

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER EKTAZİSİ OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA VON WILLEBRAND FAKTÖR (vWF) VE
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 (PAI-1)
DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA YOLCU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLÜMSER HEPER**

BOLU, 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen hocalarıma sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gülümser HEPER ve Prof. Ertan YETKİN'e bir kez daha teşekkür ederim.

Beni daima destekleyen sevgili eŐim Dr. Canan YOLCU'ya ve bugünlere gelmemde her türlü maddi ve manevi desteđi esirgemeyen aileme teŐekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• ŞEKİLLER VE RESİMLER	viii
• TABLOLAR	ix
• ÖZET	x
• ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KORONER ARTER EKTAZİSİ	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etyoloji	6
2.1.4 Histopatolojik ve Patofizyolojik Bulgular	7
2.1.5 Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri	13
2.1.6 Semptomatoloji	15
2.1.7 Tedavi	16
2.1.8 Prognoz	17
2.2 METABOLİK SENDROM	18
2.2.1 Tanım	18
2.2.2 İnsülin ve İnsülin Direnci	19
2.2.3 Dislipidemi	20
2.2.4 Hipertansiyon	21
2.2.5 Vasküler inflamasyon ve Protrombotik Durum	21
2.2.6 Glukoz İntoleransı	22
2.2.7 Obezite	23
2.2.8 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı İlişkisi	23
2.2.9 Tanı	24
2.2.10 Tedavi	25

2.3 VON WILLEBRAND FAKTÖR	25
2.4 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBTÖR-1	30
2.5 ENDOTEL VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Olgu Seçimi	37
3.2 Çalışma dizaynı	38
3.3 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ach	Asetilkolin
AT II	Angiotensin II
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
BMI	Vücut kitle indexi
CRP	C reaktif protein
CX	Sikümflex arter
DM	Diyabetes mellitus
ED	Endotel disfonksiyonu
ESM	Extraselüler matrix
ET	Endotelin
FFA	Serbest yağ asidi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM -1	İnterselüler adezyon molekülü-1
IL	İnterlökin
IVUS	İntravasküler ultrasound
ID	İnsülin direnci
KAE	Koroner arter ektazisi
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	Sol ana koroner arter
MBG	Miyokardiyal blush grade
MI	Miyokard infarktüsü
MMP	Matrix metaloproteinazlar
MS	Metabolik sendrom
PA	Plazminojen aktivatörü
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
SS	Shear stres

TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
uPAR	Ürokinaz tip PA reseptör
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
vWF	Von willebrand factor

ŞEKİLLER VE RESİMLER

	Sayfa
Resim 1. KAE'nin anjiyografik görünümü. Çalışmaya aldığımız bir hastanın sağ ve sol koroner anjiyografi görüntüleri.	4
Şekil 1. Yeniden şekillenme (Remodeling) fizyopatolojisi	8
Şekil 2. KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler	9
Şekil 3. vWF ve trombogenez	27
Şekil 4. PAI etki mekanizması ve ESM yıkılması	32
Şekil 5. PAI-1 ve vWF'nin koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem ve MPP'de yeri	33

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması	4
Tablo 2. KAE etyolojisi	6
Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri	24
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası ANOVA analizi	42
Tablo 5. Grupların vWF ve PAI-1 düzeyleri ve gruplar arası ANOVA analizi	44

ÖZET

Dr. Mustafa Yolcu. Koroner arter ektazisi olan ve olmayan hastalarda von willebrand faktör (vWF) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri ve metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu 2009.

Koroner arter ektazisi (KAE) rutin koroner anjiyografiler sırasında tespit edilen, kendine özgü semptomu olmayan, lokalize yada diffüz koroner genişlemelerdir. Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir. KAE patogenezinde temel nokta media tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının incelmesidir. Metabolik sendrom (MS) santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik ortamı içeren klinik tablodur.

Bu çalışmada vWF ve PAI-1 düzeylerinin KAE olan ve olmayan hastalarda fibrinolitik sistem aktivitesi ve endotelial fonksiyona etkisini inceledik.

157 KAE'li, 50 KAH'lı hasta ve 52 normal koroner anatomiye sahip birey çalışma ve istatistiksel analize dahil edildi. Yaş, cinsiyet, DM varlığı, hipertansiyon, sigara içiciliği gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve MS varlığı ve hastaların aldığı tedaviler sorgulandı. Tüm hastaların vWF ve PAI-1 düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya Temmuz 2003-Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan rutin koroner anjiyografiler sırasında KAE tespit edilen ve düzenli şekilde takip edilen hastalar alındı.

Kardiyovasküler risk faktörleri açısından KAE olan ve olmayan hastalar arasında yalnızca cinsiyet anlamlı farklıydı. İzole KAE'li hastalarda vWF seviyesi yüksek olarak tespit edildi. PAI-1 seviyesi KAE'li hastalarda KAH ve normal koroner arterlere sahip bireylerle karşılaştırıldığında düşük olarak bulundu. MS sıklığı gruplar arasında benzerdi..

Çalışmamızda KAE'li hastalarda vWF artışı ile koagülasyon sisteminin aktif olduğu ve endotel disfonksiyonunun varlığı, PAI-1 azalması ile de muhtemel, fibrinolitik sistemin ve beraberinde MMP'nin aktif olduğu gösterildi. Fibrinolitik sistemde aktif plazmin MMP aktivasyonuna yol açarak medyal hasar ile ektazi gelişiminde önemli rol oynar. Ayrıca vWF endotel disfonksiyonu için iyi bir gösterge olup ektazili hastalarda yüksek tespit edilmesi endotel disfonksiyonunun göstergesidir. Bu veriler hastalığın progresyonu ve tedavisi için önemli patogenetik mekanizmalar olarak dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazisi, vWF, PAI-1

ABSTRACT

Dr. Mustafa Yolcu. Comparison of von willebrand factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and prevalence of metabolic syndrome in patients with and without coronary artery ectasia patients. Abant Izzet Baysal University, Izzet Baysal Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Thesis of Graduation, Bolu 2009.

Coronary artery ectasia (CAE) is defined as localized or diffuse dilatation of the coronary arteries without specific symptoms determined during routine coronary angiography. Its frequency has been found to be 0.3-10 % in different studies. The major feature of the CAE pathogenesis is the destruction of musculoelastic elements, accumulation of collagen and elastin in the media layer, and eventually thinning of the vessel wall. Metabolic syndrome (MS) is a clinical entity which includes central obesity, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, vascular inflammation and prothrombotic environment.

In this study we aimed to assess the plasma levels of vWF and pai-1 which determine the endothelial function and fibrinolytic activity in patients with and without CAE.

One hundred and fifty seven consecutive patients with CAE, 52 patients with normal coronary arteries, and 50 patients with coronary artery disease (KAH) were included in the study and statistical analysis. Presence of MS and cardiovascular risk factors, such as age, gender presence of DM, hypertension, and smoking status, and patients medication were recorded. Plasma levels of vWF and PAI-1 were measured in all patients. This study included the patients who were diagnosed as CAE during routine coronary angiography and being regularly followed in our clinic between July 2003-June 2009.

Among the cardiovascular risk factors, only the gender significantly differed between patients with and without CAE. The highest levels of vWF was found in patients with isolated CAE. PAI-1 levels were found to be lower in patients with CAE compared to patients with KAH and normal coronary arteries. The prevalence of MS was comparable in all our study population.

Our study demonstrated that increased vWF levels shows the activated coagulation system and endothelial dysfunction and decreased PAI-1 levels, probably, activates fibrinolytic system and matrix metalloproteinase (MMP) in patients with CAE. Active plasmin plays a pivotal role in the development of ectasia activated by MMP in the fibrinolytic system, resulting medial injury. vWF is a good indicator for endothelial dysfunction, and of its high levels show endothelial dysfunction in CAE patients.

Key words: Coronary artery ectasia, vWF, PAI-1

GİRİŞ

Koroner arter ektazisi, doğuştan yada kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (1-4). Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (1, 6-8).

Etyolojide, hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler , %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları olduğu ileri sürülmektedir(6, 3).

Ektazi patogenezinde temel nokta medya tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının toleransına incelmesidir (9, 45). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres neden olarak sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur (4).

Matrix metaloproteinazlar extraselüler matrix yıkılmasında önemlidir (42). Koroner arter ektazili hastalarda matrix metaloproteinaz aktivitesi artmış olup bu artış medyal hasar ve ektazi gelişimi için önemlidir (1, 42).

Ektazide anjiyografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (4, 62). Bu bulgular gecikmiş antegrad doluş ve drenaj (koroner yavaş akım), segmental geri akım (backflow) fenomeni (milking fenomeni), dilate koroner segmentlerde lokal radyoopak birikimi (stazis) olarak tanımlanır (4, 62).

Metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik ortamı içeren klinik tablo olup koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bir arada bulunmasıdır (94, 95, 96).

Koagülasyon sırasında salınan von willebrand faktör trombositleri subendotelial matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür (1, 149, 167). Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder (140, 142). Ayrıca endotel disfonksiyonu için noninvaziv iyi bir göstergedir (132, 137, 143, 149, 151).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 serin proteinaz inhibitör ailesinden olup doku-tip plazminojen aktivatörünün (t-PA) major fizyolojik inhibitörüdür (163). PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar (171).

PAI-1 azalması, plazminojen aktivatör aktivasyonunda artış ile artmış plazmin oluşumuna neden olur (171). Artmış plazmin fibrinolitik ekti ile birlikte doku matrix metaloproteinazların da aktivasyonuna yol açar (171). Böylece aktive olan MMP'nin de extraselüler matrix yıkımına ve sonuçta ektazi gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (171).

GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER EKTAZİSİ

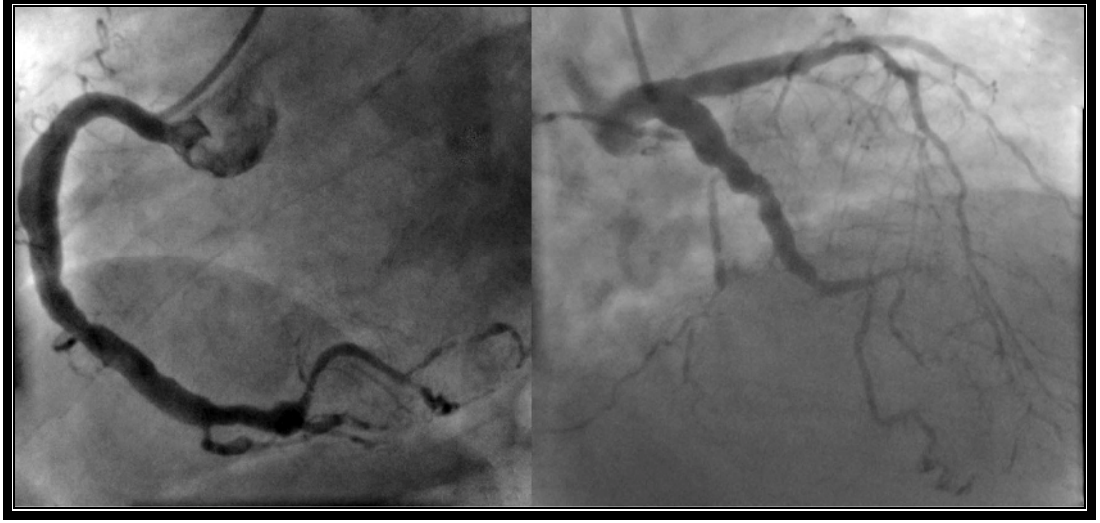
2.1.1 Tanım

Koronar arter ektazisi (KAE), doğuştan ya da kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (1-4) (Resim 1). Stenotik KAH'nın eşlik etmediği koroner arter dilatasyonu izole KAE olarak tanımlanır (4, 5). Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (1, 6-8). İzole ektazi sıklığı ise %0.12-1.3 arasındadır (9).

Bu koroner anomali ilk olarak 1761'de Morgagni tarafından tanımlanmıştır (6, 10). Ektazi terimi ilk olarak Bjork tarafından dilate koroner arterleri tanımlamak için kullanılmıştır (11). 1958 yılında Munker ve ark. koroner anjiyografide ilk kez anevrizmayı göstermiştir (12). Bourgon 1812'de ani ölüm sonrası RCA dilatasyonunu tanımlamıştır (13).

KAE sınıflamasında birçok tanımlama kullanılmaktadır (Tablo 1) (14). Ektazinin koroner arterdeki yaygınlığına göre fokal ve diffüz olarak tanımlanır (14). Koroner arterin tamamı ektazik ise diffüz, lokalize bir kısmı ektazik ise fokal olarak tanımlanır (14). Bir diğer sınıflama da sakküler ve fuziform ektazi tanımlaması olup sakküler ektazi transvers çapın, fuziform ektazi ise longitüdüinal çapın daha büyük olduğu ektazilerdir (15). Diffüz koronaropati terimi de ciddi koroner arter darlığı olmaksızın, sol ön inen arter (LAD) ve sağ koroner arterde (RCA) birlikte diffüz fuziform genişlemeler için kullanılır (5).

KAE, koroner arter lümen çapına göre de 3'e ayrılır. 5 mm'nin altı küçük ektazi, 5-8 mm arası orta çapta ektazi ve 8 mm'nin üzeri ise dev ektazi olarak tanımlanır (16).



Resim 1. KAE'nin anjiyografik görünümü. Çalışmaya aldığımız bir hastanın sağ ve sol koroner anjiyografi görüntüleri.

Markis ve ark. KAE'yi 4 gruba ayırmış olup, tip1; iki yada üç damarda diffüz ektazi, tip2; bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi, tip3; sadece bir damarda diffüz ektazi, tip4; lokalize yada segmental ektazi olarak tanımlanmıştır (4).

<u>Ektazi çapına göre</u>	Küçük; Ektazi çapı 5 mm'den küçüktür Orta; Ektazi çapı 5-8 mm arasındadır Dev; Ektazi çapı 8 mm'den büyüktür
<u>Transvers-longitudinal boyuta göre</u>	Sakküler; Transvers çap longitudinal çaptan uzundur Fusiform; Longitudinal çap transvers çaptan büyüktür
<u>Damar duvar bütünlüğüne göre</u>	Gerçek; Ektazi tüm damar duvarını içerir Psödoanevrizma; Damar duvar bütünlüğünde bozulma
<u>Topografik sınıflama (Markis ve ark)</u>	Tip1; İki veya üç damarda diffüz ektazi Tip2; Bir damarda diffüz, başka damarda lokalize ektazi Tip3; Sadece bir damarda diffüz ektazi Tip4; Lokalize yada segmental ektazi

Tablo 1. Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması.

Bir başka tanımlama gerçek ve yalancı anevrizma şeklinde olup gerçek koroner anevrizma intima, medya ve adventisyayı içerirken, yalancı anevrizma adventisya veya perivasküler doku hasarı ile damar bütünlüğünün kaybı ile karakterizedir (14). Yalancı anevrizma anjiyografik olarak anevrizmatik dilatasyonla birlikte intravasküler ultrasound (IVUS) da rüptüre ve içi boşalmış plak tespit edilmesi ile tanımlanır ve bunlar tipik sakküler ektazilerdir (15, 17).

Tunick ve ark. fusiform genişlemeleri ektazi olarak değerlendirip, lokal olan sferik veya sakküler genişlemeler için diskret anevrizma ifadesini kullanmıştır (18).

RCA'nın proksimal ve orta segmentleri ektazinin en sık görüldüğü yerlerdir (2). Bunu sırasıyla sirkümfleks arter (Cx) ve LAD izler (2). Sol ana koroner arterde (LMCA) ektazi oldukça nadirdir (19). Giannoglou ve ark. 331 ektazili hastada damar tutulum oranları; RCA %44.4, Cx %24.8, LAD %24.5 ve LMCA %3.9 olarak tespit edilmiştir (20).

2.1.2 Epidemiyoloji

Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ve yeni tanı yöntemleri, daha fazla KAE'li vakanın ortaya çıkmasına neden olmuştur (21). Hastaların çoğunun asemptomatik olması ve iskemik semptomlarla rutin koroner anjiyografi işlemi sırasında tespit edilmesi nedeniyle gerçek insidans net olarak bilinmemektedir (21).

Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (1, 6-8). Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklı olmasından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. (2, 4, 6, 20).

Giannoglou ve ark. 10524 hastada koroner ektazi insidansını %2.7, izole KAE'i %0.35 olarak tespit etmiştir (20). Kruger ve ark 16341 anjiyografide insidansı %3.1 olarak belirtmiştir (5).

Suzuki ve ark 1373 hastada yaptıkları çalışmada KAE insidansını %5.4 olarak bildirilmiştir (93). 1125 koroner anjiyografinin incelendiği bir başka çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak bildirilmiştir (23,24). Bu çalışmada hastaların %88'inin erkek ve en sık tutulan koroner arterin RCA olduğu belirtilmiştir (23, 24).

Varol ve ark yaptığı epidemiyolojik çalışmada 11994 hastada izole KAE insidansı %4.6 olarak belirtilmiştir (25). Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığı %1.08 olarak bulunmuştur (27).

2.1.3 Etiyoloji

Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (6, 3). Ateroskleroz en sık etyopatogenetik faktör olup aterosklerozun varlığının kanıtları olmadığına nonaterosklerotik ektazi olarak değerlendirilmelidir (28, 29). Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda, KAE olan hastalarda patogeneizde aterosklerozdan ayrılan özelliklerinin olduğu ön plana çıkmakta ve bilinenin aksine aterosklerozun KAE patogenezinde daha az rol alabileceği düşünülmektedir (1).

