

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI:

Prof.Dr.Yelda Başaran

Prof.Dr.Ali Metin Esen

**ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE
DOĞRULANMIŞ KORONER ARTER HASTALIĞININ
TANISINDA BRAKİAL ARTERDE AKIM ARACILI
DİLATASYON VE PLAZMA ASİMETRİK DİMETİL
ARGİNİN SEVİYESİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.YUSUF EMRE GÜREL
İSTANBUL 2009**

GENEL BİLGİLER

NORMAL ENDOTEL

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra halindeki endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. İnsanlarda vasküler ve kapiller yatağı döşeyen endotel, bin m² yüzey alanı ve sayısız endotel hücresi ile 6 tenis kortuna eşit alana sahip en büyük endokrin organımızdır (1). Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi kan damarlarının içini kaplayan, dokularla kan arasında bulunan pasif yarı geçirgen bir hücre tabakası değil, tersine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır (2). Damar endotelinin başlıca fonksiyonları şunlardır:

- 1) Vazokonstrüktör ve vazodilatatör mediatörlerin sentezi ve salınımı ile damar düz kaslarının tonusunu kontrol eder.
- 2) Yüksek moleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı yarı geçirgen bir bariyer görevi görür.
- 3) Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımını sağlar.
- 4) Antikoagülan, antiplatelet ve fibrinolitik görevleri vardır. Böylece endotel, yapışmayan (nonadhesiv) ve kan akımının düzgün akışını sağlayan bir tabaka oluşturur.
- 5) Dolaşımdaki lipoproteinlerin ve eikosanoidlerin metabolizmasına yardım eder.
- 6) Vasküler büyüme, lökosit adezyonu ve immunolojik regülasyon görevi görür; dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde rol alır.(3)

Endotel sağlıklı insanlarda bu fonksiyonları yerine getirerek damar tonusunun devamlılığını, lökosit adezyonu ve inflamasyonun kontrolünü ve antitrombotik/protrombotik etki arasındaki dengenin sürdürülmesini sağlar. Normal fizyolojinin sürdürülmesi endotelin sentezleyip salgıladığı çok sayıda mediatörler ile olur (4):

Vazodilatatörler: NO (nitrik oksit), prostasiklin (PGI₂), hiperpolarize edici faktör, bradikinin, endothelium derived relaxing factor (EDRF), asetilkolin.

Vazokonstrüktörler: Endotelin, tromboksan A₂ (TxA₂), anjiotensin II, prostoglandin H₂, serbest radikaller.

Koagulan ve fibrinolitikler: Von Willebrand faktörü, doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI).

Adezyon molekülleri: Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1), e-selektin, p-selektin.

Büyüme faktörleri: Vascular endothelial growth factor, platelet derived growth factor, transforming growth factor, M-colony stimulating factor.

Endotelial vazomotor tonus kontrolü:

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolünün devamından sorumlu en önemli mediatör, endotel tarafından sentezlenip salgılanan başlıca vazodilatatör olan nitrik oksit (NO)'dir. 1980'den önce damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler olduğu düşünülüyordu. İlk olarak Furchgott ve Zawadzki 1980 yılında endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF: Endothelium Derived Relaxing Factor) vasküler tonus üzerine olan etkilerini tespit etmiştir (5). Uyguladıkları çalışmada intakt ve perfüzyonu düzgün olan tavşan aort kesitlerinde noradrenalin ile oluşturulan vazokonstriksiyonun asetilkolin ile vazorelaksasyona dönüştüğü, fakat endotel tabakası çıkarılan aort kesitlerinde vasküler düz kasın vazodilatasyon yeteneğinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu nedenle EDRF olarak tanımladıkları nonprostanoid vazodilatatör bir maddenin varlığına işaret etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu yeni faktörün normal endotel tarafından salındığı ve çeşitli ilaç ve ilaç dışı maddeler ile

salınımının artırıldığı gözlenmiştir (5). Bundan 7 yıl sonra EDRF'nin nitrik oksit olduğu tespit edilmiştir (6).

