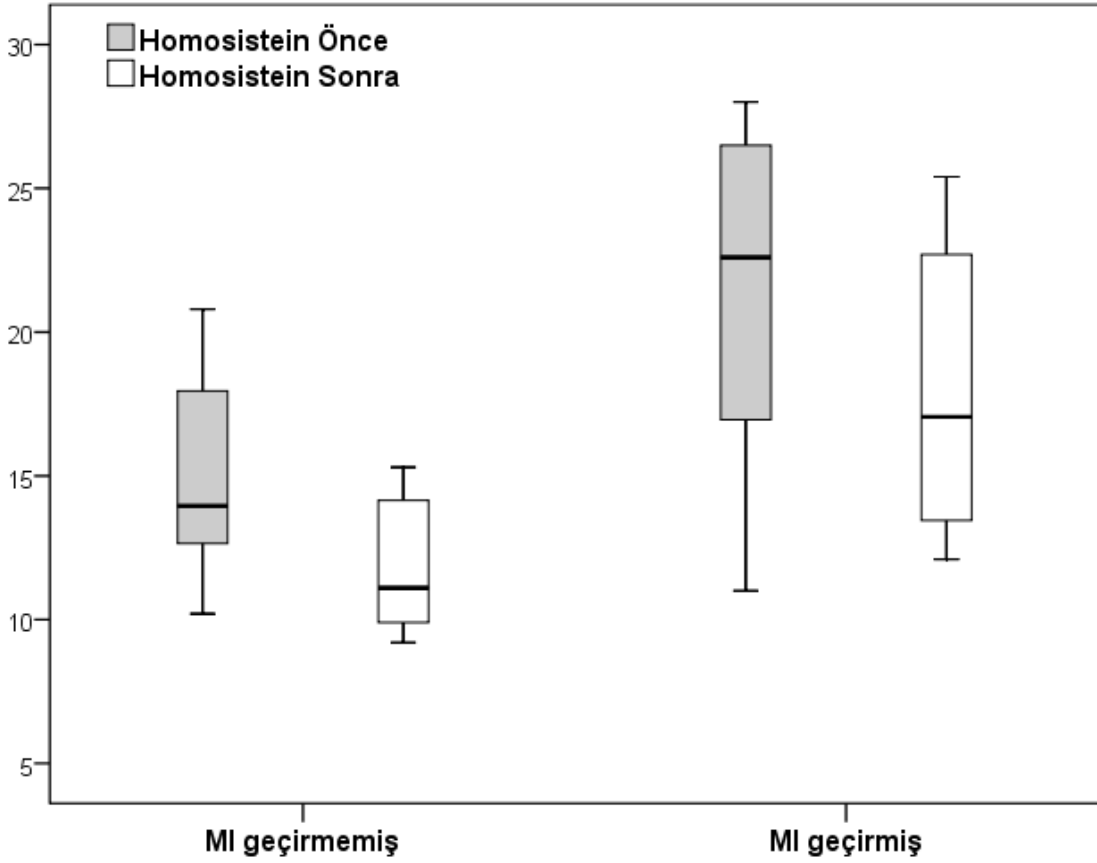
FMD : Akıma bağlı vazodilatasyon

AD : Arka duvar

SA : Sol atriyum

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

SağV : Sağ ventrikül



Şekil 15. Miyokart enfarktüsü geçirmeyenler ($p=0,004$) ve geçirenlerde ($p=0,025$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.

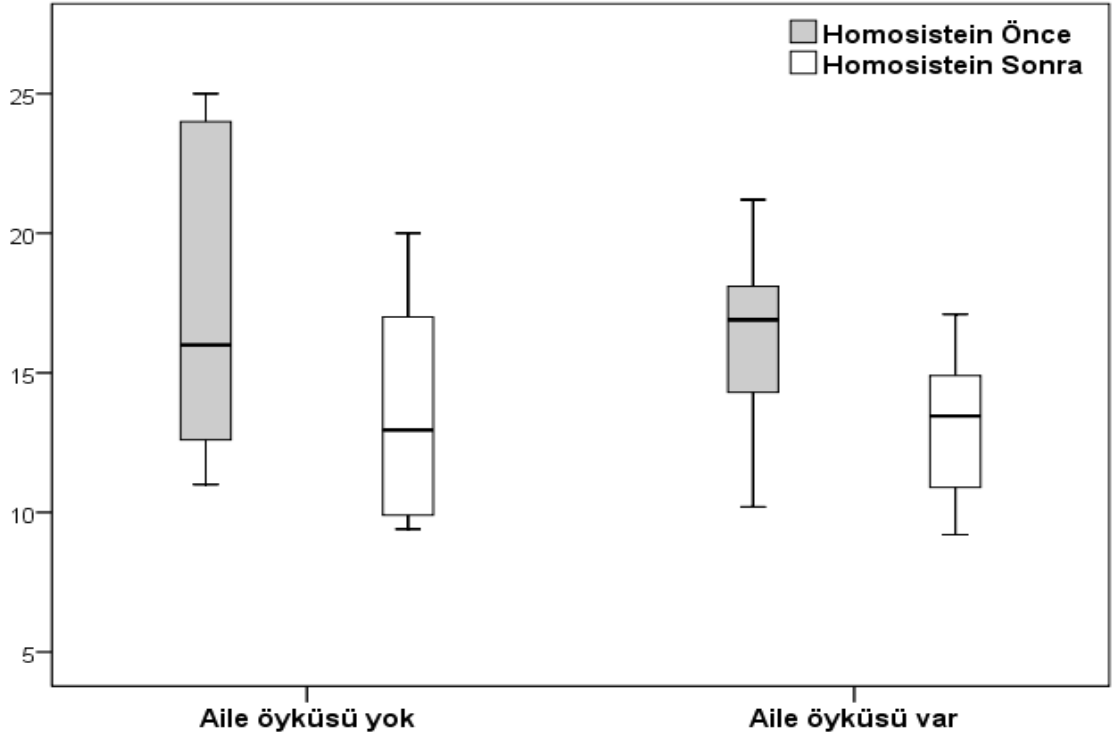
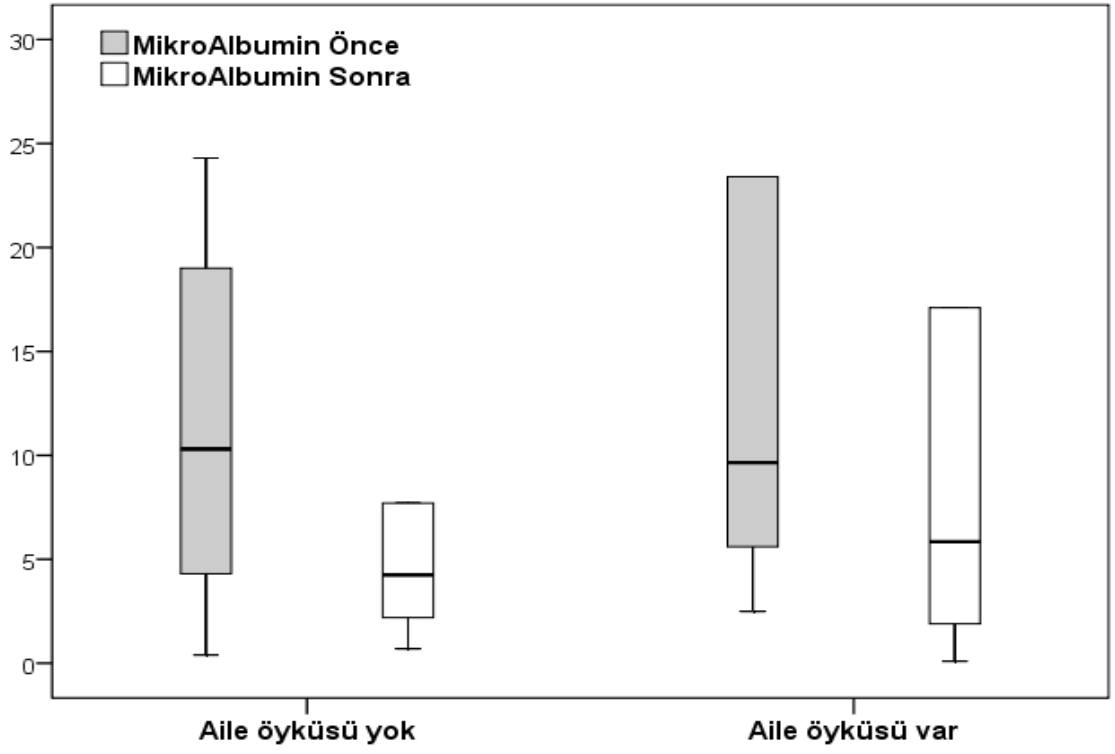
4.7.2. Aile Öyküsü Olanlarda Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları

Hastalar KAH için aile öyküsü olanlar ve olmayanlar olarak ayrıştırıldığında her iki grupta da homosistein ve mikroalbuminüri açısından aynı yönde anlamlı değişiklikler gösterildi (Tablo 11), (Şekil 17). Farklı olarak, aile öyküsü olan hastaların antrenman sonrası akıma bağlı dilatasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmadığı ($p=0,097$) ve sol ventrikül mitral annülüs doku Doppler örneklemesinde, yine aile öyküsü tarifleyenlerde Em/Am oranının antrenman ile değişmediği saptandı ($p=0,344$).