<u>A. Konjenital nedenler</u>	<u>B. Kazanılmış nedenler</u>
1. Konjenital kalp hastalıkları	1. Aterosklerozis
2. Arteriyovenöz malformasyonlar	2. Kawasaki sendromu
3. Koroner fistüller	3. Kimyasal ajanlar (Kokain, Herbisidler)
4. Genetik veya kalıtsal hastalıklar	4. Konnektif doku hastalıkları
Marfan sendromu	Sistemik lupus eritematozus
Nörofibromatozis tip 1	Behcet hastalığı
OD polikistik böbrek hastalığı	Tekrarlayan polikondrit
Hereditör hemorajik telenjektazi	Takayasu arteriti
Ehlers-Danlos	Poliarteritis nodoza
Fibromusküler displazi	Ankilozan spondilit
	5. İnfeksiyonlar
	Sifiliz
	Mantarlar
	Lyme hastalığı
	6. Travma
	7. İatrojenik
	Direk koroner atektomi
	Balon anjioplasti veya stent
	8. İntrakoroner brakiterapi sonrası

Tablo 2. KAE etyolojisi

Konjenital olarak koroner arterler ile kalp boşlukları arasındaki ve koroner arterler ile diğer damarlar arasındaki anormal fistüller, artmış kan akımı sonucu koroner damar dilatasyonu ile anevrizma oluşumu ile sonuçlanır (30, 31). Genetik

geçiş gösteren marfan sendromu, nörofibrinomatosis, polikistik böbrek hastalığı ve hemorajik telenjektaziler de konjenital nedenler arasında sayılabilir (9, 32, 33).

Poliarteritis nodoza, takayasu hastalığı, kawasaki hastalığı ve Behçet hastalığı gibi sistemik inflamatuvar vaskülitler, skleroderma, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıkları, Ehler Danlos sendromu, marfan sendromu ve herediter hemorajik telenjektazi gibi herediter kollajen bozuklukları ateroskleroz dışı etyolojik nedenler arasındadır (34). Sifiliz ve mikotik hastalıklar da etyolojik nedenler arasındadır (5, 8).

KAE'nin, nadir nedenleri arasında koroner invaziv girişimler ve travma sayılmaktadır (9). Çok nadiren de herediter hemorajik telenjektazi (Osler-Weber-Rendu hastalığı) ve quartian malarya ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (35, 37).

2.1.4 Histopatolojik ve Patofizyolojik Bulgular

Arteriyel sistem elastik arterler (Aorta ve major dalları), musküler arterler (İnternal karotis, koroner, brakial, femoral, renal, mezenterik) ve arteriyollerden oluşur (9). Koroner arterler orta boy musküler arterlerdir (9).

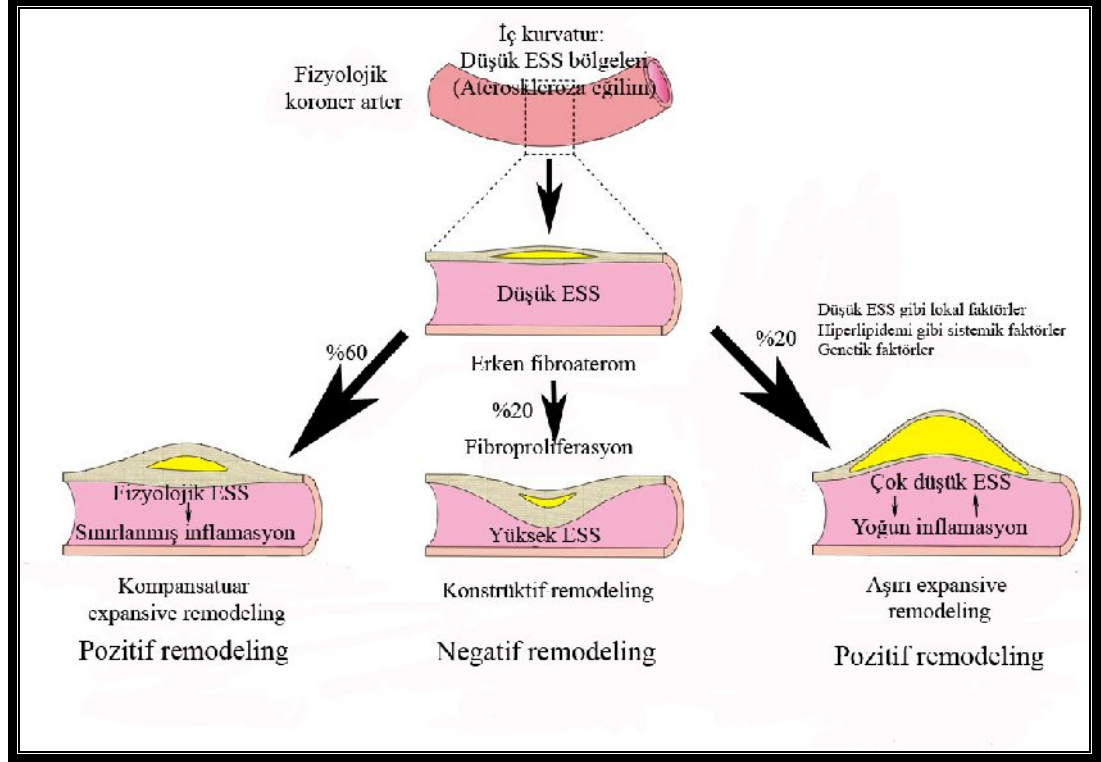
Yetişkinlerde altta yatan en sık patoloji aterosklerozdur (3, 19). CASS'de ektazi saptanan hastaların %90.8'inde, bir başka çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlığın eşlik ettiği tespit edilmiştir (2, 38). KAH ile ektazinin bu sıklıktaki birlikteliği patofizyolojide ortak mekanizmalar olduğunu ve ektazinin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir (21).

Histopatolojik bulgular, lokal plak büyümesine cevap olarak arteriyel yeniden şekillenmenin (remodeling) farklı formlarını içerir (39). Arteriyel yeniden şekillenme lokal hemodinamik ve biyokimyasal faktörlere cevap olarak kesit alanında vasküler yapının değişmesidir (39). 3 tip yeniden şekillenme paterni tanımlanmıştır (Şekil 1) (39).

1. Konstrüktif yeniden şekillenme, external elastik membran ve lümen alanının birlikte daralmasıdır (39, 40).
2. Kompansatuvar expansive yeniden şekillenme, korunmuş lümen çapı ve birlikte total external elastik membran yüzeyinde artış olmasıdır (39, 40).
3. Aşırı expansive yeniden şekillenme de external elastik membran ve lümen boyutu birlikte artmasıdır (39, 40).

KAE aşırı expansive yeniden şekillenmenin abartılmış formudur (40, 41).

Matrix metaloproteinazlar (MMP) extraselüler matrix (ESM) yıkılmasında önemlidir (42). Hayvan deneylerinde MMP'nin fazla sentezlenmesi expansive arteryel yeniden şekillenme ile ilişkili olup MMP baskılanmasının koruyucu olduğu gösterilmiştir (42).

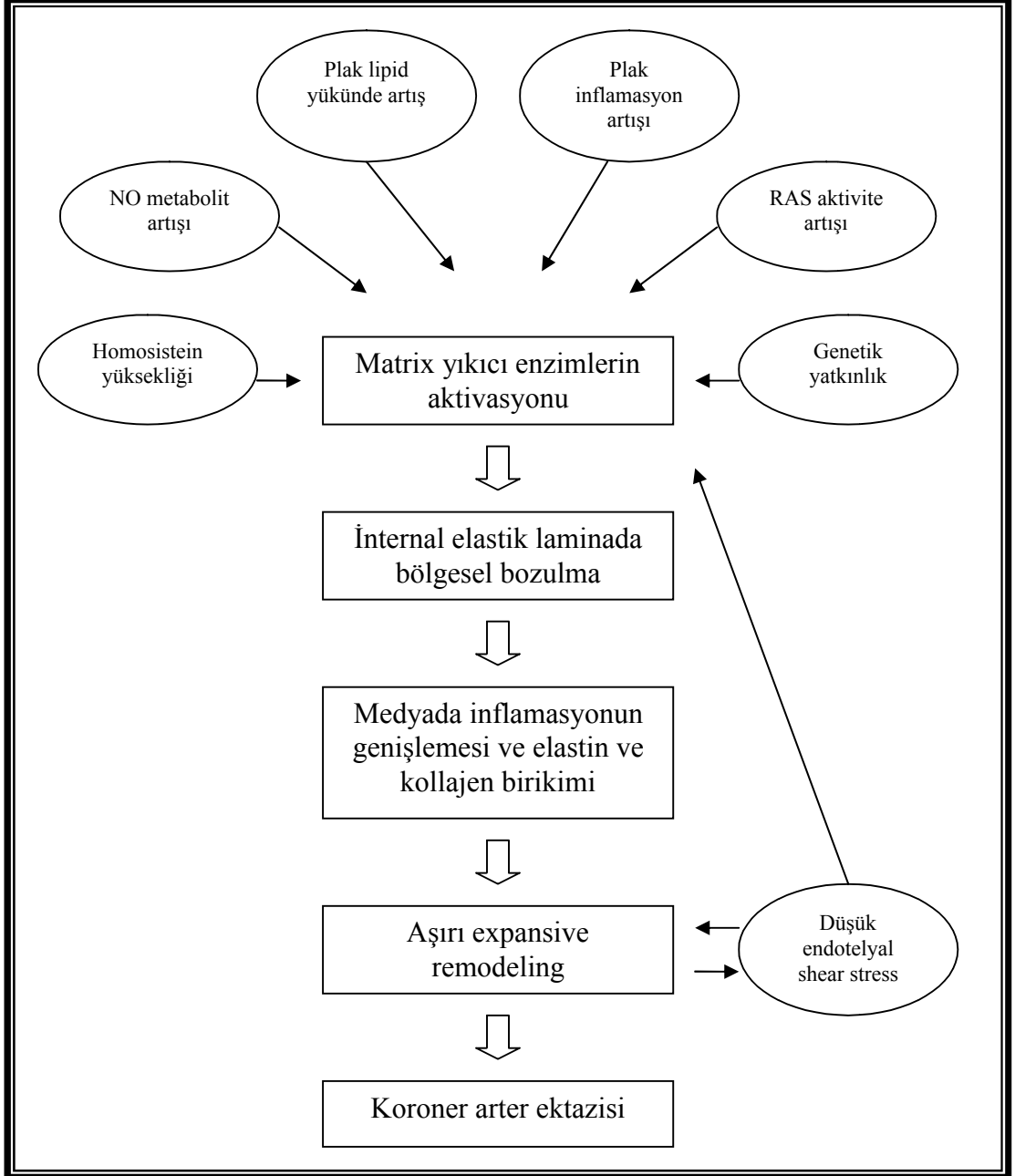


Şekil 1. Yeniden şekillenme (Remodeling) fizyopatolojisi (ESS-Endotelial shear stres)

KAE patogenezinde temel nokta medya tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının incelmesidir (9, 45). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres toleransına neden olarak, sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur (4). Aynı zamanda damar duvarının incilmesi ve duvar stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur (46). Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme sonucu diffüz ya da lokal ektazi gelişir (46).

Makrofajlar kollejenaz aktivite dahil birçok proteazı inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sentezler (48, 49). Makrofajlar modifiye edilmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endositozuna yanıt olarak elastaz salgırlar (48, 49). Endotelial

hücreler tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktörde elastaz salgılanmasını uyarak endotelial hasara katkıda bulunur (50). Koroner arter duvarının bağ dokusunun özellikle proteaz aktivite ile zayıflaması, pozitif koroner yeniden biçimlenmeye neden olmaktadır (51).



Şekil 2. KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler

Aterosklerozun eşlik ettiği ektazi olgularının histopatolojik incelemesinde, internal ve external elastik laminada destrüksiyon, lipid birikimi, fokal

kalsifikasyonlar, intramural kanama, intima ve medyada yaygın atrofi ve dejenerasyon olduğu, düz kasların yerini hiyalinize kollajenin aldığı ve damar çeperinin incelendiği tespit edilmiştir (4, 26, 45, 47) .Glagov ve ark. aterosklerotik plağın koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompensatuar genişlemenin de başladığını belirtmişlerdir (39).

Sistein proteinaz (Katepsin gibi) ve serin proteinaz (Nötrofil elastaz, plasminojen aktivatör, plazmin, kimaz ve triptaz gibi) gibi proteolitik enzimlerin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (43, 44).

Lamblin ve ark. aterosklerotik KAE'li hastalarda MMP-3 5A allel polimorfizminin prevalansını yüksek olarak tespit etmiştir (52, 10). Gen polimorfizmi, ektazi gelişimi için önemli role sahip artmış MMP-3 ekspresyonuyla birliktedir (52). Benzer olarak Tengiz ve ark. aterosklerotik ektazili hastalarda MMP-3'ü, ektazisi olmayıp stenotik KAH olanlara göre yüksek olarak bulmuşlardır (9, 53). Ayrıca bu hastalarda vasküler inflamasyonun göstergesi olarak C reaktif protein (CRP) seviyeleri yüksektir (9,5 3). İzole KAE'li hastalar ektazi olmadan kritik stenoza sahip KAH ve normal koroner anatomiye sahip hastalar ile karşılaştırıldığında CRP de yüksek olarak tespit edilmiştir (54).

Turhan ve ark. çalışmasında E-selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) plazma seviyeleri ektazili hastalarda KAH ve normal koroner arterleri olanlara göre yüksek olarak bulunmuş ve bu üç marker ile ektazik segmentin uzunluğu arasında korelasyon tespit edilmiştir (21, 55).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) güçlü anjiyogenik özelliği olan ve inflamasyonda önemli rolü olan endotelial büyüme faktörüdür (56). Savino ve ark. çalışmasında ektazili hastalarda VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (56). Aynı zamanda artmış VEGF, MMP sentezini tetiklemekte (MMP'de VEGF sentezini artırır) ve bu iki faktör arasındaki kısır döngü damar duvarındaki yapısal değişiklikleri artırmaktadır (56).

Yetkin ve ark. sistein proteaz familyasından katepsin inhibitörü olan sistatin C ve transforming growth factor β -1 (TGF- β 1) düzeylerini KAH'ın eşlik ettiği KAE'li hastalarda yüksek olarak tespit etmiş ve KAE patogenezinde ESM yeniden şekillenmesiyle ateroskleroz dışı faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (57).

Vakaların çoğunda tek damar tutulumu olup, kan akımında ve yıkanmasında bozukluk KAE'in major karakteristiğidir (5, 34). Dilate koroner segmentte gecikmiş antegrad doluş, segmental geri akım fenomeni ve staz (Lokal opak birikimi) koroner görüntüleme sırasında gözlenir. (5, 34).

Yapılan farklı çalışmalarda familial hiperkolesterolemi ve abdominal aort anevrizması ile sıklıkla birlikte olduğu tespit edilmiştir (36, 58). Bir çalışmada abdominal aort anevrizması ile opere edilen hastaların %26.8'inde KAE saptanmıştır (58).

KAE'de abdominal aort anevrizmasının daha fazla görülmesi ve her iki durumun da aterosklerotik sürece bağlı olarak musküloelastik tabakanın hasar görmesi nedeniyle ortak bir mekanizmanın olduğu ileri sürülmüştür (47, 59). Buna kontrast olarak diyabetik hastalarda KAE ve abdominal aort anevrizma sıklığının az olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (1). Ateroskleroz için majör risk faktörü olan diabetes mellitusun (DM) KAE için protektif olması, aterosklerozun KAE oluşumunda etkisinin daha az olabileceğini düşündürmektedir (1). Abdominal aort anevrizmasının etyopatogenezinde olduğu gibi KAE'de de inflamatuvar süreçlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (60). Ancak, bir çalışmada torakoabdominal aort anevrizması ve periferik arter hastalığı olanlarda KAE insidansının artmadığı bildirilmiştir (61).

Assenden aort anevrizmalarında KAE insidansı artmıştır (9). Assenden aort anevrizma operasyonu uygulanan 82 hastanın incelendiği bir çalışmada, 21 hastada (%25.6) KAE tespit edilmiştir (9). Bu bulgular aortik ve koroner ektaziler arasında benzer patogenetik mekanizmaların olduğunu göstermektedir (9).

KAH risk faktörlerinden hiperlipidemi, sigara içiciliği ve hipertansiyon ektazinin eşlik ettiği KAH'da sık rastlanan risk faktörleridir (62). Yapılan çalışmaların çoğunda, KAH eşdeğeri kabul edilen DM ile KAE arasında ters ilişki tespit edilmiştir (62, 63). DM primer olarak medyayı etkilemeden intimayı etkiler, bu nedenle negatif yeniden şekillenmeye neden olur (62, 63) . DM'de endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur ve bundan NO sentezi ve inhibisyonundaki dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır (62, 63).

KAE prevalansı ve KAH risk faktör ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, ailevi hiperlipidemili asemptomatik 197 hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve

ektazi prevalansı ailevi hiperlipidemili hasta grubunda %15, kontrol grubunda %2.5 olarak tespit edilmiştir (36). Aynı çalışmada, ektazi saptanan tüm hastalarda LDL/HDL oranı ve LDL değeri yüksek olarak bulunmuş ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ektazi arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (36). Ailevi hiperlipidemide lipoprotein metabolizma bozukluğunun ektazi oluşumuna predispoze durum oluşturduğu belirtilmiştir (36).

Heterozigot famiyal hiperkolesterolemili hastalarda açlık plazma insülin düzeyi ve KAE arasında ilişki tespit edilmiştir (21). Hiperinsülineminin aterosklerozda vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonuna, ESM üretiminde artışa ve sonuçta arteriyel yeniden şekillenmenin alevlenmesine neden olabileceği belirtilmiştir (21).

Virmani ve ark. yaptığı patolojik çalışmada 38 aterosklerotik ve 14 inflamatuvar ektazili hasta incelenmiş ve ektazide histopatolojik olarak plak invazyonu yada inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (64). Markis ve ark. aterosklerotik KAE'li hastaların patolojik örneklerinde ektazik damar bölgesinde medyanın invazyon ve destrüksiyonunu göstermiştir (4). Medyanın intakt olduğu yüzeylerde ektazinin olmadığı tespit edilmiştir (4). Bu nedenle bu iki çalışma, ektazi gelişiminde medyanın önemli rolünü göstermektedir (4).

Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi insertion veya delesyonel olarak KAE oluşumuna yakınlık oluşturur (65). Özellikle DD genotipinin ektazi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (65).

Angiotensin II (AT II) vasküler duvar homeostazının major determinantı olup aterosklerozda endotel disfonksiyonu, inflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesi, oksidatif stres, hücrel proliferasyon, fibrozis ve trombozis ile ilişkilidir (21). AT II'nin plazma ve doku seviyelerinin artmasına neden olan spesifik genetik polimorfizm KAE ile ilişkili olarak bulunmuştur (21).

KAE gelişimi için bir başka olasılıkta NO'in, endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyon sonucu koroner dilatasyona neden olabilmesidir (66, 67). NO vazodilatör, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antitrombotik etkilere sahiptir (66, 67). Birçok hasta angina nedeniyle kronik olarak nitrat tedavisi almakta ve nitratla muhtemelen NO stimülasyonu aracılığı ile ektaziyi kötüleştirebilmektedir (66, 67). Diğer bir olasılıkta aterosklerozun endotelden

uygunsuz NO salınmasına neden olmasıdır (66, 67). Koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, asetilkolin (ach) bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (66, 67). Aterosklerotik damarların ach'le stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir, bu NO'ye bağlı vazodilatasyon ile endotelin (ET) bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır (66, 67). NO'in ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, ET dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (66, 67).

Plazma homosistein seviyesi KAE'de normal koroner arterlere göre yüksek olarak bulunmuş ve bu yükseklik ektazik segment sayısı ile de korele olarak tespit edilmiştir (21, 91). Bu yüksek homosistein seviyesinin vasküler düz kas hücrelerinde, serin proteaz aktivite artışı ile arteriyel duvar yıkımını artırabileceği belirtilmiştir (21, 91).

Stenotik KAH'nın olmadığı izole KAE'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, diğer arter yada ven çaplarında ve damar duvarlarında da bir takım değişikliklerin oluştuğunu göstermiştir (68). Bu çalışmalarda KAE'li bireylerde alt ekstremitelerde venlerinde variköz genişlemelerin, baziller arter anevrizmalarının ve varikosellerin anlamlı oranda daha sık olduğu gösterilmiştir (68, 92).

Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan diklorfenoksi asetik asit ve triklorfenoksi asetik asit asetilkolin esteraz inhibitörüdürler (66). Bu ajanlara uzun süre maruz kalınması koroner intertisyumunda ach konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır (66). Ach NO'in potent bir stimülatörü olup artmış ach ve NO stimülasyonu, guanilat siklaz ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımıyla vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur (66).

2.1.5 Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri

Ektazilerin değerlendirilmesinde koroner anjiyografi ana görüntüleme yöntemidir (9). Lümenogram; boyut ve lokalizasyon gibi anatomik özellikler ve Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) akımı, mikrosirkülasyonun değerlendirilmesinde miyokardiyal blush grade (MBG) gibi fizyolojik bilgi verir (9).

KAE'de anjiyografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (4, 62). Bu bulgular geçikmiş antegrat doluş ve drenaj (koroner yavaş akım), segmental geri

akım (backflow) fenomeni (milking fenomeni), dilate koroner segmentlerde lokal radyoopak birikimi (staz) olarak tanımlanır (4, 62). Koroner akım ektazik segmentte stenotik hastalığın yokluğunda bile bozulmuştur (9).

Ektazik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektazik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, KAE ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (5, 70). Bir başka olasılık da, epikardiyal arterlerin aşırı dilatasyonuna yol açan bazı çok iyi bilinmeyen faktörlerin mikrosirkülasyonda fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği hipotezidir (9, 10, 21). Sonuç olarak KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve angina pectorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir (9, 10, 21).

KAE'li hastaların ektazik arterlerinin, ektazi olmayan arterleri veya kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, TIMI kare sayısı ve (MBG), mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunmuştur (71).

Papadakis ve ark. 173 ektazili hastayı değerlendirmiş, izole KAE'li hastalar stenotik KAH ile karşılaştırıldığında koroner flow velosite düşük bulunmuştur (72). Benzer olarak Güleç ve ark. 94 KAE'li hastanın 45'inde (%46) bozulmuş epikardiyal akımı göstermiştir (37). Ek olarak MBG metodu ile değerlendirilen mikrovasküler perfüzyon sadece anormal TIMI akımı olanlarda değil normal TIMI 3 epikardiyal akımı olan ektazik hastaların %45'inde de bozulmuş olarak tespit edilmiştir (9,22).

Bir çalışmada, izole KAE'li olgularda hiperemik stimulusa yanıtın kontrol grubuna göre oldukça azalmış olduğu ve bunun sonucunda koroner akım rezervinin düşmüş olduğu kantitatif olarak gösterilmiştir (27). KAH'da koroner akım rezervi değerinin 2'den küçük olmasının yüksek sensitivite ve spesifite değerleri ile miyokard iskemisine neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (27). Yapılan çalışmada KAE grubunda bazal peak velocity 11.9 ± 5.0 cm/s, kontrol grubunda 15.9 ± 5.6 cm/s olarak bulunmuştur (27). İntrakoroner papaverin ile hiperemi sonrası KAE grubunda peak velosite 17.5 ± 7.4 cm/s, kontrol grubunda 41.5 ± 12.6 cm/s; koroner akım rezervi ise KAE grubunda 1.51 ± 0.31 , kontrol grubunda 2.67 ± 0.52 olarak saptanmıştır (27).

Akyürek ve ark. izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların tamamında efor stres testinde iskemi oluştuğu ve 16 hastada anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığını göstermiştir (73). Bu hastalarda papaverin ile hiperemik stimulus sonrasında, koroner akım rezervinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir (73). Azalmış koroner akım rezervi mikrosirkülatuar disfonksiyonu yansıtmakta ve egzersize bağlı miyokardiyal iskeminin nedeni olarak açıklanmaktadır (73).

Suzuki ve ark. KAE ile birlikte önemli darlığı olan daha büyük hasta grubunda, ergonovin ve ach aracılı spazmı değerlendirerek bu ajanlara bağlı koroner spazmın gerçekte ektazik segmente komsu normal segmentte, daha az sıklıkta da ektazik segmentte oluştuğunu göstermişlerdir (93).

Hamaoka ve ark KAE'li hastalarda koroner akım ve akım rezervini Dopler ile direk değerlendirmiş, modare ve geniş ektazili hastalarda önemli derecede düşük koroner akım rezervi ve sistolik, diastolik velositenin azalması ile düşük akım velositesi bulunmuştur (74).

Ektazili hastalarda akım rezervi ve mikrovasküler akım dinamikleri stenotik KAH olmaksızın bile miyokardiyal iskemiye yol açabilir (9, 73, 74).

2.1.6 Semptomatoloji

KAE tanısı çoğunlukla miyokardiyal iskemi semptomlarının araştırılması sırasındaki koroner anjiyografide konur (21). Sıklıkla birlikte stenotik KAH'da bulunur ve bu birliktelik muhtemel ortak patogenezi düşündürmektedir (5).

KAE genellikle asemptomatik olarak seyrederek (2, 4, 5, 8, 90). Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve miyokard infarktüsü (MI) ile de karşımıza çıkabilir (2, 4, 5, 8, 90). Semptomlar genellikle birlikte olan stenotik KAH'a bağlı olabileceği gibi ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonuna da sekonder olabilir (4, 10). Ayrıca ektazik segmentlerde gelişen trombüsler distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedir (4, 50). Tekrarlayan mikroemboli nedeni ile bozulmuş koroner perfüzyon, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme ; major koroner arterlerin total oklüzyonu, akut olarak gelişen ventriküler disfonksiyona sebep olabilmektedir (5, 75).

Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (30, 90). Bunun yanında sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (30, 90).

Demopoulus ve ark. yaptığı çalışmada KAE'li hastalardaki angina pektoris sıklığını stenotik KAH olanlarla benzer olarak tespit etmişlerdir (24). Bir çalışmada 67 izole ektazi incelenmiş ve 25'inde (%37) geçirilmiş MI ve anjinal semptomlar tespit edilmiştir (5). Bhargava ve ark. yaptıklarının çalışmasında ise KAE saptanan hastaların %51'inde geçirilmiş MI bulgusu tespit edilmiştir (76).

Bir çalışmada izole ektazili hastaların %39'unda, başka bir çalışmada ise %29'unda geçirilmiş MI veya angina öyküsü tespit edilmiştir (24, 38). Ve bu çalışmalarda MI yerleşimi ile ektazik arter bölgeleri uyumlu olarak bulunmuştur (24, 38).

2.1.7 Tedavi

Ektazi yönetimine genel yaklaşım etyolojiye (KAH, infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar), ilişkili semptomlara ve ektazinin komplikasyonlarına (fistül formasyonu, anevrizma içi trombus ve distal embolizasyon) bağlıdır (78). Önemli bir nokta özellikle anjioplasti sonrası ektazinin gerçek-yalancı ayırımının yapılmasıdır (78). Anjioplasti sonrası rüptür ve tamponad için yüksek risk oluşturan mikroporasyonlar gelişebilir (78).

KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (79).

Aterosklerotik ektazilerde tedavi kararı birlikte olan KAH'ın ciddiyetine bağlıdır (79). Stenotik KAH'ın eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur (80). Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle β -bloker verilmesi önerilmektedir (5). Arteriyel spazmı azaltmak içinde diltiazem önerilmektedir (81).

KAE; KAH'ın varyantı olarak değerlendirip ilk aşamada antiagregan tedavi için aspirinin yeterli olacağı önerilmektedir (10, 79, 81). Tiklopidin ve klopidogrel gibi diğer antiagreganların, aspirin kullanmakta iken koroner olay geçiren veya aspirin alamayan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (10, 79, 81). Ektazinin

çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagulan tedavi tercih edilebilir (10, 79, 81).

Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, ektazi hastalarında kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (80). Warfarin ile aspirine kıyasla terapötik üstünlük gösterilememiştir (80). Ayrıca, antikoagülasyonun kanama riski oluşturduğunu da unutmamak gerekir (82).

Antikoagulan tedavinin Kawasaki ve dev anevrizmalı hastalarda MI ve ani kardiyak ölümü önlediği gösterilmiştir (9, 83).

Doğan ve ark. yaptığı bir çalışmada ise; trimetazidinin izole KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir (84).

KAE'li hastalarda egzersiz anginası olabilmesine rağmen tedavide nitratlar önerilmemektedir (9). Hatta nitrat tedavisi egzersize bağlı akut miyokard iskemisini agreve edebilmektedir (9).

Bu tedaviler ile uzun dönemde yeni MI vakalarının azaltıldığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (81, 85).

Tıkaçıcı KAH'ın eşlik etmediği vakalarda polytetrafluoroethylene (PTFE) kaplı greft stent, coil embolizasyon ve trombotik tıkama şeklinde perkütan girişimler alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (87, 88). Stent işleminin en önemli komplikasyonları yan dal oklüzyonu, inkomplet obliterasyon ve neointimal hiperplazi nedeni ile stent içi restenozdur (87, 88).

Cerrahi eksizyon, koroner bypass ile beraber ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (89). İzole KAE'li 17 hastanın değerlendirildiği bir seride bypass ile birlikte 2 hastada total ektazi rezeksiyonu, 9 hastada proksimal ligasyon, 7 hastada distal ligasyon, 3 hastada trombektomi, 7 hastada anevrizmektomi yapılmıştır (89).

2.1.8 Prognoz

İzole KAE'li hastalar, birlikte stenotik KAH olanlarla karşılaştırıldığında prognoz daha iyidir (23). KAE'de en çok korkulan komplikasyon rüptürdür (86).

Stenotik KAH olmayan ektazili hastalarda koroner olay sıklığı normal koroner arterleri olan bireylere göre daha fazladır (4, 24). Stenotik KAH'ın eşlik

ettiği KAE olguları ile sadece KAH olan hastalar arasında angina, Mİ ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (4, 77).

Demopoulos ve ark. izole KAE'li hastalarda 2 yıllık gözlemlerde MI, cerrahi, ani kardiyak ölüm veya girişimi KAH'a göre daha az olarak bulmuştur (9).

Markis ve ark. yaptığı bir çalışmada kritik HAH olmadan KAE'nin yıllık mortalitesi %15 olarak bulunmuştur (4). Hartnell ve ark. yaptığı çalışmada ise 3-5 yıllık mortalite medikal tedavi ile %13-16 arasında tespit edilmiştir (8). Baman ve ark. 276 hastanın 5 yıllık takibinde mortalite oranını %29.1 olarak belirtmiştir (69).

Yapılan bir çalışmada, KAH ve sol ventrikül sistolik fonksiyonun dereceleri düzeltildiğinde, KAE'li ve KAE'siz hastalarda survey yönünden fark tespit edilmemiştir (9, 10).

Çalışmalar aterosklerotik ektazilerde prognozun KAH'ın ciddiyeti ile korele olduğunu göstermiştir (9, 10, 21).

Tunick ve ark 20 diskret aterosklerotik ektazili hastayı ortalama 30 ay (1-90 ay) izlemişler, bu sürede anevrizma komplikasyonu sonucu ölüm tespit etmemişlerdir (18).

Bu hastalarda rüptür nadir bir komplikasyon olup tedavi amaçlı tek başına profilaktik rezeksiyon önerilmemektedir (9, 10, 21).

2.2 METABOLİK SENDROM

2.2.1 Tanım

Metabolik sendrom (MS) santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı, vasküler inflamasyon ve protrombotik ortamı içeren klinik tablo olup koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bir arada bulunmasıdır (94-96). Sendrom X, insülin rezistans sendromu, ölümcül dörtlü ve obezite dislipidemi sendromu olarak da isimlendirilir (97). Prevalansı fiziksel inaktivite ve santral obezitedeki artış ile birlikte artmaktadır (98). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve DM ile ilişkili olarak artmış mortalite ve morbidite ile birlikte (99, 100).

Patogeneizde en önemli faktör insülin direnci (İD) ve abdominal obezitenin varlığıdır (95, 96, 98). İD insuline fizyolojik cevabın bozulmasıyla karakterize, sıklığı giderek artan metabolik bozukluktur (101). Postmenapozal durum, sigara

içme, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite MS gelişme riskini artıran faktörlerdir (102). Klozapin gibi bazı ilaçlar da MS gelişme riskini artırır (103).

MS, KVH ve DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olup bu hastaların erken ve agresif tedavisi ile tip 2 DM ve KVH prevalansı azaltılabilir (96, 104). MS tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve MS komponentlerinin farmakolojik tedavisi önemi iki basamaktır (104).

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III'de (ATP III) 2001'de 8814 hastanın değerlendirildiği The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında prevalansı %22 olarak belirtilmiş, yaşlanmayla prevalansın belirgin olarak arttığı, 20-29 arasında %6.7 iken 70 yaş üzerinde %42 olduğu tespit edilmiştir (105, 106). ATP III 2005 revizyonunda ise Framingham kalp çalışması verilerine göre, bazalde DM'u ve KAH olmayan bireyler arasında prevalans erkeklerde %26.8, bayanlarda %16.6 olarak belirtilmiştir (107). Bu hastaların 8 yıllık gözleminde prevalansın yaş bağımlı olarak erkeklerde %56, bayanlarda %47 arttığı tespit edilmiştir (107) .

2.2.2 İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin molekül ağırlığı 5.8 kilodalton (kDa) olan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasına rol alan polipeptit yapılı anabolik bir hormondur (94, 109). Birbirine disülfid bağlarıyla bağlı iki aminoasit zincirinden oluşur (94, 109). Pankreasın langerhans adacıklarında β hücreleri tarafından sentezlenir (94, 109).

Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikozun glikojen şeklinde depolanmasını sağlar (108, 109). Kas ve yağ dokusunda glukozun hücreye girişini, depolanmasını ve kullanılmasını sağlar (109). Aminoasitlerin hücreye girişini ve protein sentezini artırır (98). Kaslarda potasyum transportu, adiposit farklılaşması ve böbrekte sodyum tutulumu önemli etkileridir (109).

İnsülin etkisini hedef hücrelerin plazma membranındaki yüksek afiniteli glikoprotein yapısındaki reseptörleri ile gösterir (94). İnsülinin reseptöre bağlanması hücrede transport ve sentez yollarını içine alan anabolik hücresel etkileri ortaya çıkarır (110). Etki mekanizması reseptöre bağlanma, hücre içi sinyal iletimi ve hormon etkisi şeklindedir (110). Bu basamakların herhangi bir yerinde bozukluk insülin direncinin (İD) ortaya çıkmasına neden olur (110).

MS'da temel dorun periferik dokuda İD'dir (98). Periferik İD varlığında periferik dokularda glikoz ve yağ asitleri kullanımı bozulur ve sonuçta tip 2 DM gelişir (98). Bu tabloda hiperinsülinemi ve hiperglisemi özellikle tablonun başlangıç dönemlerinde ön plandadır (111).

İD KAH, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve glukoz intoleransı patofizyolojisinde önemli bir faktördür (108). Genetik olarak geçen hücre içi patoloji olup toplumda %25 oranındadır (108).

İD, hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile ilişkili olup endotelial disfonksiyona yol açan adiposit sitokinlerin (Adipositokin) üretimine, aterosklerotik KVH gelişiminde anahtar rol oynayan anormal lipit profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona yol açar (112).

Adipoz doku MS patofizyolojisinde önemli olan makrofaj kaynaklı olduğu düşünülen proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına neden olur (98). Adipoz dokudan salınan sitokinler karaciğer veya kas gibi diğer dokularda insülin etkisinde önemlidir (113). Sitokinlerin parakrin etkisi adipoz dokuda lokal insülin etkisini değiştirebilir (113). Yağ hücrelerinde İD interlokin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve adiponektin gibi humoral faktörlerin salgılanmasına neden olur (94).