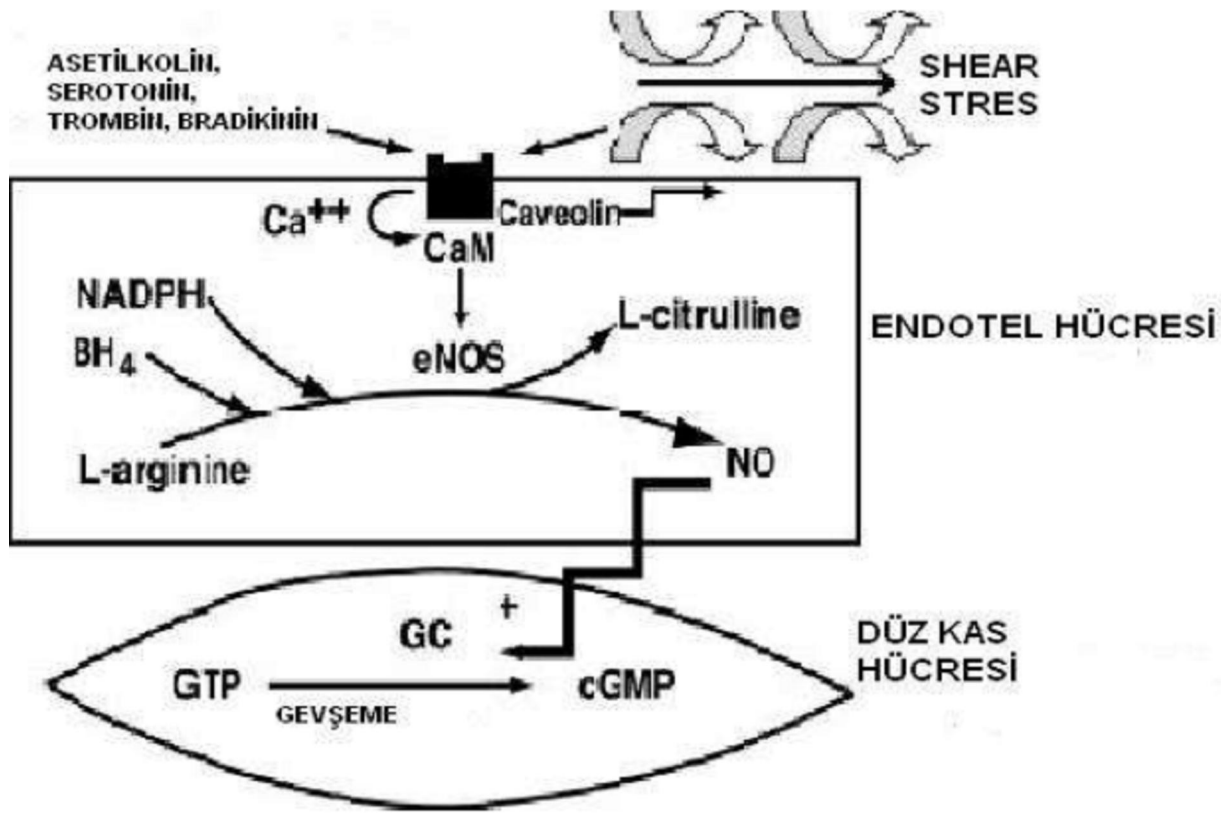
Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatatör etkisi olan prostasiklin (PI2), endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ve vazokonstrüktör olan angiotensinojen, tromboksan A2, endotelin ve platelet aktive edici faktör (PAF) salgılar (5). Asetilkolin ile endotelyal dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substance-P, trombin gibi pekçok maddenin endotelden NO, hiperpolarizan faktör ve PGI2 salgılattığı gösterilmiştir (5,7). Bu maddeler aynı zamanda damar düz kası üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Damar düz kası üzerindeki reseptörlerin söz konusu maddelerle uyarılması ise bu düz kaslarda kasılmaya yol açar. Bu yüzden birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı direkt vazokonstrüktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstrüksiyon olacaktır (5).