Tablo 12. Aile Öyküsü Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları

Aile Öyküsü	Olmayanlar <i>n=10</i>			Olanlar <i>n=10</i>		
	Antrenman öncesi <i>n=10</i>	Antrenman sonrası <i>n=10</i>	p	Antrenman öncesi <i>n=10</i>	Antrenman sonrası <i>n=10</i>	p
FMD Bulguları						
Brakiyal A. Çapı (%)	9,8±4,2	17,5±6	0,002	10,9±7,3	17,7±8,0	0,097
Ekokardiyografi Bulguları						
SV-E/A	0,89±0,3	1,0±0,4	0,276	0,79±0,2	0,90±0,2	0,261
SağV-E/A	0,6±0,1	1,0±0,2	0,025	0,84±0,3	0,89±0,2	0,199
SV-Em/Am	0,86±0,2	1,1±0,2	0,017	0,84±0,3	0,93±0,1	0,344
SağV-Em/Am	0,8±0,1	0,9±0,1	0,030	0,73±0,0	0,93±0,1	<0,001
SV-Sm (cm/s)	12,9±2,6	13,1±2,5	0,758	14,3±2,0	12,8±1,6	0,070
SV-Em (cm/s)	16,0±2,9	15,5±3,3	0,616	16,3±3,6	15,9±2,6	0,712
SV-Am (cm/s)	19,7±5,7	15,8±2,6	0,038	20,1±4,2	17,4±3,3	0,05
SağV-Sm (cm/s)	20,6±3,9	18,5±4	0,200	17,0±4,5	15,6±2,1	0,210
SağV-Em (cm/s)	16,8±3	18,2±2,9	0,272	15,2±2,7	16,7±2,6	0,274
SağV-Am (cm/s)	21,3±3,3	19±1,9	0,097	21,1±4,5	18,8±3,6	0,039
Homosistein (µmol/L)	23,1±19	17,3±13	0,012	17,2±4,2	14,2±4,5	0,005
Mikroalbüminüri (mg/L)	13,5±12	8,2±6,3	0,022	38,8±41,4	30,5±57	0,009

IVS : İnterventriküler septum**SV** : Sol ventrikül**FMD** : Akıma bağlı vazodilatasyon**AD** : Arka duvar**SA** : Sol atriyum**EF** : Ejeksiyon fraksiyonu**SağV** : Sağ ventrikül



Şekil 16. Aile öyküsü olmayan hastalar ($p=0,012$) ve olan hastalarda ($p=0,005$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş ve aile öyküsü olmayan hastalar ($p=0,022$) ve olan hastalarda ($p=0,009$) idrar mikroalbumin düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.

4.7.3. Sigara İçenlerde Endotel Fonksiyon ve Ekokardiyografi Bulguları

Hastalar sigara içenler ve içmeyenler olarak ayrıştırıldığında her iki grupta da FMD, homosistein ve mikroalbüminüri açısından aynı yönde anlamlı değişiklikler gösterildi (Tablo 12), (Şekil 18). Farklı olarak, sigara içmemiş olanlarda sol ventrikül mitral annülüs doku Doppler örneklemede Em/Am oranının antrenman ile değişmediği saptandı (p=0,330) ve sigara içmiş olanlardaki Em/Am oranındaki artış ise sınırdan anlamlı olarak bulundu (p=0,041).

Tablo 13. Sigara İçmiş Olan ve Olmayan Hastaların Antrenman Öncesi ve Sonrası Bulguları

Sigara Öyküsü	İçmeyenler n=8			İçenler n=12		
	Antrenman öncesi n=8	Antrenman sonrası n=8	p	Antrenman öncesi n=12	Antrenman sonrası n=12	p
FMD Bulguları						
Brakiyal A. Çapı (%)	12,7±7,0	20,7±7,2	0,008	8,9±4,6	12,2±5,2	0,031
Ekokardiyografi Bulguları						
SV-E/A	0,75±0,2	0,79±0,2	0,622	0,9±0,3	1,06±0,4	0,128
SağV-E/A	0,73±0,2	0,84±0,2	0,226	0,84±0,2	1,01±0,3	0,345
SV-Em/Am	0,78±0,2	0,88±0,13	0,330	0,90±0,2	1,02±0,2	0,041
SağV-Em/Am	0,74±0,1	0,93±0,1	0,014	0,77±0,1	0,96±0,1	0,004
SV-Sm (cm/s)	13,9±2,2	13,5±2,2	0,588	13,4±2,8	12,5±1,9	0,217
SV-Em (cm/s)	15,0±3,4	15,4±2,8	0,752	16,8±3,2	16,0±3,0	0,286
SV-Am (cm/s)	20,2±5,7	17,6±3,2	0,212	19,6±4,5	15,9±2,8	0,005
SağV-Sm (cm/s)	19,5±5,7	18,1±4,4	0,421	18,3±3,7	16,4±2,5	0,093
SağV-Em (cm/s)	17,2±2,7	18,7±3,3	0,363	15,2±2,8	16,6±2,1	0,203
SağV-Am (cm/s)	23,3±2,7	20±3,0	0,024	19,8±4,1	17,5±2,3	0,088
Homosistein (µmol/L)	14,5±5,6	12,6±5,3	0,047	23,9±18,3	17,8±12,0	0,002
Mikroalbüminüri (mg/L)	39,0±77	28,9±60,9	0,017	17,6±23,5	13,0±22	0,012