Adipoz dokuda İD, MS patofizyolojisinde önemli olup geniş yağ kitlesi sıklıkla serbest yağ asidi (FFA) turnoverinde artışla sonuçlanır (98, 114).

Fare karaciğerinde insülin etkisinin engellenmesi ciddi glukoz intoleransı ile sonuçlanır (108). Bu etki postprandiyal kan şekeri regülasyonunda kas dokusunun glukozu kullanmasından çok karaciğerde glukoz sentez ve sekresyonunun baskılanmasının önemli olduğunu göstermektedir (108).

2.2.3 Dislipidemi

MS serum trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve LDL kolesterolde artma, HDL kolesterolde azalma ile karakterizedir (115).

İD'de karaciğere FFA girişindeki artış ApoB lipoprotein katabolizmasını azalır, trigliserit sentezini dolayısıyla karaciğerin VLDL sekresyonunu artırır (115). VLDL artışı VLDL ile HDL-LDL arasında kolesterol ester transfer aracılığı ile trigliserit ve kolesterol transferine yol açar (115). Trigliserit düzeyi artmış LDL'nin hepatic lipaz ile reaksiyonu sonucu yüksek aterojenik özellikli küçük yoğun LDL

molekülleri oluşur (115). Karaciğerde FFA artışı ile ortaya çıkan apoprotein-A sentezinin bozulması HDL'nin azalmasında en önemli mekanizmasıdır (115).

2.2.4 Hipertansiyon

İnsülin hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak fosfoinositid 3 kinaz (PI-3K) sisteminin aktivasyonu ile glukozun hücre içine alınmasını sağlar (116). PI-3K insülin bağımlı NO yapımını stimüle ederek vazodilatör etki gösterir (116,117). İD varlığında PI-3K sisteminin aktive olamaması glukozun hücre içine alınmasını, insülinle stimüle olan NO yapımını ve vazodilatasyonu bozar (116, 117).

İD sempatik aktivite artışı, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, renal sodyum tutulumu, artmış trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve adipositlerden salgılanan adipokinler aracılığı ile kan basıncı yükseltir (116).

2.2.5 Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum

MS temelindeki İD proinflamatuvar ve protrombotik durum ile ilişkili olup bu iki faktör aterosklerotik sürecin başlaması, ilerlemesi ve komplikasyonları ile birliktedir (119). İnflamatuvar ve protrombotik parametreler KVH ve tip 2 DM için artmış risk ile birliktedir (119).

MS komponentlerinden olan obezitede artmış yağ dokusundan inflamatuvar sitokinler salgılanır (94). Salınan en önemli sitokin CRP yapımı için önemli bir stimülatör olan IL-6 olup IL-6 plazma düzeyi adipoz doku kitlesi ile koreledir (94). Dolayısıyla proinflamatuvar durum pratik olarak CRP yüksekliği ile gösterilebilir (94).

Bireylerde MS komponentlerinin sayısı CRP, TNF alfa, IL-18 ve PAI-1 gibi inflamatuvar belirteçlerin aktivitesinde artışla koreledir (98). CRP inflamasyonun genel göstergesidir ve yüksekliği insülin rezitansı, artmış vücut kitle indexi (BMI) ve hiperglisemi ilişkilidir (98). Bireylerde MS varlığı ve derecesine bakılmaksızın CRP seviyeleri gelecekteki kardiyovasküler olay için bağımsız prediktördür (98). Bu nedenle CRP seviyesinin MS'un istenmeyen sonuçlarının bağımsız prediktörü olabileceği öngörülmektedir (98).

MS'da yağ dokudan salınan antiinflamatuvar adipokin olan adiponektin seviyesi baskılanmıştır (120, 121). Adiponektin, plazmadan glukozun, trigliseridlerin

ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır, karaciğerde glikoz üretimini baskılar (120, 121). Ayrıca, hasarlı damar duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar medyatörlerin olumsuz etkilerini engeller (120, 121). Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (121). Bu da viseral adipozitenin MS ve İD ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır (122).

Protrombotik veya prokoagulan durumu en iyi gösteren parametreler fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliğidir (111, 123). MS'da PAI-1'in adipoz dokudan salgılanması artmıştır (123). Bu artış aterosklerozun progresyonuna ve akut koroner olayların gelişiminde rol alan trombüs oluşumuna eğilime neden olur (123). Fibrinojen artışı da akut faz reaktanı olarak inflamatuvar aktiviteyi gösterir (123).

2.2.6 Glukoz İntoleransı

İD glukoz intoleransı ve tip2 DM gelişmesinde anahtar rol oynar (98). İD başladığında normal glukoz regülasyonu insülin sekresyonunun artması ile sürdürülür (98). Bu insülin ihtiyacındaki artışın pankreas tarafından karşılanamadığı durumda glukoz intoleransı gelişir (98).

İD ile oluşan hiperglisemi, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve trombin artışı gibi koagülasyon anormalliklerine ve sonuçta protrombotik ortam oluşmasına neden olur (118).

ATP III de açlık kan şekeri seviyesi normal, prediyabetik ve diyabetik olarak 3 gruba ayrıldı (94, 98). 100 mg/dL'nin altı normal açlık kan şekeri olarak belirtildi. Prediyabetik grupta bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak 2'ye ayrıldı (98, 94). 100-125 mg/dL bozulmuş açlık glikozu , 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testinde 140-199 mg/dL arası değer tespit edilmesi de bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlandı (98, 94).

DM açlık kan şekerinin 126 mg/dL'nin üzerinde olması, OGTT'de 200 mg/dL'nin üzerinde kan şekeri tespit edilmesi veya random plazma glukozunun 200 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır (124).

890 nondiyabetik MS'lu hasta ile yapılan bir çalışmada 4 yıllık gözlemlerde 144 hastada diyabet geliştiği tespit edilmiştir (125).

2.2.7 Obezite

Santral obezite MS'un önemli bir parametresi olup artmış vücut ağırlığı MS için major risk faktörüdür (102). Obezite prevalansı giderek artmakta ve bu artış İD ve MS insidansında artışı getirmektedir (98). USA verileri ile bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzeri santral obezite olarak tanımlanmıştır (126). Bunun yanında Avrupa, güney asya, çin ve japonlar kendi toplumlarına özel bel çevresi değerlerini tanımlamıştır (126).

Obezite, periferik glukoz ve yağ asidi kullanımında insülin etkisine direnç ile gelişmesi ile ilişkili olup bu durum sıklıkla aşikar DM gelişimine yol açar. (112) Visseral obezitenin İD ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (121, 122). Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok FFA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (121, 122). Daha önce de söz edildiği gibi, açıl CoA'nın önemli bir kaynağı olmanın yanı sıra, viseral yağ; adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir (121,122).

2.2.8 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

İnsülin direnci hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu (ED) ve albuminuri gelişimine ve bu etkenlerin aterosklerotik etkisi ile de KAH olmasına neden olur (94). Ateroskleroz ED ve mononükleer hücrelerin endotele migrasyonu ile başlar (94). İD arttıkça ED ve mononükleer hücre migrasyonunda artar (94). Endotel hücresi ile mononükleer hücreler arasındaki ilişki hücre adezyon molekülleri ile ayarlanır (94).

İD; E-selektin, ICAM ve VCAM salınımını uyarır (127). Adezyon moleküllerinde bu artış aterosklerozun başlamasında önemli rol oynar (127). KAH risk göstergesi olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen NO sentetaz inhibitörü olup İD ADMA artışı ile birlikte (127).

Yüksek açlık plazma insülini iskemik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörüdür (128, 129). Yapılan 3 metaanalizde MS'un KVH insidansını ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (128, 129). Bu artış özellikle obezite ile ilişkili olup Framingham çalışmasında, obez olmayan MS'lu hastalarda DM ve KVH gelişme riskinde önemli artış görülmemiştir (130). Aynı grupta MS'a obezitenin eklenmesi MS olmayan normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre DM riskini 10 kat, KVH riskini de 2 kat artırır (130). 2005 ATP III de MS'un diyabet gelişim riskini 4 kat, KVH gelişim riskini de 3 kat artırdığı belirtilmiştir (130).

2.2.9 Tanı

Tanı hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve glukoz intoleransı kriterlerinden en az 3'nün olması ile konur (111) (Tablo 3).

<u>Bel çevresi</u>	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm
<u>Trigliserit</u>	≥150 mg/dL
<u>HDL kolesterol</u>	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL
<u>Kan basıncı</u>	≥130/85 mmHg yada antihipertansif kullanımı
<u>Açlık kan glukozu</u>	≥110 mg/dL yada DM tanısı varlığı

Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tanımlamada yıllar içinde bazı değişiklikler yapılmıştır (111). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon, hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı (122). ATP III 2005 kriterlerinde, beş ana komponentten 3'ünün varlığını tanı için esas olarak aldı (111). Yine son olarak International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2005 yılında yapılan değerlendirmede bel çevresi her iki cins içinde 8 cm daha aşağıya

çekildi (111). NHANES çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, MS tanımı DSÖ kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile, ATP III raporuna göre yapılanlar arasında KVH prevalansı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (122).

2.2.10 Tedavi

MS'un her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile DM, hipertansiyon ve KVH'ların önlenmesi ana hedefi oluşturmaktadır (122).

Öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır (122). Kilo kaybı ile MS'un herbir parametresinde düzelme sağlanarak, kardiyovasküler kökenli ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (111, 122). Diyabet önleme programı (The Diabetes Prevention Program) etkili yaşam stili değişikliklerinin prediyabetlilerde DM gelişimini %50'den daha fazla oranda düşürebileceğini (%11'den % 4.8'e) göstermiştir (131).

DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi ayrı ayrı tedavi edilmeli ve hastaların kardiyovasküler riski olabildiğince azaltılmalıdır (122, 131).

Tromboz ve inflamasyonda önemli rolü olan trombositlere yönelik antitrombosit tedavi (Aspirin, klopidogrel gibi) tromboz ve inflamasyonun baskılanmasında etkilidir (111). Statinlerde proinflamatuvar ve protrombotik eğilimi düzelterek yarar sağlayabilir (111).

2.3 VON WILLEBRAND FAKTÖR

Trombogenez, zedelenmiş vasküler endotele trombosit adezyonu ve agregasyonunu, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu ve son olarak da fibrin formasyonu ile organize trombüs oluşumu kapsar (132). Koagülasyon sırasında salınan von willebrand faktör (vWF) trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür (1, 149, 167).

vWF büyük oranda endotelde, minör olarak da trombositlerde sentezlenir. Endotelde üretilen vWF iki farklı yolla salınır (139). Birinci yol, bazal kan seviyesini oluşturan sentezlenen vWF'nin hemen kana salınmasıdır (139). İkinci yol ise vWF salınımını stimüle eden faktörlerin uyarısıyla vWF salınmasıdır (139).

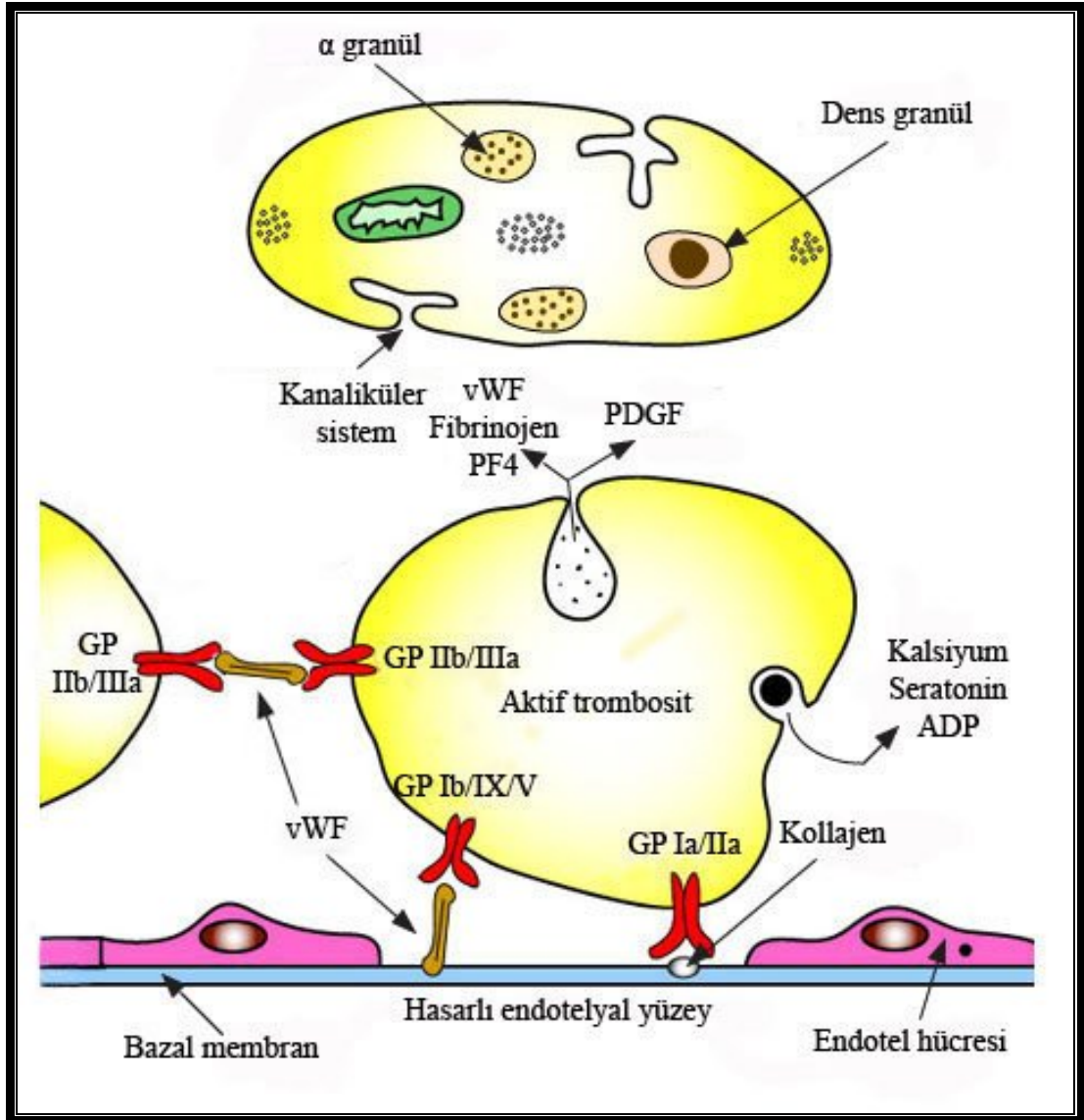
vWF faktör-VIII kofaktörü olarak tanımlanan, birçok subunitten oluşan multimerik yapıda koagülasyon faktörüdür (140, 141). Önceki adı faktör VIII ilişkili antijendir (140).

12. kromozomun kısa kolunda kodlanmıştır (140, 142). vWF sentezinde ilk basamak primer mRNA translasyonu ile 2813 aminoasit içeren pre-pro-vWF oluşmasıdır (141-144). Pre-pro-vWF 22 aa'lık sinyal peptid, 741 aa'lık propeptid ve 2050 aa'lık matur subunit içerir (140-143). Pre-pro-vWF den sinyal peptidin ayrılması ile A, B, C, D bölgeleri içeren matur subunit ve propeptid içeren pro-vWF oluşur (142, 143). pro-vWF'den propeptidin ayrılmasıyla da subunit meydana gelir (142, 143). Subunitler 250-270 kDa ağırlığında olup 52 exon ile kodlanan 2050 aminoasit ve 22 karbohidrat yan zinciri içerir (142, 143). 50-100 kadar monomerin disülfid bağları ile bağlanmasıyla da matür kompleks oluşur (140, 141). Oluşan matür kompleks posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak 10,000 kDa ağırlığına ulaşır (143). Sağlıklı bireylerde vWF plazma düzeyi 0,3-1,57 IU/ml'dir (146).

Endotelde üretilen vWF küçük multimer veya dimerlerden oluşan moleküller şeklinde plazma veya subendotelyuma salgılanır (139, 141). Bu depo multimerler, Weibel Palade body olarak tanımlanır (139, 141). Trombositler yalnızca aktive olduklarında intraselüler α granüllerden vWF salgılar (148). Büyük vWF molekülleri yüksek trombojenik aktivite gösterir ve damar duvarı için multiple bağlanma bölgesi içerir (149).

Oluşan vasküler hasar, hücre sel elemanlar ve çözünebilir kan komponentleri gibi bir çok vasküler faktörün aktifleşmesine neden olur (133). İlk olarak trombositler zedelenmiş vasküler yüzeye yapışır ve aktive olur (134). Trombositler integrin α IIb β 3 ile özellikle fibrinojen, von willebrand faktör (vWF) ve fibronektin gibi plazma proteinlerine bağlanır (134). Bu plazma proteinleri trombositlerin yüzeyini kaplayıp hareketsiz hale getirir ve trombüsün büyümesini sağlar (134). Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder (139).

Vasküler hasarda ADP gibi çözünebilir trombosit agonistleri, kollajen gibi subendotelyal komponentler, epinefin ve α trombin integrin α IIb β 3 aktivasyonu ile homeostatik cevabın etkinliğini artırır (147). Salınımı hasar bölgesinde aşırı trombüs oluşumunun önüne geçecek şekilde fizyolojik sınır içinde düzenlenir (143).



Şekil 3. vWF ve trombogenez

Endotelde üretilen vWF küçük multimer veya dimerlerden oluşan moleküller şeklinde plazma veya subendoteliuma salgılanır (139, 141). Bu depo multimerler, Weibel Palade body olarak tanımlanır (139, 141). Trombositler yalnızca aktive olduklarında intraselüler α granüllerden vWF salgılar (148). Büyük vWF molekülleri yüksek trombojenik aktivite gösterir ve damar duvarı için multiple bağlanma bölgesi içerir (149).