Nitrik oksit (NO):

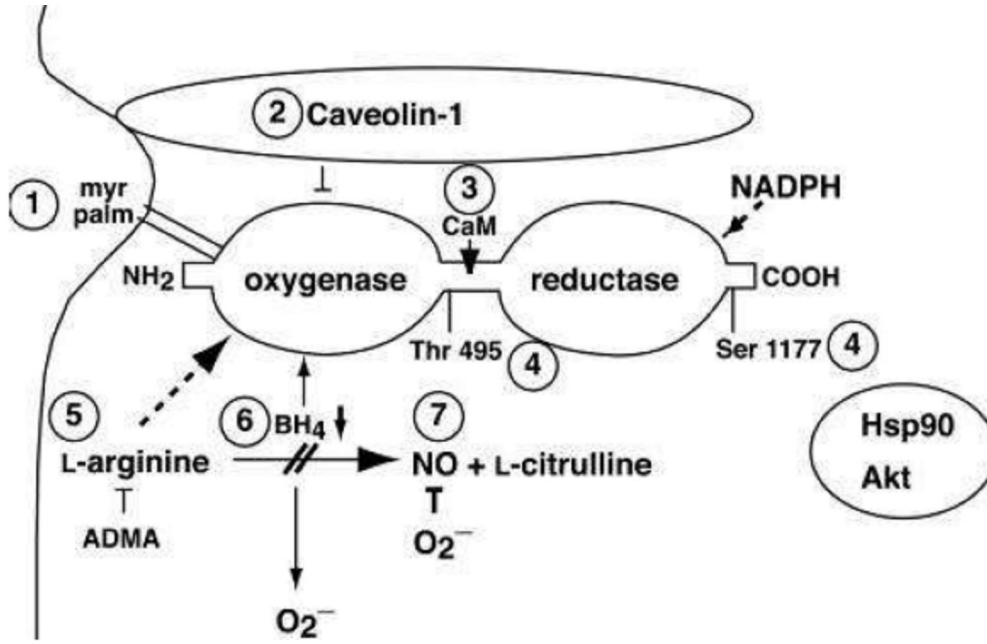
Nitrik oksit, endotelden salgılanan en önemli mediatör olup, nitrik oksit aracılı endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma endotel disfonksiyonunun ilk bulgularından birisidir. Yapılan çalışmalar NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun endotel disfonksiyonunun ana mekanizması olduğunu ve ateroskleroza tetiklediğini göstermiştir (8).

Nitrik oksit sentezi: NO, endotelyal hücrelerde prekürsörü olan L-Arginin'den endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından sentezlenir. eNOS, hücre membranının 'caveola' adı verilen invajinasyonları içine yerleşmiştir. Çeşitli agonist uyarılar (asetilkolin, serotonin, trombin, bradikinin gibi) ve damar lümenindeki 'shear stres' hücre membranındaki NO'e ait reseptörü uyararak kalsiyumun kalmoduline bağlanmasına ve kaveolin-1 isimli proteinin

kalmomodulinden ayrılmasına neden olur; böylece eNOS aktive olur. Kaveolin 1-kalmodulin kompleksi eNOS'u inaktive eder. eNOS'un etkinliği ile tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörlerin varlığında L-Arginin'den NO sentezlenir (Şekil 1 ve Şekil 2). NO endotel hücrelerinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerine difüzyonla girer. Burada sitozolik enzimlerden solubl guanilat siklazı stimüle eder. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) artar. Vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon meydana gelir.