IVS : İnterventriküler septum

SV : Sol ventrikül

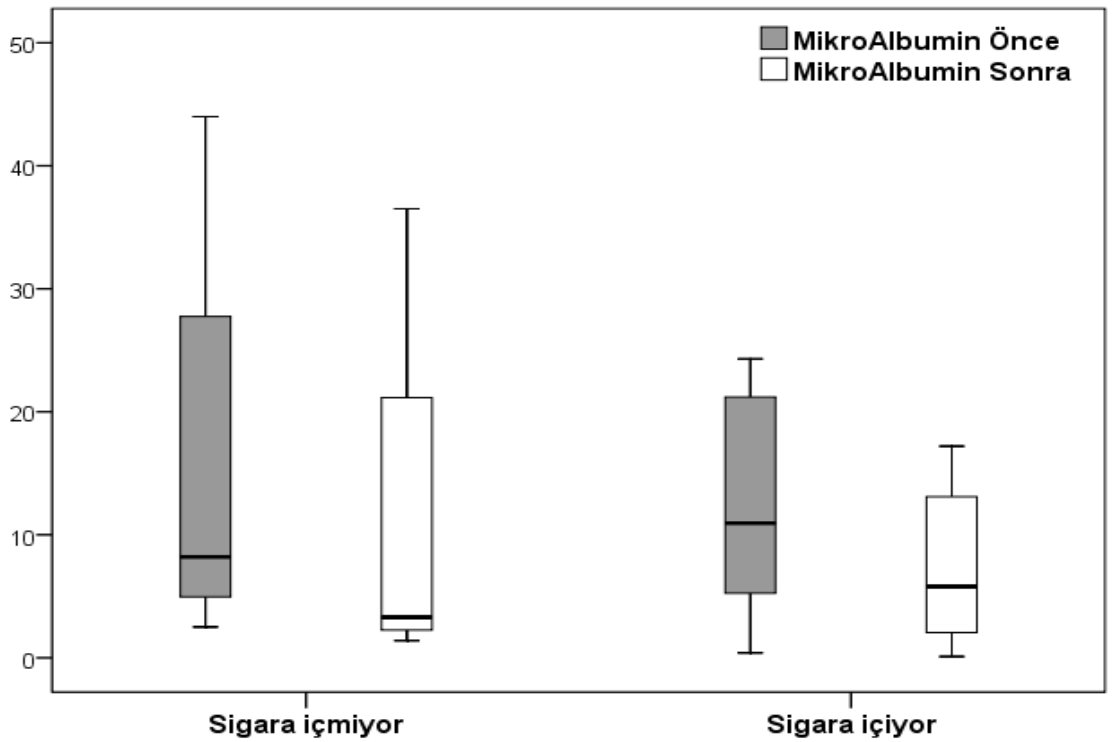
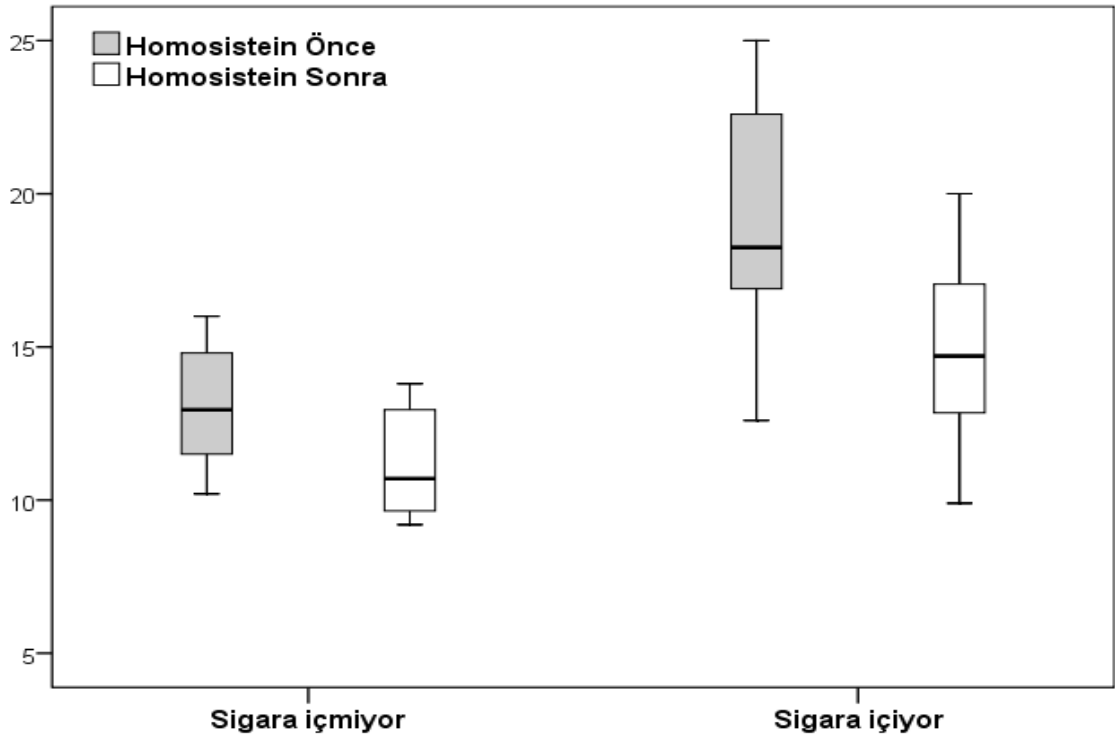
FMD : Akıma bağlı vazodilatasyon

AD : Arka duvar

SA : Sol atriyum

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

SağV : Sağ ventrikül



Şekil 17. Sigara içmiş olan hastalar ($p=0,002$) ve içmemiş olan hastalarda ($p=0,047$) plazma homosistein düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş ve sigara içmiş olan hastalarda ($p=0,012$) ve içmemiş olan hastalarda ($p=0,017$) idrar mikroalbumin düzeylerinde egzersiz ile elde edilen anlamlı düşüş gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza daha önceden KAH tanısı almış, sedanter yaşayan 20 (14 erkek, 6 kadın) hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 56.1 ± 4 yıl idi. Tüm hastalara kardiyopulmoner egzersiz testi yapıldıktan sonra, orta şiddette aerobik egzersiz reçetelenerek antrenman programı başlatıldı. Başlangıçta hastaların ortalama yürüyüş hızları $4,87 \pm 0,74$ km/saat ve yürüyüş mesafeleri 3715 ± 680 metre olarak bulundu. Aerobik egzersiz antrenmanlarının tamamlanması ile hastaların hızları $5,69 \pm 0,92$ km/saat ($p < 0.001$), yürüyüş mesafeleri 4215 ± 707 metre ($p < 0.001$) olarak ölçüldü ve 4 haftalık antrenman programı ile hastaların egzersiz kapasitelerinde anlamlı düzeyde gelişme saptandı. Daha önce yapılmış çalışmalarda aerobik egzersiz ile efor kapasitesinde artış gösterilmekte ve bunun farklı egzersiz şiddetlerinde elde edilebildiği bilinmektedir.¹⁴⁶ Özellikle yüksek ve orta şiddette aerobik egzersiz ile 4-8 hafta içerisinde performans artışı izlenmekte, bunun vasküler endotel ve kalbin diyastolik işlevlerinde olan düzelme ile birlikteliği gösterilmektedir.^{121,146} Biz 4 haftalık orta şiddette aerobik egzersiz ile egzersiz kapasitesinde artış elde ettik. Elde edilen bu iyileşmenin ileride hastaların mortalite ve morbiditesini olumlu etkilediği yönünde kanıtlar bulunmaktadır.¹²⁶ Jolliffe ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede, aerobik egzersiz ile egzersiz kapasitesinde elde edilen bu artışın ileride gerçekleşebilecek KAH nedenli hastane yatışlarını belirgin olarak düşürdüğü, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %27, kardiyak nedenli ölümleri %31 oranında azalttığı saptanmıştır.¹⁶² Burada bulunan çalışmaların önemli çoğunluğu, bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz orta yaşlı KAH olan bireyler ile yapılmış olup, çalışmalarda kullanılan egzersiz biçimleri büyük kas gruplarını içeren treadmill - koşu bandı, bisiklet ergometresi gibi aerobik aktivitelerden oluşmaktaydı.¹⁶² Hastaların yaptıkları aerobik egzersizden uzun dönemde faydalanmaları, reçetelenen aerobik egzersizlerine devam etmelerine bağlanmaktadır. Bu nedenden dolayı hastaların antrenman ile aerobik egzersiz eğitimlerinin tamamlanması ve motivasyonlarının daha uzun sürelere yayılması önerilmektedir.^{127,163}