Oluşan vasküler hasar, hücresel elemanlar ve çözünebilir kan komponentleri gibi birçok vasküler faktörün aktifleşmesine neden olur (133). İlk olarak trombositler zedelenmiş vasküler yüzeye yapışır ve aktive olur (134). Trombositler

integrin α IIb β 3 ile özellikle fibrinojen, vWF ve fibronektin gibi plazma proteinlerine bağlanır (134). Bu plazma proteinleri trombositlerin yüzeyini kaplayıp hareketsiz hale getirir ve trombüsün büyümesini sağlar (134). Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder (139).

Trombosit ve subendotelyal komponentler için bağlanma bölgeleri içerir ve bu bölgeler aterotrombogenez ile direk ilişkilidir (140, 145). Subendotelyal dokuya bağlanmada fonksiyonu olan A3'deki mutasyon veya anti-vWF A3 antikoru vWF'in kollajene bağlanmasını engelleyerek antitrombotik etkilere otaya çıkmasına neden olur (143).

Subendotelyal matrisine trombositlerin irreversibl adezyonu shear stresin (SS) en yüksek seviyesinde hızlı bir şekilde meydana gelir ve trombüs formasyonu saniyeler içinde oluşur (147). Vasküler lezyona trombositlerin yapışması ve aktive olmasından sonra homotipik agregasyonda eklenen trombositlerin lokal birikimi ile trombüs büyür (143, 147). Bu fazda aktif plateletler, fibrinojen ve vWF gibi çözünebilir proteinlere bağlanır ve bu proteinler selüler membran üzerinde immobilize olur (147). Aktive trombositlerden salınan vWF, membrana bağlanma konsantrasyonu artışı ile bu aşamada önemli rol oynar (143). Yeni trombositlerin aktivasyonu bu sürecin devamını sağlar (143).

Hücreler, damar duvarı ve normal homeostatik moleküllerinin kompleks etkileşimi kan akımından etkilenir (143). Damar duvarına yakın bölgede kan velositesi damarın ortasından daha azdır (143). Shear rate ise damar duvarına yakın bölgede merkeze göre daha yüksektir (151). Aterosklerotik lezyonlarda kan akım velositesinde lokal artışa bağlı lümen daralma nedeniyle shear rate yüksektir (152, 153). Yüksek shear rate de platelet aktivitesini vWf-GPIb-IX-V yoluyla artırır (154).

Damar duvarındaki mekanik stres ve kan akım dinamiklerinde değişimler vWF etkileşimini uyarır (151). Vasküler hasarda kollajene bağlı hareketsiz vWF multimerleri, GPIb-IX-V membran kompleksinden glikoprotein GPIIb ile etkileşime girerek, dolaşımdaki plateletlerin damar duvarına yapışmasını sağlar (133, 147).

Damar duvarına vWF aracılı platelet adezyonunun, aterosklerotik plağın başlangıcı ve progresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (155). Klinik ve deneysel kanıtlar vWF'nin arteriyel trombozla ilişkili olduğunu göstermiştir (143).

Hiperkolesterolemide inflamasyona yanıt olarak vWF sekresyonu plateletlerin lokal olarak toplanmasına yol açar (143). Buda vWF eksikliğinin aterosklerozdan korumadaki rolünü açıklar (143).

Çalışmalarda trombogenezde tipl kollajen ile platelet agregasyonunu desteklemede fibrinojen ve vWF'nin sinerjistik rolü olduğunu gösterilmiştir (143). Fibrinojen varlığında trombüs yavaş bir şekilde büyür ve yapısı stabildir (143). Fibrinojen yokluğunda ise hızlıca büyüyen ancak yapıca stabil olmayan trombüs oluşur (1-76).

Plazma vWF regülasyonunda temel mekanizma ADAMTS-13 olarak adlandırılan metaloproteinaz basamağıdır (150). ADAMTS-13 enzimatik olarak büyük vWF multimerlerinin yıkılmasını ve böylece aktivitesi azalmış küçük formlara dönüşmesine neden olur (149). vWF yapım ve yıkımı arasındaki fizyolojik denge ile de trombüs aşırı kontrolsüz büyümesi engellenmiş olur (149).

Gebelik ve egzersiz gibi durumlarda vWF seviyesi fizyolojik olarak yükselebilir (137). İlimli alkol kullananlarda da düşük olarak tespit edilebilir (137).

Artmış vWF seviyesi artmış KVH riski ile birlikte ve bu artış ED'nu yansıtır (137, 156). Aterosklerozda vWF'nin yüksek bulunması periferik arter hastalığı, angina, akut MI, KAH, inme ve atriyal fibrilasyon gibi KVH'ların tümünde vWF'nin yükselebileceğini desteklemektedir (137, 156). Artmış vWF seviyesi, fatal ve nonfatal tromboembolizm, MI ve inme gibi aterosklerotik hastalık komplikasyonunda artmış risk ile birlikte (137, 156).

Sağlıklı bireylerde ateroskleroz için risk faktörlerinin süresi ve risk sayısı ile düzeyi artar (137). Stabil ve kronik KVH'larda sigara, hiperkolesterolemi, obezite, hipertansiyon ve DM gibi risk faktörlerinin kontrolü vWF seviyesinde azalma ile birlikte (137).

Von willebrand hastalığında vWF bağlanmasında sorun vardır (143). Von willebrand hastalığı olan ve olmayan domuzlar arasında yapılan kros kemik iliği transplantasyonu, düşük vWF düzeyinin aterotromboz için koruyucu olduğunu göstermiştir (148).

TIMI çalışmasında düşük molekül ağırlıklı heparine randomize edilen akut koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler sonuçlar daha iyi olup bu grupta vWF düzeyindeki azalmada daha belirgin olarak tespit edilmiştir (157).

Konnektif doku hastalığı ve bunların komplikasyonlarında oluşan vWF yüksekliği, direk endotel hasarı ile ilişkilidir (158). Konnektif doku hastalıkları inflamatuvar sitokinlerin arttığı kronik bir süreçtir (159). İnvivo ve invitro olarak akut faz cevabı ile birlikte vWF'nin de yükseldiği izlenir (159). Konnektif doku hastalıklarında hastalığın aktivitesi ile vWF düzeyi korelasyon gösterir (158).

DM'de hiperglisemi veya hiperinsülinemi, hipertansiyonda artmış hidrostatik basınç, hiperkolesterolemide okside LDL, sigara içenlerde toksik hidrokarbonlar ve serbest oksijen radikalleri vWF artışının sebebi olarak nitelendirilir (160, 161).

Mourik ve ark. vWF'nin akut durumlarda kronik hastalıklara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (162). Bunun nedeni olarak da akut durumlarda vasküler hasarın daha ciddi olduğunu öne sürmüşlerdir (162).

TTP'de ADAMTS-13'deki mutasyon vWF multimerlerinin yıkılmasını engelleyerek mikrovasküler yatakta yaygın trombüslere yol açar (143). Benzer şekilde inme, akut MI gibi aterosklerotik hastalıkların komplikasyonlarının da lokalize ADAMTS-13 bozukluklarından kaynaklanabileceği düşünülebilir (143).

Noninvaziv olarak ED'nun gösterilmesi hastalıkların progresyonunda ve prognozunda iyi bir gösterge olarak kullanılabilir (132). Giderek artan veriler vWF'nin sadece patolojik bir marker olmayıp KVH'larda uç organ hasarı için de iyi bir prediktör olabileceğini göstermektedir (132, 137, 143, 149, 151).

2.4 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBTÖR-1

PAI-1 serin proteinaz inhibitör (SERPIN) ailesinden olup doku tip plazminojen aktivatörün (t-PA) major fizyolojik inhibitörüdür (163). 12 kromozomda (7q21.3-q22) kodlanmış olup 9 exon, 8 intron içerir (164). 379 aminoasitten oluşan tek zincirli globüler glikoproteindir (165). Moleküler ağırlığı 50,000 kDa'dur (165). Yapısal olarak anjiotensinojen, antitrombin ve alfa 2 antiplazminin dahil olduğu diğer serpinlere benzer. Plazminojen aktivatör (PA)/plazmin intravasküler tromboz gelişimi için endojen savunma mekanizmalarıdır (166).

PAI-1 karaciğer, vasküler doku ve adipoz doku başta olmak üzere farklı dokularda aktif olarak sentezlenebilir (167). Etkileri Protein C, Protein S, antitrombin

III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve NO, prostoglandinler gibi endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır (166).

Endotel dolaşan PAI-1 seviyesi için önemli sentez bölgesi olup endotelial hücre kültürlerinde hormonal, metabolik veya inflamatuvar uyaran yokluğunda bile bolca sentezlenir (167, 168)

Fibrinolitik sistem aktivitesi PA etkisi ile inaktive prekürsör plazminojenden aktif plazmin üretimi ile tanımlanır (166). Plazma t-PA ve ürokinaz-tip PA (u-PA) olmak üzere 2 tip PA tanımlanmıştır (168). Bu aktivatörlerin ikisi de endotelde sentezlenir ve t-PA kanda primer PA'dür (168).

t-PA'nın çok büyük kısmı plazmada PAI-1, antiplazmin ve C1 inhibitör gibi inhibitörlerle kompleks yapmış şekilde dolaşır (169). Fibrinolitik sistemde PAI-1 inaktivasyonu fibrin yıkımını önler ve yüksek PAI-1 tromboz riskini artırır (170).

PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar (171). PAI-1 inhibisyonu PA aktivasyonu ile artmış plazmin oluşumuna neden olur (171). Artmış plazmin fibrinolitik ekti ile birlikte doku MMP aktivasyonuna yol açar (171). Aktif MMP'de ESM yıkımına neden olur (171).

Fizyolojik olarak plazmada küçük konsantrasyondaki t-PA'ya bağlı olarak az miktarda plazmin üretilir (172). Plazminojen aktivasyonu spesifik ve hızlı çalışan PA/PAI ile düzenlenir (172). t-PA'in en önemli inhibitörü PAI-1 dir (172).

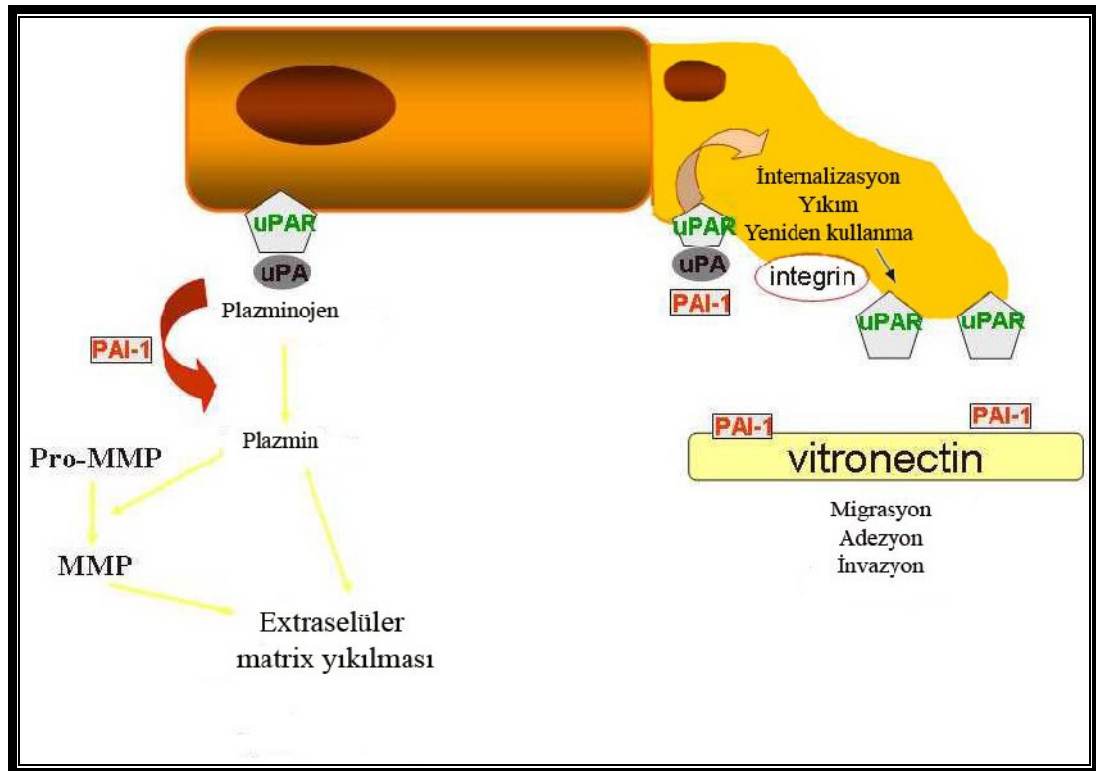
PAI-1 sentezi PDGF, trombin, IL-1, TGF- β , fibroblast growth factor, ATII, ve endotoxin gibi sitokinlerle düzenlenir (167). Bu özelliğin ateroskleroz ve inflamasyonda önemli rol oynadığını düşündürür (167). TGF- β , östrojen, trombin ve insülin gibi hormonlar ve büyüme faktörleri PAI-1 üretimini düzenler (167).

Adiposit hücre kültürü çalışmalarında artmış inflamatuvar belirteçlerin PAI-1 mRNA sentezini uyardıkları gösterilmiştir (173). AT II ve AT IV'de invivo ve invitro olarak vasküler dokuda PAI-1 mRNA sentezini artırır (167).

PAI-1'in büyük kısmı plazmada dolaşır (167). Plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir (167). Yaşlı popülasyonda hafif yüksek olma eğilimindedir (167).

Plazmada bir glikoprotein olan vitronektin (VN) ile kompleks olarak dolaşır (163). PAI-1'in VN'ye bağlanması PAI-1 stabilize eder (163). Bu bağlanma t-PA veya u-PA ile kompleks oluştuğunda geri dönüşümlüdür (163).

Subendotelyal matrixte VN'nin göreceli çokluğu PAI-1 aktivitesinin korunması için olanak sağlar ve fizyolojik olarak VN-PAI-1 kompleksi ile ESM'de inhibitör formda bulunur (176). VN'nin NH-terminal somatomedin B (SMB) bölgeleri, PAI-1 ve ürokinaz reseptör (uPAR) için farklı yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içerir (177). SMB için PAI-1'in affinitesi uPAR'ın affinitesinden çok daha yüksektir (163). PAI-1'in SMB'ye bağlanması integrin aracılı hücre adezyonunu inhibe eder (177). PAI-1, hücrelerin VN'ye uPAR bağımlı yapışmasının kompetitif inhibitörüdür (163).

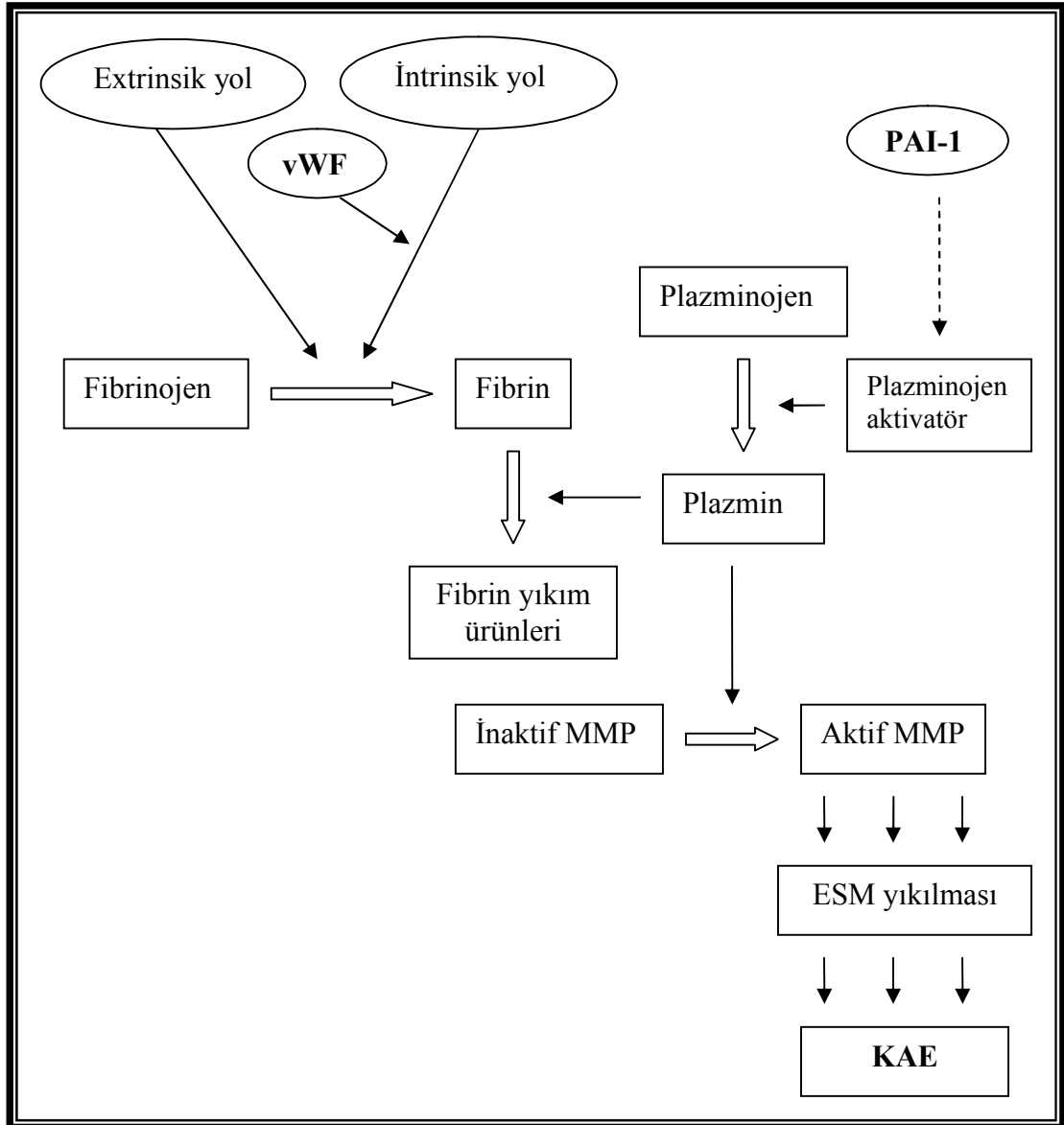


Şekil 4. PAI etki mekanizması ve ESM yıkılması

Artmış PAI-1 seviyeleri artmış aterotrombotik olay riski ve vasküler hastalığın progresyonu ile ilişkilidir (167). t-PA plazma konsantrasyonu PAI-1 aktivitesi iyi korelasyon gösterir ve akut Mİ için iyi bir prediktördür (180).

Plazmin damar duvarında birçok fonksiyonu olan fibrinolitik sistemin önemli bir elemanıdır (174, 175). Fibrinolitik aktivite aterosklerotik lezyonların progresyonunda önemli rol aynar (167). ApoE eksikliği ile birlikte plazminojen eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada ateroskleroz gelişiminin hızlandığı tespit edilmiştir (167).

PA trombomodulin ile birlikte koroner dolaşımında trombosise karşı kritik endojen koruyucudur (179). Artmış PAI-1 koroner tromboz riskinde artışla birlikte (167). Epidemiyolojik ve deneysel veriler PAI-1'in iskemik KVH gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir(170).



Şekil 5. PAI-1 ve vWF'nin koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem ve MMP'de yeri

Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve PAI-1'in inaktivasyonunu sağlar (190).

Azalmış fibrinolitik aktivite, artmış PAI-1 plazma konsantrasyonu veya t-PA serbestleşmesinde bozulma birçok prospektif çalışmada MI için artmış risk ile birlikte (180). Akut koroner sendromlarda bu prokoagülan aktivitenin önemli olduğu düşünülür (180).

İnsülin bağımlı olmayan DM ve obezite artmış PAI-1 seviyesi ile birlikte (173). PAI-1 obezite gelişimi sırasında adipoz dokunun büyümesini içeren santral doku yeniden şekillenmesi ve periselüler proteolizde önemli rol oynar (173). Artmış plazma PAI-1 seviyesi vücut adipoz doku dağılımı ile koreledir ve kilo verme ile normale gelir (173).

Farklı çalışmalarda aterosklerotik plaklarda PAI-1'in arttığı gösterilmiştir (174, 175). PA sisteminde bozulmanın aterosklerotik lezyonların progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülür (167). Aterosklerozda yeniden şekillenme kapasitesi, MMP aktivite azalmasına, azalmış TGF aktivitesine bağlı düz kas hücre proliferasyonunda artmaya ve bozulmuş kolesterol metabolizmasına bağlı olarak azalır (167). KAE'de yapılan çalışmalarda MMP'nin aktive olarak ESM yıkımında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (171).

Son çalışmalar da konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak orta yaşlı akut MI hastalarda yüksek plazma PAI-1 seviyesi tespit edilmiştir (181). Düşük plazma fibrinolitik aktivitesi artmış PAI-1 aktivitesini yansıtır, buda genç iskemik kalp hastalığında önemli etken gibi görülmektedir (180).

Farelerle yapılan bir çalışmada PAI-1 yüksekliğinin spontan makrovasküler tromboz ve MI ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (167). Plazminojen ve kombine t-PA/u-PA yetersiz farelerde trombotik kapasitenin azaldığı tespit edilmiştir (167).

2.5. ENDOTEL VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel, damar duvarını kaplayan, çevre dokular arasında metabolik alışverişi düzenleyen, yarı seçici bariyer olarak rol oynayan, ince skuamoz epitel tabakasıdır (182). Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistans bir yüzey görevi

görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküller için bariyer vazifesi yapar (183,184). Trombosit agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (185).

Vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynar (182). Makromoleküller için seçici olarak geçirgen, lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddelere tam geçirgendir (182).

Normal vasküler tonus, endotelden salıverilen vazokonstriktör (TxA₂, izoprostanlar, 20-hidroksi eikosatetraenoik asit, süreoksit, ET-1, AT II vb) ve vazodilatör medyatörler (Adenozin, prostosiklin, NO, epoksieikosatrienoik asitler, C-natriüretik peptit vb) arasındaki dengeye bağlıdır (186, 189).

Normalde kanın akıcı konumda tutulabilmesi ve koagülasyonun inhibisyonu için sağlam bir endotel gereklidir (189). Endotel hasarlandığında onun antikoagülan fonksiyonları hızlıca bozularak prokoagülan özellik kazanır (189). Ayrıca, doku hasarı veya vasküler patoloji endotel altındaki matriksin açığa çıkmasına, plateletlerin bağlanarak aktive olması ile prokoagülan etkinin ortaya çıkmasına neden olur (189).

Koagülasyon kaskatında vasküler hasar sonucu oluşan trombosit agregasyonu, trombin ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır (187, 188). Bu olaylar sırasında endotel tabakasının birçok yerde düzenleyici rolü bulunmaktadır (187, 188).

ED geniş kapsamlı prokoagülan ve antikoagülan substanslar, proinflamuar ve antiinflamuar mediatörler, gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar, ayrıca oluşan ED'da dengenin daha da bozulmasına neden olur (189)

Endotelyal hücre fonksiyonunun bozulması ile ortaya çıkan ED, hipertansiyon, renal yetmezlik, ateroskleroz, multisistem organ yetmezliği ve inflamuar vaskülitin başlangıcında ilk basamaktır (135, 136). Aterosklerotik dokuların ışık ve elektron mikroskopu incelenmesi, vasküler permeabilite artışına neden olan ciddi endotel hasarının varlığını göstermiştir (137). Oluşan ED da

ateroskleroz ve trombus oluşumu için yatkınlık oluşturan koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde bozulmaya yol açar (137).

Vasomotor disfonksiyon olarak ifade edilen ED, aterosklerozun yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiovasküler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür (188, 189). Hipertansiyon, DM ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiovasküler risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur (188, 189). ED sonucu oluşan trombotik komplikasyonlar inme ve MI gibi uç organ hasarına neden olur (132).

Yaş, erkek cinsiyet, KAH aile hikayesi, sigara içme, yüksek kolesterol, düşük HDL, hipertansiyon, yüksek homosistein, DM, obezite ED ile ilişkili olup, L-arjinin, östrojen, antioksidanlar, düşük kolesterol, egzersiz ED'naa karşı koruyucudur (187, 189).

Endotelin fizyoloji ve patofizyolojisinin anlaşılması hastalıklar hakkında geniş bilgi vermektedir (135). Günümüzde birçok belirteç ED'nu göstermede incelenmiş olup, hasarlanmış endotelial hücrelerde artan vWF, ED için iyi bir gösterge olup, artmış vWF düzeyi CRP ve E selektin gibi ED'nin diğer göstergeleri ile koreledir (137, 138).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış ve çalışmayı kabul ettiklerine dair onam alınmıştır.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 2008/100-15 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

Olgu Seçimi

Çalışmaya Temmuz 2003-Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan rutin koroner anjiyografiler sırasında koroner arter ektazisi tespit edilen ve takip edilen hastalar alındı. KAE epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komsu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edildi (1, 9).

KAE'li hastalar izole KAE ve KAE+KAH olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak da KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireyler alındı. İzole KAE en az bir epikardiyal koroner arterde ektazi ile birlikte diğer koroner arter bölgelerinde kritik darlığın (>%50) eşlik etmediği hastalar olarak tanımlandı. KAE+KAH'da herhangi bir koroner arterde ektazi ile koroner arterlerde en az bir segmentte kritik darlığın (>%50) eşlik ettiği hastalar olarak tanımlandı.

KAH en az bir epikardiyal koroner arterde \geq %50 darlık olarak kabul edildi.

Normal koroner anatomi de rutin koroner anjiyografi sırasında, anjiyografik olarak aterosklerozun tespit edilmediği bireylerdi.

Tüm gruplarda çalışmaya alınma sırasındaki unstable angina ve miyokard infarktüsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Geçirilmiş bypass olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Ekokardiyografik olarak orta-ileri kapak patolojisi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Aktif enfeksiyonu, malignitesi, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Dizaynı

Çalışmaya izole KAE'li 62 hasta, KAH+KAE'li 95 hasta, KAH'lı 50 hasta, normal koroner anatomiye sahip 50 birey alındı.

Tüm hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, geçirilmiş MI, KAH aile hikayesi ve kullandığı ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı.

Hastalar 30 dakika öncesinde kafeinli içecek ve sigara içmemeleri koşuluyla 15 dakika sessiz ortamda dinlendirilerek uygun boyutta manşon kullanılarak civalı sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkoff seslerinin en güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşincisi diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basınçları sonucu 3 farklı ölçümde $>140/90$ olanlar veya antihipertansif kullananlar hipertansif olarak kabul edildi.

Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamanda bakılan açlık lipid profilinin LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veya trigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi olarak kabul edildi.

Aile KAH hikayesi birinci derece yakınlarında erkek için <55 yaş, kadın için <65 yaşta KAH tespit edilme öyküsü olarak kabul edildi.

Bel çevreleri göbek hizasından, boy ise dik pozisyonda mezura kullanılarak ölçüldü. Hastalarda BMI hesaplandı.

Hastaların transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemeleri GE Vivid 3 ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Tüm incelemeler hasta sol lateral dekübitis

pozisyonunda iken uygulandı. Çap ölçümlerinde M-Mod, ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinde Simpson tekniği kullanıldı.

Kilo, boy ve bel çevresi ölçüldü. Kliniğimizde daha önce rutin kontroller sırasında bakılan seri lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, CRP ve hemogram sonuçları incelendi.

Hastaların koroner anjiyografileri Simens Powermobil veya Siemens Axiom Artis cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyoopak olarak iodixanol veya iohexol kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4, sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi.

Kan örnekleri 10-14 ortalama 12 saatlik gece açlık sonrası alındı. Hastalar sabah 8:00'de çağrıldı. 10 dk dinlenme sonrası düz tüpe ve trisodyum sitratlı tüplere kanlar alındı. 30 dak beklendikten sonra her iki tüp de 3000 rpm de 15 dak santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum ayrılıp -80 C'de ağzı kapalı olarak saklandı. Örnekler daha sonra toplu olarak çalışıldı.

PAI-1 Assay Max Human Plasminogen Activator Inhibitor 1 ELİZA kiti ile ölçüldü. Bu yöntemde mikropaklar PAI-1'e spesifik poliklonal antikorlar ile kaplanmıştır. PAI-1 standartları ve hasta örnekleri immobilize antikorlar ve biotinylated poliklonal PAI-1 spesifik antikorlar arasında sandviçlenir. Bu kompleks streptavidin peroksidaz konjugat ile işaretlenir. Bağlanmamış materyallerin yıkama ile uzaklaştırılmasından sonra peroksidaz enzim substratının eklenmesinden bir süre sonra işlem durdurularak oluşan renk 450 nm. dalga boyunda ölçülür. PAI-1 değerleri ng/ml olarak tespit edildi.

Bu çalışmada da içeriği bilinen standartların abzorbans değerlerinin ölçülmesi sureti ile bir grafik oluşturulmuş, daha sonra test sonucunda abzorbansı tespit edilen hasta örneklerinin abzorbans değerlerinin grafik üzerindeki yerlerinin karşılık geldiği değerler (hasta plazmasındaki PAI-1 konsantrasyonları) saptanmıştır. Saptanan değerler çalışmada yapılan dilüsyon katsayısı ile çarpılarak gerçek değerlere ulaşılmıştır.

vWF Assay Max vWF ELİZA kiti ile ölçüldü. vWF standartları ve hasta örnekleri immobilize monoklonal antikorlar ve biotinylated poliklonal vWF spesifik

antikorlar arasında sandviçlenir. Bu kompleks streptavidin peroksidaz konjugat ile işaretlenir. Bağlanmamış materyallerin yıkama ile uzaklaştırılmasından sonra peroksidaz enzim substratının eklenmesinden bir süre sonra işlem durdurularak oluşan renk 450 nm. dalga boyunda ölçülür. vWF değerleri mU/ml olarak tespit edildi.

Bu çalışmada da içeriği bilinen standartların abzorbans değerlerinin ölçülmesi sureti ile bir grafik oluşturulmuş, daha sonra test sonucunda abzorbansı tespit edilen hasta örneklerinin abzorbans değerlerinin grafik üzerindeki yerlerinin karşılık geldiği değerler (hasta plazmasındaki vWF konsantrasyonları) saptanmıştır. Saptanan değerler çalışmada yapılan dilüsyon katsayısı ile çarpılarak gerçek değerlere ulaşılmıştır.

Istatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 14 istatistik (SPSS for Windows 14, Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler yüzde ve aritmetik ortalama \pm standart deviasyon seklinde sunuldu. Gruplar arasında parametrik testlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve post hoc olarak Tukey testi kullanıldı, non-parametrik değerlerin ve yüzdelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve chi-square testi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya izole KAE, KAE+KAH, KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireyler alındı. Hastaların özellikleri Tablo 4’de özetlendi.

İzole KAE grubuna yaş ortalaması 62 ± 10 yıl olan 62 hasta, KAE+KAH grubuna yaş ortalaması 64 ± 8 yıl olan 95 hasta alındı. Kontrol grubu olarak da KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireyler alındı. KAH grubuna yaş ortalaması 62 ± 12 olan 50 hasta ve normal koroner anatomiye sahip yaş ortalaması 55 ± 10 olan 52 birey alındı. Normal koroner anatomiye sahip bireyler diğer üç gruba karşılaştırıldığında yaş ortalaması daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$). Diğer 3 grup arasında ise istatistiksel fark yoktu.

Gruplar cinsiyet açısından incelendiğinde ektazili hastalarda erkek cinsiyet belirgin olarak fazlaydı. İzole KAE’de %72,6 ve KAE+KAH’da %80 oranında erkek hasta vardı. Kontrol grubunda erkek cinsiyet normal koroner anatomiye sahip bireylerde %30,7 ve KAH’da %48’di. Ve izole KAE ve KAE+KAH’daki bu yüksek oran diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$).

Hipertansiyon izole KAE %69,3, KAH’da %78, KAE+KAH’da %83,1 ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde %63,4 olarak tespit edildi. KAE+KAH’daki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($P < 0,05$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark yoktu.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası ANOVA analizi

	İzole KAE (n=62)	Normal (n=52)	KAE+KAH (n=95)	KAH (n=50)	P<0.05
Yaş	62±10	55±10	64±8	62±12	Normal-İzole KAE
					Normal-KAH
					Normal-KAE+KAH
Erkek cinsiyet	45 (%72,6)	16 (%30,7)	76 (%80,0)	24 (%48)	İzole KAE-KAH
					İzole KAE-Normal
					KAE+KAH-KAH
					KAE+KAH-Normal
Hipertansiyon	43 (%69,3)	33 (%63,4)	79 (%83,1)	39 (%78)	KAE+KAH-Normal
Diyabet	13 (%20,9)	10 (%19,2)	25 (%26,3)	15 (%30)	NS
Hiperlipidemi	11 (%17,7)	3 (%5,7)	29 (%30,5)	10 (%20)	KAE+KAH-Normal
Sigara	33 (%53,2)	21 (%40,3)	49 (%51,5)	23 (%46)	NS
KAH aile hikayesi	18 (%29,0)	14 (%26,9)	36 (%37,8)	19 (%38)	NS
MI hikayesi	4 (%6,4)	1 (%1,9)	20 (%21,0)	5 (%10)	KAE+KAH-İzole KAE
					KAE+KAH-Normal
B bloker	26 (%41,9)	8 (%15,3)	58 (%61,0)	15 (%30)	KAE+KAH-KAH
					İzole KAE-Normal
					KAE+KAH-Normal
Kalsiyum kanal blokleri	12 (%19,3)	12 (%23,0)	23 (%24,2)	13 (%26)	NS
Nitrat	4 (%6,4)	0 (%0)	13 (%13,6)	3 (%6)	KAH+KAE-Normal
ACE inh	21 (%33,8)	11 (%21,1)	36 (%37,8)	14 (%28)	NS
ARB	17 (%27,4)	12 (%23,0)	32 (%33,6)	14 (%28)	NS
Asetilsalisilik asit	46 (%74,1)	29 (%55,7)	89 (%93,6)	43 (%86)	İzole KAE-Normal
					İzole KAE- KAE+KAH
					KAH-Normal
Statin	10 (%16,1)	3 (%5,7)	38 (%40,0)	12 (%24)	KAE+KAH-Normal
					İzole KAE- KAE+KAH
KAE+KAH -Normal					
Diüretik	12 (%19,3)	15 (%28,8)	40 (%42,1)	16 (%32)	NS
Oral antidiyabetik	11 (%17,7)	8 (%15,3)	16 (%16,8)	9 (%18)	NS
İnsülin	1 (%1,6)	0 (%0)	7 (%7,3)	3 (%6)	NS
TA sistolik	132±23	129±15	133±21	137±20	NS
TA diastolik	83±11	76±8	82±12	78±11	İzole KAE-KAH
					İzole KAE-Normal
					KAE+KAH-Normal
Bel çevresi	103±10	100±11	104±13	99±11	KAE+KAH-KAH
Kilo	82±12	75±13	82±17	76±14	KAE+KAH-Normal
Boy	165±9	160±6	165±8	162±6	İzole KAE-Normal
					KAE+KAH-Normal

Diyabet oranı gruplar arasında izole KAE %20,9, KAH'da %30, KAE+KAH'da %26,3 ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde %19,2 olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$).

Hiperlipidemi hikayesi izole KAE %17,7, KAH'da %20, KAE+KAH'da %30,5 ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde %5,7 olarak tespit edildi. KAE+KAH'daki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahiplere göre anlamlıydı ($P<0,05$). Diğer gruplar arasında fark yoktu.