Koroner arter hastalığının patogeneğinde yer alan aterosklerozun ilerleyerek enflamasyon, pıhtılaşma bozukluğu ve bölgesel plak rüptürü gibi komplikasyonlara neden olabildiği ve tüm bunlara endotel işlevlerinde bozulmanın da eşlik ettiği bilinmektedir. Bu kısaca damarın vazomotor, koagülasyon, fibrinoliz

fonksiyonlarındaki bozulma, lokal bağışıklık fonksiyonlarındaki değişiklik ile karakterize olan birçok olay dizisi olarak özetlenebilir. Genel olarak brakiyal arterden FMD yöntemi ile ölçülen brakiyal arter çapının % 10' luk veya daha fazla artış göstermesi endotel fonksiyonlarının korunduğuna işaret etmekte ve %10 altındaki değerler endotel işlev bozukluğunu göstermektedir.⁴⁶ Çalışmamıza dahil edilen hastaların 12' sinde (%60) endotel işlev bozukluğu (FMD<%10) bulunmaktayken, tüm hastaların ortalama FMD düzeyi % 10,4±5,8 olarak saptandı. Çalışmamızın en önemli bulgusu, sedanter yaşayan ve ilaç tedavilerini tam almakta olan koroner arter hastalarında 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile endotel fonksiyonlarında elde ettiğimiz iyileşmeydi. Bunun gösterilmesi için kullandığımız birincil parametre FMD düzeyindeki artış idi. Akıma bağlı dilatasyon egzersiz öncesine göre, antrenman programı sonrası % 15,6±7,3 düzeyine yükselerek yaklaşık % 50' lik bir artış göstermiştir (p= 0.001). Sağlıklı veya KAH' ı olan bireylerde uygulanan orta şiddetteki aerobik egzersiz antrenmanı ile olan endotel fonksiyonlarındaki iyileşme farklı antrenman süreleri ile elde edilmişti. Clarkson ve ark. normal endotel fonksiyonları olan sağlıklı bireylerde 10 haftalık alt ekstremite aerobik egzersiz antrenmanı ile endotel fonksiyonlarında düzelmeyi gösterirken, Goto ve ark. tarafından yapılan egzersiz şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmada, 26 sağlıklı erkekte orta şiddette aerobik egzersiz ile 12 haftada endotel işlevlerinde anlamlı iyileşme saptandı.^{138,145} Daha önce yapılan başka bir çalışmada, asemptomatik KAH olan veya metabolik sendromlu hastalarda 12 haftalık aerobik egzersiz ile endotel fonksiyonlarında iyileşme elde edilirken, Hambrecht, R. ve ark. bilinen KAH olan hastalarda 4 haftada benzer düzelmeyi elde etmişlerdi.^{122,132} Biz KAH bilinen sedanter bireylerde aerobik egzersiz antrenmanı ile 4 haftada endotel fonksiyonlarındaki iyileşmeyi, FMD yöntemi ile gösterebildik. Endotel işlevlerinin daha çok bozulduğu KAH' da aerobik egzersiz antrenmanına yanıt ve endotel işlevlerinde iyileşme normal olan bireylerden daha kısa sürede olmaktadır.¹²² Aerobik egzersiz ve düzenli fiziksel aktivitenin KAH gelişim riskini azalttığı bilinmekte¹³⁹ ve bunun durumun açıklanması için özellikle endotel işlevleri üzerinde durulmaktadır. Düzenli yapılan aerobik egzersiz ile damarlardaki duvar gerilim stresi (shear stres) artmakta ve bunun endotel hücrelerinde salgılanan eNOS için mRNA sentezinde artış gibi bir cevabı uyardığı bilinmektedir.¹⁴⁰ Ayrıca, aerobik egzersizle uzun dönemde iskelet kasında kapiller yoğunluk artışı ve hücrel

düzeyde mitokondriyal yoğunlukta artış izlenmektedir.¹⁶⁸ Hastalarda bu mekanizma ile insülin direncinde azalma olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, yeni çalışmalar devamlı egzersizin damarsal enflamasyonu azaltarak eNOS mRNA stabilitesinin koruduğunu göstermektedir.¹¹⁶ Damarsal enflamasyonun bir göstergesi olan hsCRP' nin düzenli aerobik egzersiz ile azaldığı ve aterogeneze rol alan kandaki mononükleer hücre aktivitesinin baskılanarak, aterojenik sayılan sitokinlerin düzeyinin düştüğü gözlenmektedir.¹⁶⁹ Bunlarla birlikte aerobik egzersiz ile lipoprotein lipaz enzim aktivitesinin arttığı, hepatik lipaz aktivitesinin azaldığı, bunun trigliseritlerin içerdiği lipoproteinlerin metabolizmasının artmasına neden olarak, plazma HDL düzeyinde artışa ve oksidatif stres ile NO biyoyararlılığını azaltan LDL ve okside LDL düzeyinde ise uzun dönemde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.¹⁷⁰ Çalışmamızda hastaların aerobik egzersiz antrenmanı sonrası elde edilen endotel işlevlerindeki düzelmelerin uzun dönemde eNOS gen ekspresyonunda artışa neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak bundan klinik yararlanım elde edilebildiğinin gösterilebilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önceden saptanan endotel işlev bozukluğu ile KAH birlikteliği bu hastalığın prognozunu kötüleştirmekte, ciddi endotel işlev bozukluğu olanların, olmayanlara göre daha sık kardiyovasküler olay yaşadığı gösterilmektedir.¹⁶ Daha önceden bilinen KAH olan hastaların endotel fonksiyonlarındaki iyileşme ile ileride yaşanacak kardiyovasküler olay sıklığı azalmaktadır.^{20,21} Hastalarda elde edilen bu düzelmelerin korunabilmesi için aerobik aktivitenin devamlılığı önerilmektedir.²² Bu nedenle çalışmamızda yer alan, aerobik antrenmandan fayda gören bireylerin aerobik aktiviteleri için motivasyonlarının poliklinik takipleri ile aralıklı olarak sağlanması önerilmektedir. Hastalar için alt grup analizi yapıldığında, aile öyküsü olanlar haricinde, yaklaşık eşit dağılan bu gruplarda (sigara içmiş olan/olmayan, miyokart enfarktüsü geçirmiş olan/olmayan) FMD düzeylerinde anlamlı artış elde edildi. Aile öyküsü olan grubun, endotel işlev bozukluğu için genetik altyapısının ön planda olduğu, endotel fonksiyonlarının, özellikle damar genişletici işlevlerinin geri dönüşümü için daha uzun süren aerobik egzersiz antrenmanına ihtiyaç duyulabileceği düşünüldü. Ayrıca bu durumun açıklamasında da, NO sentaz (eNOS) gibi genlerin ekspresyonundaki azalmanın veya mutasyonun ileri yaştaki bireylerde ve bazı ailelerde olabileceği öne sürülmüştür.⁴³