Geçirilmiş MI hikayesi izole KAE %6,4, KAH'da %10, KAE+KAH'da %21 ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde %1,9 olarak tespit edildi. KAE+KAH'daki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip bireylere ve izole KAE olan hastalara göre belirgin olarak yüksekti ve bu yükseklik anlamlı olarak bulundu ($P<0,05$).

Sigara içiciliği ve KAH aile hikayesi yönünden fark tespit edilmedi ($P>0,05$).

Hastaların kullandıkları ilaçlar ayrıntılı olarak sorgulandı. B bloker kullanımı KAE+KAH 'de normal ve KAH'a göre, izole KAE'de normale göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0,05$). Asetilsalisilik asit kullanımı her 3 grupta normale göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Statin kullanımında hiperlipidemi ile paralel olarak KAE+KAH'da yüksekti ve bu grupta normale göre anlamlıydı. ($P<0,05$). Ayrıca KAE+KAH'da izole ektaziye göre anlamlı olarak yüksekti. ($P<0,05$). Nitrat kullanımı KAE+KAH'de diğer gruplara göre belirgin olarak yüksekti ve normale göre anlamlıydı ($P<0,05$). Kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü, ARB, diüretik, oral antidiyabetik ve insülin kullanımında gruplar arasında fark yoktu ($P<0,05$).

Sistolik tansiyon gruplar arasında farklı değildi. Diyastolik tansiyon ise izole KAE'de KAH ve normale göre, KAE+KAH'da normale göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0,05$).

Boy açısından izole KAE ve KAE+KAH'lı hastalar KAH ve normale göre istatistiksel anlamlı daha uzun boyluydu. Bel çevresi ektazili hastalarda daha fazlaydı. Bu KAE+KAH'de KAH'a göre anlamlıydı. Vücut ağırlığı ektazili hastalarda belirgin olarak fazlaydı ve bu KAE+KAH'da normale anlamlıydı. BMI yönünden gruplar arasında fark yoktu. Bel çevresi, kilo ve boy KAE'li hastalarda

normal ve KAH'a göre daha yüksekti. Yani ektazili hastalar daha obez, daha uzun boylu ve daha kiloluydu.

MS gruplar arasında farklı değildi. (Tablo 5)

Tablo 5. Grupların vWF ve PAI-1 düzeyleri ve gruplar arasında ANOVA analizi

	İzole KAE (n=62)	Normal (n=52)	KAE+KAH (n=95)	KAH (n=50)	P<0.05
Metabolik sendrom (n)	44	28	65	34	NS
VWF (IU/ml)	1,51±0,95	1,06±0,73	1,43±0,89	1,22±1,02	İzole KAE-Normal
PAI-1 (ng/ml)	10,93±6,53	15,40±6,68	9,68±5,60	15,63±8,93	İzole KAE- Normal
					İzole KAE-KAH
					KAE+KAH-Normal
					KAE+KAH-KAH

vWF düzeyleri izole KAE'de 1,51±0,95 IU/ml, KAE+KAH'de 1,43±0,89 IU/ml, KAH'da 1,22±1,02 IU/ml ve normal koroner arterlere sahip bireylerde ise 1,06±0,73 IU/ml olarak tespit edildi. Bu verilere Anova analizi uygulandığında izole KAE ile normal koroner anatomiye sahip bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. KAE+KAH grubundada wVF değeri KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireylere göre yüksekti Ancak KAE+KAH'daki wVF yüksekliği normal koroner anatomiye sahip bireylerle karşılaştırıldığı Annova analizinde P değeri sınırda farklıydı (Tablo 5).

Çalışmamızda PAI-1 düzeyleri gruplar arasında farklı olarak bulundu.. İzole KAE'de 10,93±6,53 ng/ml, KAE+KAH'de 9,68±5,60 ng/ml, KAH'da 15,63±8,93 ng/ml ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde 15,40±6,68 ng/ml olarak tespit edildi. KAH olsun ya da olmasın ektazi grubunda PAI-1 belirgin olarak düşüktü. Gruplar arasında Anova analizi yapıldığında izole KAE ve KAE+KAH'da PAI-1

KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireylere göre belirgin olarak düşüktü ve bu düşük seviye istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 5).

TARTIŞMA

KAE doğuştan veya kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (1-4, 14). Yapılan farklı anjiyografik çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (1, 6-8).

Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (6, 3). Ateroskleroz en sık etyopatogenik faktör olup, ateroskleroz kanıtları olmadığında nonaterosklerotik etki olarak değerlendirilmelidir (28, 29). Bununla birlikte aterosklerozla olan fizyopatolojik ilişkisi tam olarak gösterilememiştir (1). Yapılan yayınlarda KAH'lı hastalarla aynı özellik göstermeyen parametre değişiklikleri rapor edilmektedir (1).

KAE'nin ana koroner anjiyografik özelliği dilate koroner segmentte koroner kan akımında bozulma, antegrad koroner boyanmanın kaybı, segmental geri akım fenomeni ve stazdır (1, 4, 62).

KAE patogeneğinde temel nokta arteriyel tunika medya tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi, sonuçta arter duvarının incelmesidir (9, 45). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres toleransına neden olarak sonuçta progresif dilatasyona ve etki gelişimine neden olur (4). Damar duvarının incelmeye ile damar duvar stresinde artma meydana gelir (46). Artan duvar stresi damar duvar incelmeye daha da artırır (46). Böylece duvar incelmeye ve stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur

(46). Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme ve bunun sonucu olarak diffüz yada lokalize ektazi gelişir (46).

Pozitif arteryel yeniden şekillenme KAH fizyopatolojisinde önemli olup, KAE oluşumunun pozitif arteryel yeniden şekillenmenin daha fazla olması sonucu gelişmiş olabileceği ileri sürülebilir. KAH seyirinde akut koroner sendrom ataklarında veya plak yırtılmalarında pozitif yeniden şekillenme olduğu gösterilmiştir (1). Ancak KAE'nin ateroskleroz sürecinde gelişen pozitif arteryel remodelling sonucu olduğunu gösterecek kanıt henüz yoktur (1).

KAE'de yapılmış histolojik çalışmalar sınırlı sayıda olup bu çalışmalarda internal ve external elastik lamina hasarı ile medyal elastik fibrillerin yıkıldığı ve azaldığı gösterilmiştir (4, 64, 191, 192). Nonaterosklerotik KAE, düz kas hücrelerinin hiyalinize kollajen ile yer değiştirdiği yoğun medya dejenerasyonu ile birlikte intimanın intak olması ile tanımlanır (19, 70). Medyal muskuloelastik komponentlerin fonksiyonel kaybı KAE patogenezinde önemli bir basamaktır (4, 6, 192). Glagov ve ark. aterosklerotik plağın koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompanseuar genişlemenin de başladığını belirtmişlerdir (39).

Çelik ve ark. izole KAE'li hastalarda artmış karotis intima medya kalınlığını göstermiş ve aterosklerozun KAE patofizyolojisinde önemi olabileceğini belirtmiştir (193). Bununla birlikte Yetkin ve ark, KAE+KAH olan hastalarda karotis intima medya kalınlığının sadece KAH olan hastalara göre daha az olduğunu göstermişlerdir (194). Bu da KAE fizyopatolojisinde, damar duvarında ateroskleroz sürecinden farklı patolojilerinde gerçekleştiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde KAE+KAH olan hastalarla KAH'lı hastalarda aynı derece endotel fonksiyon bozukluğu gösterilirken, FMD yöntemi ile endotel bağımsız vazodilatasyonun KAE olan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (1). Bu sonuç da medya tabakasındaki daha fazla destrüksiyonu veya düz kas hücre disfonksiyonunu düşündürmektedir (193).

Ektazi gelişiminde ED, ateroskleroz, NO, inflamasyon ve hipertansiyon önemli olup bu faktörlerle KAE ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (186, 187, 189)..

Yaşar ve ark çalışmasında izole KAE'li hastalarda P selektin, beta tromboglobulin ve platelet faktör 4 normal koroner arterli kontrol grubuna göre

anlamli olarak yuiksek bulunmuştur (195). Turhan ve ark çalışmasında ise E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 plazma seviyeleri KAE'li hastalarda KAH ve normal koroner arterleri olanlara göre yuiksek tespit edilmiştir (21, 55). Bu üç marker ile ektazik segmentin uzunluğu arasında da korelasyon tespit edilmiştir (21,55).

KAE gelişimi için bir başka olasılıkta NO'in EDRF aracılığı ile kronik aşırı stimülasyon sonucu koroner arterlerde dilatasyona neden olabilmesidir (66, 67). Johanning ve ark. ve Fukuda ve ark. NO üretiminin anevrizma gelişimi ve inflamasyonda major rolü olduğunu göstermişlerdir (67, 196). Birçok hasta angina nedeniyle kronik olarak nitrat tedavisi almakta, bu da muhtemelen NO stimülasyonu aracılığı ile ektaziyi kötüleştirebilmektedir (66, 67). Diğer bir olasılıkta bu hastalarda genelde birlikte olan aterosklerozun endotelden uygunsuz NO salınmasına neden olmasıdır (66, 67). Aterosklerotik damarların ach'le stimülasyonu ile paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir (66, 67). Bu NO bağımlı vazodilatasyon ile ET bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır (66, 67). NO'nun ach ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, ET dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (66, 67).

Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisid sprey kullanımı ile ektazi arasında ilişki gösterilmiştir (66). Herbisidlerde uzun süre maruz kalınması ach konsantrasyonunu koroner intersitisyumda kronik olarak artırmaktadır (66). Herbisidlerin ach konsantrasyonunu artırma mekanizması; ach'in son ürünleri olan asetik asit ve koline yıkımının kompetitif inhibisyonudur (66). Yine herbisidlerdeki asetilkolin esteraz inhibitörleri de direkt olarak ach konsantrasyonunu artırmaktadır (66, 67). Ach NO'in potent stimülatörüdür (66, 67). NO stimülasyonu guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması ile vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır (66, 67).

Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır (1). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında yaşa bakıldığında, normal koroner anatomiye sahip bireyler diğer 3 gruba göre istatistiksel anlamli olarak daha gençti. Diğer 3 grubun yaş ortalamaları benzerdi ve aralarında istatistiksel fark yoktu.

KAE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (8, 24). Bizim çalışmamızda cinsiyet oranına bakıldığında yapılan birçok çalışmada olduğu gibi,

izole KAE ve KAE+KAH'da erkek cinsiyet belirgin olarak fazlaydı. İzole KAE ve KAE+KAH'da bu yüksek oran normal koroner anatomiye sahip bireylere ve KAH'a göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

Bazı çalışmalarda KAE'de sistemik hipertansiyonun daha sık gözlemlendiği bildirilirken bazılarında ise KAE ve hipertansiyon arasında ilişki saptanmamıştır (24). Bizim çalışmamızda ise birçok çalışmada gösterildiği gibi hipertansiyon KAE+KAH'da belirgin olarak yüksek tespit edildi. Gruplara Anova analizi yapıldığında bu KAE+KAH'daki bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip bireylere göre anlamlıydı.

DM; açlık kan glikozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması, OGTT'de 200 mg/dL'nin üzerinde kan şekeri tespit edilmesi veya random plazma glukozunun 200 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır (124).

Yapılan farklı çalışmalarda DM insidansı farklı olup (1,9); bizim çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi izole KAE ve KAE+KAH'lı hastalarda DM oranı normal koroner anatomiye sahip bireylere benzer oranda ve KAH olan hastalardan daha düşük oranda tespit edildi. Ancak bu farklı seviye gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. DM varlığı KAE ve aort anevrizması gelişiminde koruyucu role sahip olduğunu rapor eden yayınlar vardır. Çalışmamızda, rölatif olarak vaka sayısı azlığından kaynaklanmış olabilir. Benzer şekilde MS prevelansı da gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Sudhir ve ark. ailesel hiperkolesterolemili hastalarda KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeyleri ile güçlü bir ilişki gösterdiğini saptamışlar; lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun ektazi gelişimine yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (36). Bizim çalışmamızda hiperlipidemi hikayesi KAE+KAH'de diğer gruplara göre yüksekti. Ve bu yükseklik normal koroner anatomiye sahip bireylere göre anlamlıydı.

Yapılan çalışmalarda sigara içiciliği ve KAH aile hikayesi açısından farklı sonuçlar olup (9); bizim çalışmamızda sigara içiciliği ve KAH aile hikayesi açısından gruplar arasında fark yoktu.

Bizim çalışmamızda hastalar metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında 4 grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bel çevresi, kilo ve boya ay rı ayrı

bakıldığında ise her üç değerde izole KAE ve KAE+KAH'de yüksekti. Yani ektazili hastalar daha kilolu ve daha uzun boyluydu (Tablo 4).

Normal endotel, platelet agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyon inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (185).

ED prokoagülan ve antikoagülan substanslar, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler, gevşeme ve kasılma faktörleri arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar (189). Oluşan ED da dengenin daha da bozulmasına neden olur (189). ED ateroskleroz ve trombüs oluşumu için yatkınlık oluşturan koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde bozulmaya yol açar (189).

Günümüzde bir çok belirteç ED'nu göstermede incelenmiş olup vWF hasarlanmış endotel hücrelerde artar ve bu artış ED için iyi bir göstergedir (138). Artmış vWF düzeyi CRP ve E selektin gibi endotelial stressin diğer göstergeleri ile de koreledir (137). Non invaziv olarak endotel disfonksiyonunun gösterilmesi hastalıkların progresyonunda ve prognozunda iyi bir gösterge olarak kullanılabilir.

vWF büyük oranda endotelde, minör olarak da trombositlerde sentezlenir. Endotelde üretilen vWF iki farklı yolla salgılanır (139). Birinci yol bazal kan seviyesini oluşturan, sentezlenen vWF'nin hemen kana salgılanmasıdır (139). İkinci yol ise vWF salınımını stimüle eden faktörlerin uyarısıyla vWF salgılanmasıdır (139) vWF faktör VIII kofaktörü olarak tanımlanan, birçok subünitten oluşan multimerik yapıda koagülasyon faktörüdür (140).

Koagülasyon sırasında endotel hücrelerinden salınan vWF, trombositleri birbirine ve subendotelial matrikse bağlar (1, 149, 167). Koagülasyon sisteminde aktif trombinin doku faktörü ve vWF ile etkileşmesi platelet aktivasyon ve agregasyonuna neden olur (149, 167). Hasar bölgesinde platelet agregasyonuna ve trombüsün büyümesine aracılık eder (140, 142).

Vasküler lezyona trombositlerin yapışması ve aktive olmasından sonra homotipik agregasyonda eklenen trombositlerin lokal birikimi ile trombüs büyür (143, 147). Bu fazda aktive ve yapışan plateletler fibrinojen ve vWF gibi çözünebilir proteinlere bağlanır ve selüler membran üzerinde immobilize olurlar (147). Aktive trombositlerden salınan vWF selüler membrana bağlanma ile bu aşamada önemli rol oynar (143). Yeni trombositlerin aktivasyonu bu sürecin devamını sağlar (143).

Artmış vWF seviyesi artmış kardiyovasküler risk ile birlikte ve bu artış ED'nu yansıtır (137, 156). Aterosklerozda vWF'nin yüksek bulunması periferik arter hastalığı, angina, akut MI ve KAH, inme ve atriyal fibrilasyon gibi KVH'ların tümünde vWF'nin yükselebileceğini desteklemektedir (137, 156). Artmış vWF seviyesi fatal ve nonfatal tromboembolizm, MI ve inme gibi aterosklerotik hastalık komplikasyonunda artmış risk ile birlikte (137, 156)

Bizim çalışmamızda vWF düzeyleri gruplar arasında farklı olarak bulundu. İzole KAE'de $1,51 \pm 0,95$, KAE+KAH'de $1,43 \pm 0,89$, KAH'da $1,22 \pm 1,02$ ve normal koroner arterlere sahip bireylerde ise $1,06 \pm 0,73$ olarak tespit edildi. Bu verilerle Anova analizi uygulandığında izole KAE ile normal koroner anatomiye sahip bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. KAE+KAH grubunda da wVF değeri KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireylere göre belirgin yüksekti. Ancak KAE+KAH'daki wVF yüksekliği normal koroner anatomiye sahip bireylerle karşılaştırıldığı Anova analizinde P değeri sınırda farklıydı.

Çalışmamızda PAI-1 düzeyleri gruplar arasında farklı olarak bulundu.. İzole KAE'de $10,93 \pm 6,53$, KAE+KAH'de $9,68 \pm 5,60$, KAH'da $15,63 \pm 8,93$ ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde $15,40 \pm 6,68$ olarak tespit edildi. KAH olsun ya da olmasın ektazi grubunda PAI-1 düzeyi belirgin olarak düşüktü. Gruplar arasında Anova analizi yapıldığında izole KAE ve KAE+KAH'da, KAH ve normal koroner anatomiye sahip bireylere göre belirgin olarak düşüktü. Gruplara Anova analizi yapıldığında PAI-1 düşüklüğü izole KAE ve KAE+KAH, normal koroner anatomiye sahip bireylere ve KAH'a göre istatistiksel olarak anlamlıydı.

PA/plazmin intravasküler tromboz gelişimi için endojen savunma mekanizmalarıdır (166, 167). Plazmin fibrinolitik etki ile kontrolsüz trombus oluşumunu engeller (166, 167). Plazminojenden aktif plazmin oluşumu PA ile aktive edilir (166, 167). PAI-1'de PA'nın aktive olup aktif plazmin oluşumunu sınırlandırır (166, 167). Böylece fibrinolitik sistemin kontrolsüz fibrinolizi engellenir (166, 167).