Çalışmamızda, FMD haricinde endotel fonksiyonlarını dolaylı yoldan gösterebilen plazma homosistein ve idrar mikroalbümini gibi biyokimyasal belirteçleri de kullandık. Özellikle plazma homosistein yüksekliğinin kendisi endotel işlevlerinde bozulmaya ve damar içinde pıhtılaşma eğiliminde artışa neden olmaktadır.⁷¹ Ayrıca plazma homosisteininin indirgenmesi sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri oksidan strese artışa neden olarak doğrudan endotel hasarına yol açmakta, NO salınımı azalarak endotelyal vazodilatatör cevap bozulmaktadır.^{73,74} Hastaların egzersiz öncesi plazma homosistein düzeyi ortalama $20,1 \pm 10$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmış ve hiperhomosisteinemi için plazma düzeyleri hafif ($15-30$ $\mu\text{mol/L}$) olarak sınıflandırılmıştır.⁸³ Dört haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile tüm hastalarda bu değer ortalama $15,7 \pm 10,3$ $\mu\text{mol/L}$ düzeyine düşmüştür ($p < 0,001$). Bu cevabın endotel işlevlerinde olan iyileşmeyi gösterdiği ve FMD'de elde edilen düzelme ile örtüştüğü izlenmektedir. Woo KS. ve ark. yaptığı bir çalışmada, orta ve ciddi yükseklikte homosistein düzeylerinin bozulmuş FMD ile ilişkili olduğu, endotel işlevlerindeki düzelmelerin her iki parametreye de yansıtacağı bulunmuştur.⁷⁷ Bu bizim bulgularımız ile örtüşmekle beraber çalışmamızdaki hastaların plazma homosistein düzeyleri hafif yüksek olarak kabul edilmiş ve buna rağmen endotel işlevlerinde düzelme ile birlikte homosistein düzeylerinde anlamlı olarak düşüş elde edilmiştir. Başka bir çalışmada ise sağlıklı ve normal plazma homosistein düzeyleri olan bireylerin akut orta şiddetli aerobik egzersiz ile plazma homosisteinlerinin arttığı fakat akut dirençli egzersiz ile değiştirmede gösterilmiştir.¹⁶⁴ Bu çalışmada, normal endotel işlevleri olan bireylerde akut aerobik egzersiz ile plazma homosistein düzeyinde hafif artışın olması, kasların kullandığı enerji ihtiyacının karşılanması için yapılan kreatin sentezinin homosistein öncülü olan s-adenozilmetionin (SAM) miktarını etkileyerek artırması sorumlu tutulmuştur. Bu endotel ile NO aracılı sistemden bağımsız bir mekanizma olarak açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen düşüşün ise endotel aracılı NO sentezinin artışı ile homosisteinin indirgenmeden plazmada dolaşan SAM miktarı ile ilişkili olduğu öngörülmektedir.¹⁶⁵ Alt grup analizlerinde de, FMD için istatistiksel olarak anlamlı artış göstermeyen, KAH aile öyküsü olan hastalarda dahil olmak üzere, hastaların tümünde ortalama plazma homosistein düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu düzenli aerobik egzersizin damar içi trombojeniteyi azaltan bir etken olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Endotel işlevleri için kullanılabilir kolay ve ucuz bir başka belirteç ise idrarda bakılan mikroalbümin düzeyidir. Çalışmamızda sabah erken idrarda spot olarak baktığımız mikroalbümin düzeyleri aerobik antrenman öncesi ortalama $26,1 \pm 51,4$ mg/L düzeyinde bulunmuştur. Sabah idrarı ile elde edilen spot mikroalbüminüri düzeyinin, günlük idrar hacminden bağımsız olarak mikroalbüminüri düzeyini yansıttığı bilinmektedir.⁸⁴ Hastalarımızın 4 hafta aerobik egzersiz antrenmanı sonrası ortalama spot idrarda mikroalbümin düzeyleri $19,3 \pm 41,6$ mg/L olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Mikroalbüminüride elde edilen bu düşüşün FMD ile saptanan vazodilatör yanıtla uyum gösterdiği izlenmektedir. Daha önceki çalışmalarda yaşlı bireylerde mikroalbüminürinin vazodilatör yanıtta kaybolmaya eşlik ettiği⁹¹, koroner endotel işlev bozukluğunun mikroalbüminürisi olan hastalarda ise daha çok meydana geldiği bilinmektedir.⁹⁵ Çeşitli egzersiz yöntemleri mikroalbüminürinin önlenmesinde farklı gruplarda çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan ve olmayanlarda aerobik egzersizin mikroalbümin ve enflamasyon belirteçlerine olan etkileri incelenmiş, her iki grupta aerobik egzersiz ve direnç egzersizi ile birlikte bu belirteçlerde azalma elde edilmiştir.¹⁶⁶ Bizim çalışmamız için orta şiddette aerobik egzersiz ile mikroalbüminüri azaltılabilmektedir. Halen mikroalbüminürinin gelişmesini önlemeye yönelik ROADMAP gibi büyük çaplı ilaç çalışmaları sürmektedir ve bunun kardiyovasküler, renal hastalıkların gelişmesini önleyebileceği iddia edilmektedir.¹⁶⁷ Bu çalışmaya 2004 yılında başlanılmış ve 2012’ de sonlandırılması planlanmıştır. Biz basit ve ucuz bir yöntem olan aerobik egzersiz antrenmanı ile çalışmamızda hastaların idrar mikroalbüminüri düzeylerini düşürebildik. Bu uzun yıllar alan ve yüksek bütçeli ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığı taktirde yöntemimizin maliyet-etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların kan glukoz ve lipidleri gibi metababolik değişkenlerine baktığımız zaman, 4 haftalık aerobik egzersiz ile açlık kan şekerlerinde anlamlı bir düşüşün olmadığı görülmektedir. Egzersiz öncesi kan glukozu $107,5 \pm 24,5$ mg/dl olarak ölçülmüş, antrenman sonrası bu değer $105,3 \pm 22,7$ mg/dl olarak bulunmuştur ($p=0,455$). Kan şekeri için anlamlı bir düşüşün elde edilememesinin egzersiz süresi ile ilişkili olabileceği, ayrıca koroner arter hastalarında orta şiddette aerobik egzersiz yapılmasına rağmen AKŞ değerinde anlamlı düşüşün ancak vücut ağırlığındaki anlamlı azalma ile birlikte iken olduğu saptanmıştır.¹⁵² Bizim hastalarımızda aerobik egzersiz antrenmanı

ile vücut ağırlığında anlamlı bir azalma 4 haftalık süre ile yapılan egzersizde elde edilememiştir ve bunun AKŞ için elde edilecek düşüşün olmaması için önemli bir etken olduğu düşünülmüştür.

Kan lipidlerine bakıldığında, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri için istatistiksel anlamlı değişiklik olmamıştır. Ancak beklenildiği üzere HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı yükselme 4 haftalık egzersiz ile elde edilebilmiştir. Egzersiz öncesi HDL düzeyi $41,1 \pm 7,5$ mg/dL olarak ölçülmüş, 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile bu değer $44,6 \pm 9,6$ mg/dL düzeyine yükselmiştir ($p=0,001$). Aerobik egzersiz ile yükselebilen ve KAH için koruyucu bir etken olan HDL kolesterol¹⁵³, lipoproteinlerin taşınmasında önemli bir görev almakta, aterosklerotik plaktan ters yönde kolesterol taşımaktadır. Endotel intimasına LDL geçişi ile HDL aracılı ters kolesterol taşınımı plağın stabilitesi ve progresyon-regresyon arasındaki dengeyi sağlamaktadır.^{150,151} Bu sayede HDL kolesterol artışının, KAH ve komplikasyonları için çok önemli olan aterosklerotik sürecin hızında yavaşlamaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ikincil amaç olarak değerlendirdiğimiz ekokardiyografik değişkenlere bakıldığında, M-mod ve iki-boyutlu ekokardiyografide; 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile kalp boşluklarında ve sol ventrikül miyokart kitle endeksinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Nabız dalgalı Doppler bulguları ile sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde ise mitral akım örnekleme kullanılmıştır.¹⁵⁵ Koroner arter hastalarında enerji bağımlı aktif bir süreç olan ventrikül diyastolünün, iskemi nedeni ile çoğunlukla etkilendiği bilinmektedir. Genellikle diyastolik işlev bozukluğu gelişmeden önce ventrikülde gevşeme bozukluğu meydana gelmektedir. Bu durum çoğunlukla dolum basınçlarında artış olmadan gerçekleşir ve birinci derece diyastolik işlev bozukluğu olarak adlandırılır.¹⁵⁶ Mitral içe akım değerlendirildiğinde; A dalgası hızının arttığı, E/A oranının 1'in altında olduğu, E dalgası için deselerasyon zamanının (DT >240 ms) uzadığı, IVRT' nin 90 ms üzerinde olduğu bulunur. Hastaların dolum basınçları için doku Doppler kullanımı ile birlikte E/Em bakıldığında oranın 8' in altında olduğu görülür.¹⁵⁶ Hastalarımızın antrenman öncesi değerlerine bakıldığında, sol ventrikül E/A oranının $0,84 \pm 0,28$ olarak saptandığı, E/Em oranının $2,5 \pm 0,6$ ile 8' in üzerinde olmadığı, IVRT ve SV-DT değerlerinin ise uzadığı için bozulmuş ventriküler gevşemelerinin (1. derece diyastolik disfonksiyon)