Aktif plazmin fibrinolitik etki yanında MMP aktivasyonuna da yol açar (171, 197). Plazmin ile aktiveleşen MMP ESM yıkımında rol oynar (171, 197). Yapılan çalışmalarda ektazili hastalarda MMP'nin aktive olduğu ve bunun ESM yıkımına neden olarak ektazi gelişimine neden olduğu öne sürülmüştür (171, 197).

İzole KAE ve KAE+KAH'da PAI-1 düşüklüğü bu hastalarda PA'nın inhibe olamamasına ve sonuçta aktif plazmin artışına neden olur. Artmış aktif plazminde muhtemelen fibrinolitik etki ve beraberinde MMP aktivasyonuna neden olur. Aktif MMP ESM yıkımına yol açarak ektazi gelişine neden olur. Ayrıca PAI-1 MMP-3 ile yıkılır (197). Dolayısıyla artmış MMP PAI-1'in yıkımını artırıp seviyesini düşürür (197). Böylece PAI-1 ve MMP arasında kısır döngü oluşur (197).

Bu bulgular ektazi gelişiminde asıl patolojinin endotelden çok tunika medya ve adventisyada olduğunu düşündürmektedir. PAI-1 azalması artmış fibrinolitik aktivite şeklinde görünse de fibrinolitik aktivitede artış olup olmadığını belirleyecek olan PAI-1 ile plazmin aktivasyonudur. Çalışmamızda plazmin bakılmadığı için bu konuda yorum spekülatif olacaktır.

KAH'nın olmadığı izole KAE'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, diğer arter yada ven çaplarında ve damar duvarlarında da bir takım değişikliklerin oluştuğunu göstermiştir (68). Bu çalışmalarda koroner arter ektazili bireylerde alt ekstremitte venlerinde variköz genişlemelerin, baziller arter anevrizmalarının ve varikosellerin anlamlı oranda daha sık olduğu gösterilmiştir (68, 92). Yapılan farklı çalışmalarda periferik arter hastalığının ve aort anevrizmasının KAE ile sık birlikteliği ortaya konmuştur (9).

Tüm bu veriler KAE'nin lokalize bir hastalık olmayıp, ED, koagülasyon sisteminde aktivite artışına ve MMP aktivasyonuna yol açan, vasküler sistemi etkileyen generalize bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda ektazili hastalarda KAH olsun ya da olmasın vWF düzeyinin arttığını, PAI-1 düzeyinin ise azaldığını gösterdik. vWF artışı koagülasyon sisteminin aktif olduğunu ve beraberinde ED'nun olduğunu düşündürmektedir. PAI-1 azalması ise muhtemelen fibrinolitik sistemin ve beraberinde MMP'nin aktif olduğunu düşündürmektedir. Fibrinolitik sistemde aktif plazminin MMP aktivasyonuna yol açıp ve ESM yıkımı ile ektazi gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

- vWF'nin KAE'de koroner arter hastalığı olsun ya da olmasın yüksek tespit edilmesi hastalarda koagülasyon sistemi aktivitesinin arttığını ve beraberinde ED'nu olduğunu göstermektedir.
- PAI-1 düzeyinde azalma ise muhtemelen plazmin aracılı fibrinolitik sistem aktivitesinde artış ve MMP aktivitesine artışla birlikte. PAI azalması dolaylı olarak plazmin artışı ile MMP aktivasyonunu artırmakta ve aktif MMP'de extraselüler matrix yıkımına neden olarak ektazi oluşumunu yol açmaktadır.
- KAE patogeneğinde extraselüler matrix yeniden şekillenmesi önemli bir basamak olup birincil olarak tunika medyanın etkilendiği ve ateroskleroz dışı faktörlerin ektazi gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Tüm bu veriler KAE'nin lokalize bir hastalık olmayıp, ED, koagülasyon sisteminde aktivite artışına ve MMP aktivasyonuna yol açan, vasküler sistemi etkileyen generalize bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.
- Bu sonuçlar KAE patogeneğinde önemli olup tedavi açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 331-339.
2. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, ve ark. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 134-138.
3. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 1976; 69: 630-636.
4. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, ve ark. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-222.
5. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("Dilated Coronaropathy"). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1461-1470.
6. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, et al. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62: 597-607.
7. Oliveros RA, Falsetti HL, Carroll RJ, Heinle RA, Ryan GF. Atherosclerotic coronary artery aneurysm: report of five cases and review of literature. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1072-1076.
8. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-5.
9. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16: 116-123.
10. Lin CT, Chen CW, Lin TK, Lin CL. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Med J* 2008; 20: 270-274.
11. Björk L. Ectasia of the coronary arteries. *Radiology* 1966; 87: 33-34.
12. Dübel HP, Glied V, Borges A, et al. Images in cardiovascular medicine. Singular coronary artery aneurysm: imaging with coronary angiography versus 16-slice computed tomography, transesophageal echocardiography, and magnetic resonance tomography. *Circulation* 2005; 111: 12-13.

13. Packard M, Weehsler HF. Aneurysm of the coronary arteries. *Arch Intern Med* 1929; 43: 1-14.
14. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88: 365-370.
15. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography* 2004; 21: 175-182.
16. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 916-922.
17. Ge J, Liu F, Kearney P, et al. Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms. *Am Heart J* 1995; 130: 765-771.
18. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 279-282.
19. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease; angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 1985; 109: 785-791.
20. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, et al. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 98: 314-318.
21. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol* 2008; 130: 335-343.
22. Senen K, Yetkin E, Turhan H, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame counts in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels* 2004; 19: 23-26.
23. Ilija R, Kafri C, Carmel S, et al. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86: 388-390.

24. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
25. Varol E, Varol S, Tokgözlü A. Isparta ilinde koroner arter ektazisinin demografik özellikleri ve hastalığın bölgesel dağılımının coğrafi bilgi sistemleri ile gösterilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2009; 16: 11-15.
26. Altınbaş A, Nazlı C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 3-17.
27. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T, et al. İzole koroner arter ektazisinde azalmış koroner akım rezervi. *MN Kardiyoloji* 2001; 8: 161-167.
28. Chia HM, Tan KH, Jackson G. Non-atherosclerotic coronary artery aneurysms: two case reports. *Heart* 1997; 78: 613-616.
29. Tuncer C, Sokmen G, Sokmen A, Suner A. Diffuse coronary ectasia and intracoronary thrombus involving left circumflex coronary artery and presenting as acute coronary syndrome: report of two cases. *Int J Cardiol* 2008; 128; e25-e27.
30. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000; 84:364.
31. Katoh T, Zempo N, Minami Y, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 470-472.
32. Onoda K, Tanaka K, Yuasa U, et al. Coronary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1374-1377.
33. Trevelyan J, Been M, Patel R. Multiple coronary aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and intravascular ultrasound of aneurysm. *Postgrad Med J* 2001; 77: 45- 47.
34. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 1026-1031.
35. Said S, El Gamal M, van der Werf T. Congenital and atherosclerotic (acquired) coronary artery aneurysms: coronary angiographic and morphologic observations in 10 patients. *Int J Angiol* 1998; 7: 206-210.

36. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995; 91: 1375-1380.
37. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 996-999.
38. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2: 12-16.
39. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
40. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008; 117: 993-1002.
41. Bentzon JF, Pasterkamp G, Falk E. Expansive remodeling is a response of the plaque-related vessel wall in aortic roots of apoE-deficient mice: an experiment of nature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 257-262.
42. Prescott MF, Sawyer WK, Von Linden-Reed J, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 179-90.
43. Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 184: 302-311.
44. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, et al. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 2003; 107: 2829-2836.
45. Isner JM, Donaldson RF, Fortin AH, Tischler A, Clarke RH. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 937-939.

46. Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1625-1632.
47. Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am J Cardiol* 1963; 11: 228-237.
48. Ylä-Herttuala S, Jaakkola O, Solakivi T, Kuivaniemi H, Nikkari T. The effect of proteoglycans, collagen and lysyl oxidase on the metabolism of low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis* 1986; 62: 73-80.
49. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: overview. *Clin Cardiol* 1991; 14: 11-16.
50. Bussolino F, Camussi G, Baglioni C. Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. *J Biol Chem* 1988; 263: 11856-11861.
51. Ge J, Erbel R, Zamorano J, et al. Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 981-986.
52. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, et al. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 43-48.
53. Tengiz I, Ercan E, Aliyev E, et al. Elevated levels of matrix metalloprotein-3 in patients with coronary aneurysm: A case control study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2004; 5: 10.
54. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Comparison of CRP levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1303-1306.
55. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 45-50.

56. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, et al. New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasia: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol* 2006; 106: 307-312.
57. Yetkin E, Acikgoz N, Sivri N, et al. Increased plasma levels of cystatin C and transforming growth factor-beta1 in patients with coronary artery ectasia: can there be a potential interaction between cystatin C and transforming growth factor-beta1. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 211-214.
58. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DC. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1993; 125: 86-92.
59. Starc R, Janezic A, Cijan A. Angiographic evidence of coronary artery ectasia: our experience. *Cor Vasa* 1991; 33: 288-293.
60. Tokgozoglu L, Ergene O, Kinay O, et al. Plasma interleukin-6 levels are increased in coronary artery ectasia. *Acta Cardiol* 2004; 59: 515-519.
61. Harikrishnan S, Sunder KR, Tharakan J, et al. Coronary artery ectasia: angiographic, clinical profile and follow-up. *Indian Heart J* 2000;52:547-553.
62. Pinar Bermúdez E, López Palop R, Lozano Martínez-Luengas I, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 473-479.
63. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN, et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1165-1167.
64. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, et al. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575-583.
65. Gulec S, Aras O, Atmaca Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003; 89: 213-214.
66. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347:136-137.
67. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 2001; 33: 579-586.

68. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, et al. Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 261-264.
69. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary aneurysms. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1549-1551.
70. Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *Am J Cardiol* 1972; 30: 906-909.
71. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 1975; 90: 153-158.
72. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1030-1032..
73. Akyürek O, Berkalp B, Sayin T, et al. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003; 145: 66-72.
74. Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y, Sakata K. Evaluation of coronary flow velocity dynamics and flow reserve in patients with Kawasaki disease by means of a Doppler guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 833-840.
75. al-Harhi SS, Nouh MS, Arafa M, al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991; 30: 191-194.
76. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and cinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 1989; 41: 284-287.
77. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11: S56-S64.
78. Dralle JG, Turner C, Hsu J, Replogle RL. Coronary artery aneurysms after angioplasty and atherectomy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1030-1035.
79. Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 741-746.
80. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542.

81. Koletis TM, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 68-70.
82. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977; 39: 829-833.
83. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, et al. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 398-401.
84. Dogan A, Ozaydin M, Gedikli O, et al. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003; 44: 463-470.
85. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, et al. Effectiveness of an antiplatelet agent for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 2001; 42: 249-254.
86. Huikuri HV, Mallon SM, Myerburg RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia-A case report. *Angiology* 1991; 42: 148-151.
87. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 326-330.
88. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 2001; 86: 198.
89. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-1293.
90. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Spontaneous rupture of a coronary artery aneurysm. *Jpn Heart J* 2004; 45: 331-336.
91. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I. Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 23-27.
92. Triantafyllidi H, Rizos I, Androulakis A, et al. Coronary artery ectasia, aneurysm of the basilar artery and varicose veins: common presentation or generalized defect of the vessel wall? A case report. *Angiology* 2001; 52: 287-291.

93. Suzuki H, Takeyama Y, Hamazaki Y, et al. Coronary spasm in patients with coronary ectasia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 1-7.
94. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 686-696.
95. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.
96. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
97. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109 :433-438.
98. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
99. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006; 113: 2943-2946.
100. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
101. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
102. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-436.
103. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1273-1276.
104. Marks V. The metabolic syndrome. *Nurs Stand* 2003; 17: 37-44.
105. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.

106. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
107. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
108. Puljak L, Pagliassotti MJ, Wei Y, et al. Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance. *J Physiol* 2005; 563: 471-482.
109. Gerich JE, Dailey G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGenMed* 2004; 6: 11.
110. Poulsen P, Levin K, Petersen I, et al. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005; 54: 275-283.
111. Balcı MK. Metabolik sendrom (İnsülin rezistan sendromu). *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: S102-S106.
112. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
113. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res* 2004; 12: 454-460.
114. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 263-283.
115. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
116. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46: S9-13.
117. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel

- action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-1179.
118. Desouza C, Gilling I, Fonseca V. Management of insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2001; 1: 140-147.
 119. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53: 693-700.
 120. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-89.
 121. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-5667.
 122. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-99.
 123. Vaughan DE. PAI-1 and cellular migration: dabbling in paradox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1522-1523.
 124. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
 125. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
 126. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
 127. Bell DS. Advances in diabetes for the millennium: the heart and diabetes. *MedGenMed* 2004; 6: 7.
 128. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
 129. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414.

130. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2906-2912.
131. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, et al. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 557-562.
132. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-265.
133. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Whisstock JC, Berndt MC. Glycoprotein Ib-IX-V. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1170-1174.
134. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227-1234.
135. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
136. Blann AD, Lip GY. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 297-306.
137. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95: 49-55.
138. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *New Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
139. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 576-584.
140. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor. *Blood* 1981; 57: 1140-1143.
141. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 217-246.
142. Titani K, Kumar S, Takio K, et al. Amino acid sequence of human von Willebrand factor. *Biochemistry* 1986; 25: 3171-3184.
143. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 2005; 42: 5-14.
144. Hollestelle MJ, Thinnes T, Crain K, et al. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. *Thromb Haemost* 2001; 86: 855-861.

145. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1335-1342.
146. Inward CD, Pall AA, Adu D, Milford DV, Taylor CM. Soluble circulating cell adhesion molecules in haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 574-578.
147. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM: Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998; 94: 657-666.
148. Bowie EJ, Solberg LA Jr, Fass DN, et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 26-30.
149. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 2007; 120: S5-9.
150. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276: 41059-41063.
151. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood* 2006; 108: 1903-1910.
152. Mailhac A, Badimon JJ, Fallon JT, et al. Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis: relative contribution of fibrin(ogen) and platelets. *Circulation* 1994; 90: 988-996.
153. Strony J, Beaudoin A, Brands D, Adelman B. Analysis of shear stress and hemodynamic factors in a model of coronary artery stenosis and thrombosis. *Am J Physiol* 1993; 265: H1787-1796.
154. Goto S, Sakai H, Goto M, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 608-613.
155. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood* 2002; 99: 4486-4493.

156. Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004; 109: 1343-1348.
157. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 440-446.
158. Blann AD, Hopkins J, Winkles J, Wainwright AC. Plasma and serum von Willebrand Factor antigen levels in connective tissue disorders. *Annals Clin Biochem* 1992; 29: 67-71.
159. Paleolog EM, Carew MA, Pearson JD. Effects of tumour necrosis factor and interleukin-1 on von Willebrand factor secretion from human vascular endothelial cells. *Int J Radiat Biol* 1991; 60: 279-285.
160. Blann AD, Burrows G, McCollum CN. Oxidised and native low-density lipoproteins induce the release of von Willebrand factor from human endothelial cells in vitro. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 155-160.
161. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991; 72: 1-7.
162. van Mourik JA, Boertjes R, Huisveld IA, et al. Von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94: 179-185.
163. Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-791.
164. Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the human-plasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem* 1988; 176: 609-616.
165. Erickson, LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ. Detection and partial characterization of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J Clin Invest* 1984; 74: 1465-1472.
166. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol* 1986; 4: 249-301.

167. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
168. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 343-350.
169. Nordenhem A, Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 475-483.
170. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
171. Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor-1 levels in coronary artery aneurysmatic patients. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 207-211.
172. Lijnen HR, Bachmann F, Collen D, et al. Mechanisms of plasminogen activation. *J Intern Med* 1994; 236: 415-424.
173. Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, et al. Synthesis and Secretion of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3222–3227.
174. Schneiderman J, Sawdey MS, Keton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6998-7002.
175. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1090-1100.
176. Keijer J, Ehrlich HJ, Linders M, Preissner KT, Pannekoek H. Vitronectin governs the interaction between plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991; 266: 10700-10707.
177. Okumura Y, Kamikubo Y, Curriden SA, et al. Kinetic analysis of the interaction between vitronectin and the urokinase receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 9395–9404.
178. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor-1 in arterial wound healing and neointima formation: a

- gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 1997; 96: 3180-3191.
179. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-1564.
 180. Rott D, Leibowitz D, Finci-Yeheskel Z, et al. The Relationship of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels to the ST Deviation Pattern of Acute Myocardial Infarction. *Cardiology* 2009; 112: 56-59.
 181. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-2247.
 182. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions on the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323: 27-36.
 183. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 251-253.
 184. Spieker LE, Lüscher TF, Noll G. Current strategies and perspectives for correcting endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: S35-41.
 185. Furchgott RF, The Discovery of Endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J Am Med Assn.* 1996; 276: 1186-1188. (78-6).
 186. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
 187. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-1632.
 188. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 107-111.
 189. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008; 40: 180-196.

190. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, Lang CC, Wood AJ. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 117-122.
191. Davidson A, Eshaghpour E, Young N, Mintz GS. Late thrombosis of a coronary artery mycotic aneurysm. *Am Heart J* 1991; 121: 1549-1550.
192. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, et al. Coronary artery ectasia-a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978; 40: 393-400.
193. Celik S, Erdoğan T, Kasap H, et al. Carotid intima-media thickness in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis* 2007; 190: 385-387.
194. Yetkin E, Acikgoz N, Aksoy Y, et al. Decreased carotid intima-media thickness in patients with coronary artery ectasia compared with patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 495-498.
195. Yasar AS, Erbay AR, Ayaz S, et al. Increased platelet activity in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 451-454.
196. Fukuda S, Hashimoto N, Naritomi H, et al. Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation* 2000; 101: 2532-2538.
197. Lijnen HR, Arza B, Van Hoef V, Collen D, Declerck PJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by specific proteolysis with stromelysin-1 (MMP-3). *J Biol Chem* 2000; 275: 37645-37650.