bulunduğu görülmektedir. Hastaların 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanları sonrası E/A oranlarına bakıldığında $0,95\pm 0,41$ düzeyine doğru istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseliş eğiliminde olduğu gösterildi ($p=0,105$). Bununla birlikte diyastolik işlevlerde olan bu iyileşmeyi destekleyecek diğer parametrelerden SV-DT' nin $184,8\pm 38,8$ ms düzeyine gerileyerek anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,024$). Diyastolik işlevdeki düzelmenin gösterilmesi için E/A oranında olan bu yükselişin A dalga hızının azalması ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,001$). Ayrıca doku Doppler ile de bakıldığı zaman, sol ventrikül lateral mitral annülsten ölçülen; Em/Am oranının 4 haftalık aerobik egzersiz antrenmanı ile $0,96\pm 0,22$ düzeyine anlamlı olarak yükseldiği ($p=0,028$) ve bunun da diyastolik işlevlerin olumlu etkilendiğinin işareti olduğu düşünüldü. Çalışmamızda erken diyastolik mitral E dalgası ve bunun doku Doppler ile ölçülen yansıması Em hızlarında değişiklik olmaması, geç diyastolik A ve doku Doppler Am dalgalarındaki hız azalmasının saptanması, sol ventrikül kompliyansı ve pasif elastik etkinliğinden bağımsız olarak, aerobik egzersiz ile doğrudan aktif diyastolün düzeldiğini düşündürmektedir.^{157,158} Elde edilen diyastolik işlevlerdeki iyileşmenin bizim çalışmamızda da egzersiz kapasitesindeki artış ile birlikte olması daha önceden yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.^{146,147} Amundsen, Brage H. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 17 koroner arter hastası yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz antrenmanına dahil edilmiş, antrenman sonrası mitral annüler Em hızında değişiklik olmadan, E/A oranında istatistiksel anlama ulaşmayan artış eğilimi gösterilmiş, Strain Rate ekokardiyografi ile bakıldığında erken diyastolik gevşemenin düzeldiği bulunmuştu ve bunun diyastolik işlevlerdeki iyileşmeyi gösterdiği düşünülmüştü.¹⁴⁸ Başka bir çalışmada, 12 ay gibi uzun aerobik egzersizin tip 2 diyabeti olan hastalarda egzersiz kapasitesini artırmasında rağmen diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye yol açmadığı saptanmış, bunun egzersiz yoğunluğunda yeterli düzeye çıkılamaması ve diyabetin mikrovasküler hastalığı nedeni ile daha zor düzeltilebilir, kalıcı ventriküler yeniden şekillenme nedeni ile olabileceği savunulmuştu.¹⁵⁹ Tüm bunlarla birlikte E/A, DT, E/Em gibi değişkenlerde elde edilen düzelmenin prognostik önemi olduğu, asemptomatik hastalarda bile burada elde edilecek iyileşmeler ile klinik gidişin düzeltilebileceği gösterilmiştir.^{160,161}

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda koroner arter hastalarının tedavilerine aerobik egzersizin eklendiği takdirde, hastaların endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu saptanmıştır.
- 2- Aerobik egzersiz antrenmanı ile plazma homosistein düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün hastalarda damar içi tromboz ile ortaya çıkabilecek akut koroner sendrom gibi komplikasyonları azaltabileceği düşünülmüştür.
- 3- Aerobik egzersiz antrenmanı ile mikroalbüminüri düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün hastalarda endotel işlevlerindeki iyileşmeyi gösterdiği düşünülmüştür.
- 4- Hastalarda 4 haftalık gibi bir sürede diyastolik fonksiyonlarda düzelme eğiliminin elde edildiği saptanmıştır. Bunun daha uzun süreli bir aerobik egzersiz çalışmasında anlamlılığının araştırılmasına gerek olduğu ve bu hastalarda daha uzun süreli aerobik egzersizin faydalı olabileceği düşünülmüştür.
- 5- Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve çalışma süresinin kısıtlı olması nedeni ile kontrol grubunun oluşturulamaması, bu çalışmanın daha büyük ve kontrollü çalışma grubu ile başka bir çalışma yapılarak desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.
- 6- Sonuçta aerobik egzersiz antrenmanının KAH'nda endotel işlevlerinde düzelmeye yol açan etkin bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G.** Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2006**; 16(3):222-233.
2. **Fishmann Ap.** Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* **1982** 401:1-8
3. **Khrbanda RK, Deanfield J.** Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Diseas* **2001**; 12: 485-491
4. **Janssens S. P, A. Shimouchi, T. Quertermous, D. B. Bloch, and K. D. Bloch.** Cloning and expression of cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.* **1992** 267: 14519-14522.
5. **Loscalzo J, Welch G.** Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* **1995**, 38: 87-104.
6. **Cooke JP, Tsao PS.** Go with the flow. *Circulation* **2001**; 103: 2773-2775.
7. **Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* **1986**; 315: 1046-1051.
8. **Cooke JP, Tsao PS.** Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* **1994**; 14: 753-759.
9. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* **1993**;362:801-9.
10. **Moore S.** Thromboatherosclerosis in normolipemic rabbits: a result of continued endothelial damage. *Lab Invest* **1973**;29: 478-87.
11. **Reidy MA, Schwartz SM.** A technique to investigate surface morphology and endothelial cell replication of small arteries: a study in acute angiotensin-induced hypertension. *Microvasc Res* **1982**;24: 158-167.
12. **De Groot PG, Willems C.** Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* **1983**;13: 405-410.
13. **Davignon J, Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* **2004**;109:III27-32.
14. **Schächinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM.** A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired coronary blood flow regulation. *Circulation.* **1999** Oct 5;100(14):1502-1508.
15. **Lieberman EH, Gerhard Md, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA.** Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 78: 1210-1214, 1996.
16. **Gulati R, Jevremovic D.** Autologous culture-modified mononuclear cells confer vascular protection after arterial injury. *Circulation.* **2003**;108:1520-1526.
17. **Schächinger 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.

18. **Julian P.J. Halcox MA, MRCP, William H. Schenke BS, Gloria Zalos RN, Rita Mincemoyer RN, Abhiram Prasad MB.** Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* **2002**;106:653-658.
19. **Schinder TH.** Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients normal coronary angiogram. *Arterioler Thromb. Vasc. Biol.* **2003**;23: 492-451.
20. **M. Ryan, D. McInerney, D. Owens.** Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium dependent vasoreactivity. *QJM* **2000**; 93: p. 85-91.
21. **Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J.** Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Medical Treat.* **2001**;134:1115.
22. **DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H Seals DR.** Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* **2000**; 102:1351–1357.
23. **Anderson TJ.** Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll cardiol* **1999**; 34:3:631-638.
24. **Lerman A, Webster MW, Chesebro JH, Edwards WD, Wie. CM, Fuster V.** Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* **1993**; 88: 2923-2928.
25. **Mangin EL, Jr, Kugiyama K, Nguy JH, Kerns SA, Henry PD.** Effects of lysolipids and oxidatively modified low density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Circ Res.* **1993** Jan;72(1):161–166.
26. **Vergnani, L, Hatrik, S, Ricci, F.** Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key rol of L-arginine availability. *Circulation* **2000**; 101:2264.
27. **Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME.** . Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* **1990**; 86: 228-234.
28. **Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei.** Endothelium dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* **1996**; 93: 1647-1650.
29. **Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A., Bayazeed B, Baron AD.** Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* **1997**;100:1230-1239.
30. **Moncada S, Vane JR.** Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* **1978**; 30: 293-331.
31. **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.
32. **Lanmesser U, Dikalov S, Preuss C, et al.** Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* **2003**; 111;111:1201-1209.
33. **Lanmesser U, Spiekermann S, Preuss C, et al.** Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation; role of endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Atheroscler Tromb Vasc Biol* **2007**; 27: 943-948.

34. **C. Zhang, T. W. Hein, W. Wang, M. W. Miller, T. W. Fossum, M. M. McDonald, J. D. Humphrey, and L. Kuo.** Upregulation of Vascular Arginase in Hypertension Decreases Nitric Oxide-Mediated Dilatation of Coronary Arterioles Hypertension, December 1, **2004**; 44(6): 935 - 943.
35. **Zhu XY, Dhakhini E, Chade AR.** . Role of oxidative stress in remodelling of the myocardial microcirculation in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2006**; 26: 1746-1752.
36. **Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishiyo I.** Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens* **2005**; 23: 1831-1837.
37. **Stern MP.** Diabetes and cardiovascular disease. The "commonsoil" hypothesis. *Diabetes* **1995**;44: 369-374.
38. **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
39. **Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H.** Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc. Natl Acad Sci USA* **1993**; 90: 6434-6438.
40. **Zeiger AM, Schachinger V, Minners J.** Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* **1995**; 92: 1094-1100.
41. **Tedgui A, Mallat Z,** Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* **2001** 88 : 877-887.
42. **Shimokawa H.** Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* **1999**; 31: 23-37
43. **Barton M, Cosentino F, Brandes RP, Moreau P, Shaw S, Lüscher TF.** Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension* **1997**;30: 817-824.
44. **Schachinger V, Britten MB, Zeiger AM.** Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* **2000**; 101:1899-1906
45. **Esper RJ.** Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* **2000**; 68: 429-439.
46. **MC Corretti, TJ Anderson, EJ Benjamin.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a report of the international Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 39: 257-280.
47. **Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI., Sullivan ID.** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **1992**; 340: 1111-1115
48. **Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD.** A comparison of brachial artery flowmediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* **2000**; 23: 571-575
49. **Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC.** Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 26: 1235-1241.
50. **Raitakari OT, Celermajer DS.** Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* **2000**;32(5):293-304.
51. **Michel E.** The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am Coll. Cardiol.* **2003**.42.1149-1160.

52. **Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr.** Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* **1991**;325:997-1001.
53. **Lerman A, Homes DRJ, Bell MR.** Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* **1995**; 92: 2426-2431
54. **Mathew V, Hasdai D, Lerman A.** The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* **1996**; 71: 769-777
55. **Myauchi T, Masaki T.** Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Ann Rev Physiol* **1999**; 61: 391-415.
56. **Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* **1998**; 98: 1842-1847.
57. **Ito A, Tsao PS, Adimoolam S.** Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginin dimethylaminohydrolase. *Circulation* **1999**; 99: 3092-3095
58. **Ross R.** Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng J Med* **1999**; 340:115-126.
59. **Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJ.** Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* **1992**; 187:584-589
60. **Huo Y, Ley K.** Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* **2001**;173: 35-43.
61. **Cook- Miles JM.** VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun.* **2002**; 39: 499-508.
62. **Fichtlschereer S, Rosenberger G, Walter DH.** . Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary disease. *Circulation* **2000**;102:1000-1006.
63. **Rifai N and Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* **2001**, 47;403-411.
64. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH.** Direct proinflammatory effect of c-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* **2000**;102:2165-2168.
65. **Kılıçturgay K:** Enflamasyonun Akut Faz Cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* **2003**; 226-227.
66. **Ueland, PM, Refsom, H.** Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* **1989**; 114:473.
67. **McCully, Ks.** Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* **1996**; 2: 386.
68. **Kang, SS.** Critical points for determining moderate hyperhomocyst(e)inaemia. *Eur J Clin Invest* **1995**; 25: 806.
69. **Smulders YM, de Man AME, Stehouwer CDA, Slaats EH.** Trimethoprim and fasting plasma homocysteine. *Lancet* **1998**; 352:1827.
70. **Bazzano, LA, He, J, Muntner, P.** Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* **2003**; 138:891.
71. **McCully, KS.** Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* **1969**; 56: 111-121.

72. **Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R and Lee ME.** Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl Acad Sci U S A* **1994**; 91: 6369-6373.
73. **Mansoor, MA, Bergmark, C, Svardal, AM.** . Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**; 15: 232-239.
74. **Starkebaum, G, Harlan, JM.** Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* **1986**; 77: 1370-1381.
75. **Nishio E:** Homocysteine as a modulator of platelet-derived growth factor action in vascular smooth muscle cells: a possible role for hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol* **1997**, 122:269-274.
76. **Dalton ML:** Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells. *FASEB J* **1997**, 11: 703-711.
77. **Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung ASP, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE.** Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans.
78. **Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ.** Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med* **2000**, 160:2984-2990.
79. **Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble MI.** Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **2000**;102:605-610.
80. **Schnyder G.:** Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* **2001**, 345:1593-1600.
81. **Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM.** Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* **1997**, 277:1775-1781.
82. **Malinow MR.** Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* **1999**, 99: 178-182.
83. **Kang, SS, Wong, Malinow, MR.** Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* **1992**; 12: 279.
84. **Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM.** Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* **1995**;18: 572–581.
85. **Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young JS, Yusuf S.** Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* **2001**;286:421-426.
86. **Roest M, Banga JD, Janssen WMT, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE.** Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* **2001**; 103:3057.
87. **Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H.** Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: A 44-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study. (HUNT), Norway. *Am.J.Kidney Dis* **2003**; 42:466.

88. **Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M.** Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* **1995**; 91: 831-837
89. **Hillege, HL, Fidler, V, Diercks, GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van. Veldhuisen DJ .** Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* **2002**; 106:1777.
90. **Klausen, K, Borch-Johnsen, K, Feldt-Rasmussen, B, Jensen G, Clausen P, Scharling H .** Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* **2004**; 110: 32.
91. **Clausen, P, Jensen, G, . Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B.** Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* **2001**; 103:1869.
92. **Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi O, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, Di Bello V.** Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* **1994**; 344:14–18.
93. **Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, Heckbert SR, Cao JJ, Blaum C, Tracy RP, Klein R, Herrington DM.** The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* **2004**; 44: 25–34
94. **Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ.** Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* **1992**;340:319-323.
95. **E. Cosson, I. Pham, P. Valensi, J. Paries, J.-R. Attali, and A. Nitenberg.** Impaired Coronary Endothelium-Dependent Vasodilation Is Associated With Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Diabetes Care*, January 1, **2006**; **29**(1): **107 - 112.**
96. **Ryan, M, McInerey, D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH.** Diabetes and the mediterranean diet: A beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* **2000**;93: 85.
97. **Fadilah Supari, MD; Tonny Ungerer, PhD; David G. Harrison, MD; J. Koudy Williams, DVM.** Fish oil and superoxide anions (O₂⁻) in coronary arteries and myocardium during ischemia reperfusion. *Circulation* **1993**; 88(suppl I):466.
98. **Kürüm T, Gül Ç:** Endotel fonksiyonunu düzenleyen ilaçlar. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* **2004**; 4; 5; 550-559.
99. **Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP .** Effects of oral folic acid supplementtation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: A randomized placebocontrolled trial. *Circulation* **1999**; 100; 335.
100. **Duffy, S. J., Keaney, J. F. Jr, Holbrook, M., Gokce, N., Swerdloff, P. L., Frei, B., Vita, J. A.** Short and long-term balck tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2001**; 104; 151.
101. **Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau JV, Cooke JP.** L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholestrolemic humans. *J Clin Invest* **1992**; 30: 1220.
102. **Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V.** Intraoperative myocardial protection:current trends and future perspectives. *Ann Thoracic Surg* **1999**; 68; 1995-2001.

103. **Verma S, Li SH, Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P.** A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits atherogenesis. *Circulation* **2002**; 106; 913-919.
104. **Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I.** Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* **2003**; 1999-2005.
105. **Marc Evans, MB BCh; Richard A. Anderson, MB BCh, BSc; John Graham, BSc, PhD; Gethin R. Ellis, MB BCh, BSc ;.** Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2000**; 101; 1773.
106. **Widlansky ME, Çökçe N, Keaney JF jr, Vita JA:** The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **2003**; 42: 1149-60.
107. **Schiffirin EL, Deng LY:** Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* **1995**; 25; 699-703.
108. **Schiffirin EL, Park JB, Intengan. HD, Tuoyz RM.** Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the losartan. *Circulation* **2000**; 101; 1653-59.
109. **Schiffirin EL, Park JB, Pu Q. :** Effect of crossing over hypertensive patients from a beta blocker to an angiotensin receptor antagonists on resistant artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* **2002**; 20; 71-78.
110. **Srikanth Sola, Muhammad Q.S. Mir, Faiz A. Cheema, Nadya Khan-Merchant.** Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: ISLAND study. *Circulation* **2005**; 111;343-348.
111. **Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Shin MS, Ahn TH, Choi IS, Shin EK.** Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* **2003**; 42: 905-910.
112. **Volpe M, Castello L, Cosentino F. :** Effects of olmesartan on endothelial function. *Cardiovasc Prev* **2007**; 14: 4; 221-227
113. **Muiesan ML, Savletti M, Monteduro C. .** Effects of treatment on flow dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* **1999**; 33: 575-580.
114. **Lieberman Eh, Gerhard MD, Uehata A., Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA:** Estrogen improves endothelium dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* **1994**; 121: 936-941.
115. **Horning B, Morner V, Drexler H:** Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* **1996**; 93: 210-214.
116. **DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR.** Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium dependent vasodilation in healthymen. *Circulation* **2000**; 102-1351.
117. **Blair, SN.** Physical activity, fitness, and coronary heart disease. In: Physical Activity, Fitness, and Health, Bouchard, C, Shephard, RJ, Stephens, T (Eds) , *Human Kinetics Publishers, Champaign , IL* **1994**.

118. **Paffenbarger, RS Jr Hyde, RT, Wing, AL, Lee, IM.** The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Eng J Med* **1993**; 328: 538.
119. **Leiv Sandvik, Jan Erikssen, Erik Thaulow, Gunnar Erikssen, Reidar Mundal, and Kaare Rodahl.** Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Eng J Med* **1993**; 328: 533.
120. **Jonathan Myers, Ph.D., Manish Prakash, M.D., Victor Froelicher, M.D., Dat Do, M.D.,** Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Eng j Med* **2002**; 346: 793.
121. **Taylor RS, Brown A, Ebrahim S., Jolliffe J, Noorani H, Rees K.** Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* **2004**;116:682.
122. **Hambrecht, R., A. Wolf, S. Gielen, A. Linke, J. Hofer, S. Erbs, N. Schoene, G. Schuler.** Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **2000** 342:454-460.
123. **Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B.** Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention. Role of physical exercise. *Circulation* **1997**; 96: 2534.
124. **Hambrecht, R., C. Walther, S. Mobius-Winkler, S. Gielen, A. Linke .**Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* **2004**; 109:1371.
125. **Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Piña IL, Southard D, Williams MA.** Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* **2007**; 115:2675.
126. **Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J.** Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* **2001**; 104: 1694.
127. **Thompson, PD.** Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. *Circulation* **2005**; 112:2354.
128. **Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS.** Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* **2001**; 104:1694.
129. **Dennis, C,** Rehabilitation of patients with coronary artery disease. In: *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 4th ed, Braunwald, E (Ed), Saunders, Philadelphia 1992.*p.1382.
130. **McElroy, PA, Janicki, JS, Weber, KT.** Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **1988**; 62:35A.
131. **American College of Sports Medicine.** Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Lea & Febiger, Philadelphia **1993**.

132. **Goodman, J, Shephard, RJ, Miller, HS (Eds), Marcel Dekker.** Assessment of exercise capacity and principles of exercise prescription. In *Exercise and the Heart in Health and Disease*, New York **1992**.
133. **Reddy, HK, Weber, KT, Janicki, JS, McElroy, PA.** Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **1988**; 12:353.
134. **McElroy, PA, Janicki, JS, Weber, KT.** Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **1988**; 62:35A.
135. **Kenney WL, Humphrey RH, Bryant CX, Mahler DA, Froelicher VF, Miller NH, York TD.** American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th ed, Williams & Wilkins, Baltimore **1995**.
136. **Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. (**August 24, 2006**).
137. **Dimsdale JE, Hartley LH, Guiney T, Ruskin JN, Greenblatt D.** Postexercise peril. Plasma catecholamines and exercise. *JAMA* **1984**; 251:630.
138. **Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubbs M, World M, Deanfield JE.** Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.* **1999**;33: 1379-1385.
139. **Berlin J Colditz GA.** A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heartdisease. *Am J Epidemiol.* **1990**;132:612-628.
140. **Moyna NM, Moyna PD.** The effect of Physical Activity on Endothelial Function in Man. *Acta Physiol Scand.* **2004**;180:113-123.
141. **Lavrencic A, Salobir BG, Keber I.** Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2000**; 20:551-555.
142. **Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rödler S, Quittan M, Mayer G, WolztM.** Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *ClinTransplant.* **2002**; 16: 137-143.
143. **Kingwell B.** Nitric oxide-mediated regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB.* **2000**;14: 1685-1696.
144. **Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubbs M, World M,Deanfield JE.** Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.***1999**;33: 1379-1385.
145. **Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I.** Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. *Circulation.* **2003**;108: 530-535.
146. **Yu CM, Li LS, Lam MF, Siu DC, Miu RK, Lau CP.** Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: Experience from a randomized, controlled study. *Am Heart J.* **2004**;147:/e24.
147. **Miyashita T, Okano Y, Takaki H, Satoh T, Kobayashi Y, GotoY.** Relation between exercise capacity and left ventricular systolic versus diastolic function during exercise in patientsafter myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* **2001**;12: 217-225.

148. **Amundsen, Brage H. Rognum, Øivind, Hatlen-Rebhan, Gudrun and Slørdahl, Stig A.** High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease', *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **2007** 42: 2, 110 — 117.
149. **Scheen Aj.** from obesity to diabetes Why, When and Who. *Acta Clin Belg* **2000**. 55: 9-15
150. **Lemura, L.M. Amdreacci, J.** Lipid and Lipoprotein Profiles, Cardiovascular Fitness, Body Composition and Diet During and After Resistance, Aerobic and Combination Training in Young Woman. *Eur. Journal Appl. Physiology* **2000**, 82: 5–6.
151. **Akgün, N;** “Şişmanlığın Tedavisinde Egzersizin Yeri”, *Spor Hekimliği Dergisi*, **1995**. 20(3):91-103.
152. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* December. **2003**; Vol. 10 (supl 1):1-78.
153. **Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, Eaton GM, Lauer MA, Sheldon WS, Grines CL, Halpern S, Crowe T, Blankenship JC.** Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome a randomized controlled trial, *JAMA* 290 **2003**; 2292–2300.
154. **Devereux RB, Reicheck N.** Echocardiographic determination of left ventricular mass: anatomic validation of the method. *Circulation* **1977**; 55:613-618.
155. **Yamamoto K, NishimuranR, Burnett J Jr.** Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: Contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *Journal of Am Soc. Echocardiography* **1997**;10:52-59.
156. **Jae K. OH, James B Seward, A. Jamil Tajik.** Doppler Echocardiography and Color Flow Imaging: Comprehensive Non-invasive Hemodynamic Assessment Chapter 4, *The Echo Manual* 3rd edition. *Lippincott Williams & Wilkins* **2007**: page: 59.
157. **Sohn DW, Chai IH, Lee DJ.** Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *JACC*, **1997**;30: 474-480.
158. **Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA.** Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue doppler. *JACC*, **2001**;37: 278-285.
159. **Antti L, Kaj G, Marjo R, Arja N, Heini H, Ilkka V.** Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in Type 2 diabetes. *Cardiovascular Ultrasound* **2007** 5:32 ; 120-132.
160. **Møller J, Sondergaard E, Poulsen.** Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: Powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *Journal of Am Soc. Echocardiography* **2001**; 14: 757-763.
161. **Redfield M, Jacobsen S, Burnett J Jr.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **2003**; 289:194-202.
162. **Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S.** Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**;1:CD001800 134-156.
163. **Lee IM, Skerrett PJ.** Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med .Sci.Sports Exerc.* **2001** Jun;33(6 Suppl):459-471.

164. **S. Subaşı, N. Gelecek, N. Özdemir, M. Örmən.** Influences of acute resistance and aerobic exercises on plasma homocysteine level and lipid profiles *Turk J Biochem* **2009**; 34 (1) ; 9–14.
165. **Hayward, R., Ruangthai, R., Karnilaw, P., Chicco, A., Strange, R., McCarty, H. Westerlind, K.C.** Attenuation of Hcy-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology.* **2003** 9: 207-214.
166. **Irfan Moinuddin, David J. Leehey.** A Comparison of Aerobic Exercise and Resistance Training in Patients With and Without Chronic Kidney Disease. *ACKD* **2008** 15;1: S 83-96.
167. **Halimi S. The Roadmap study.** Primary cardiorenal prevention in patients with type-2 diabetes. *Presse Med.* **2005** Oct 22;34(18):1300-2.
168. **McArdle WD, Katch FD, Katch VL.** Exercise physiology: 4TH ed. Baltimore(MD) : *Williams&Wilkins* **1996** S 23-62.
169. **Smith, JK, Dykes, R, Douglas, JE, Krishnaswamy G; Berk S.** Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* **1999**; 281:1722.
170. **Weintraub MS; Rosen Y; Otto R; Eisenberg S; Breslow JL.** Physical exercise conditioning in the absence of weight loss reduces fasting and postprandial triglyceride-rich lipoprotein levels. *Circulation* **1989** May;79(5):1007-1014.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Levent SOYER
Doğum Tarihi ve Yeri : 26.07.1979/ KIBRIS
Medeni Durumu : Evli
Adres : Turgut Özal Bulvarı Güzelyalı Mah. 21 sk. Kenanoğlu
Apt. Kat:5, Daire No: 10 Seyhan/ADANA
Telefon : 0 322 231 11 45
Fax : -
E. mail : leventsoyer@doctor.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD
Dernek Üyelikleri : Türk Kardiyoloji Derneği
Alınan Burslar :
Yabancı Dil(ler) : İngilizce