Şekil 1. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi. NO, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺), Kaveolin'i Kalmomodulin'den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L



Şekil 2. Endothelial nitrik oksid sentaz (eNOS) aktivitesinin düzenlenmesi. eNOS enzimi 2 adet globuler protein modülünden oluşur (oksijenaz ve redüktaz). Redüktaz bölgesi, NO üretimi için gereken elektronları redükte olmuş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ı (NADPH) dehidrojenize ederek üretir. Elektronlar daha sonra oksijenaz bölgesine geçerler. Bu elektron transferi Ca^{2+} bağımlı kalmodulin (CaM) bağlanması ile aktive olur. Oksijenaz bölgesi NO üretim yeridir ve hem, L-Arjinin, tetrahydrobiopterin (BH_4) bağlar. (1) eNOS'un kaveola'ra yerleşimi düzgün NO üretimi için gereklidir. Aynı yerde eNOS'un kotranslasyonel myristoylation (myr) ve posttranslasyonel palmitoylation (palm) işlemleri gerçekleşir. (2) Kaveoların yüzeyinde bol miktarda bulunan Caveolin-1 proteini eNOS ile etkileşime girerek inhibe eder. (3) CaM eNOS'un allosterik aktivatörüdür. CaM'in özgül yerine bağlanması, eNOS'un redüktaz bölümünden elektron transferini hızlandırır. (4) eNOS aktivitesi serin artığı 1177'nin fosforillenmesi ile kontrol edilir (Ser 1177). Bu aktive edici fosforilasyon Akt kinaza ve heat shock proteini 90 (Hsp 90)'a ihtiyaç gösterir. Threonin 495'deki fosforilasyon ise eNOS'u inaktive eder. (5) L-Arjininin eNOS'un katalitik merkezine bağlanması asymmetric dimethyl arginine (ADMA) tarafından inhibe edilebilir. (6) tetrahydrobiopterin (BH_4) NO sentezi için kofaktör olarak gereklidir. BH_4 eksikliğinde eNOS'da ayrışma gerçekleşir ve süperoksit (O_2^-) oluşur. . Behrendt D, Ganz P. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):40L-48L

Nitrik oksitin fonksiyonları: Nitrik oksit'in salınımı fiziksel ve humoral uyarılarla regüle edilir. Fiziksel uyarılardan arter duvarında kan akımının oluşturduğu 'shear stres' lokal olarak NO salınımına neden olur. Dolayısıyla in vivo şartlarda akımla uyarılan vazodilatasyon endotele bağımlıdır. Çeşitli nörohumoral mediatörler ise spesifik endotel reseptörleri üzerinden NO salınımını uyarır. Bu endojen maddeler, dolaşımdaki katekolaminler, vazopresin, damar duvarındaki otokoidler olarak bradikinin, histamin, trombositlerden salınan ADP, serotonin ve koagülasyon sırasında oluşan trombindir. NO endotel kaynaklı

vazokonstrüktörlerin etkilerine karşı koyar. Endotel hücresi NO'ı sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, ayrıca damar lümenine doğru da salgılar. Böylece NO trombositlerin ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu inhibe eder. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini inhibe eder. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler (9). Plazma ve koroner aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajlardaki okside LDL miktarındaki artış akut koroner sendrom riskini artırır (10). Bu nedenle NO üretiminde azalma ateroskleroz gelişimine veya mevcut ateroskleroza komplike edecek olayların sıklığının artmasına neden olur.

Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF):

İnsan koroner arterleri de dahil olmak üzere çeşitli arterlerde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda asetilkolin ve diğer endotele bağımlı vazodilatatörler hiperpolarizasyona ve damar duvarında relaksasyona neden olur. Bu da EDHF'ye bağımlıdır. EDHF'nin kimyasal doğası henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bazı kan damarlarında sitokrom P450 ile araşidonik asitten yapılan epoksieikosatrienoik asit (EET)'in EDHF'ye benzediği gözlenmiştir. EDHF'ye bağımlı vazodilatasyon, düz kaslardaki potasyum kanallarının açılması ile hücre dışına potasyum çıkması sonucu hücrenin hiperpolarize olması ve bunun sonucunda da voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının kapanması ile hücre içine kalsiyum akışının durmasından kaynaklanır (11,12). İnsan koroner arterlerinde arter çapı azaldıkça EDHF'nin önemi artar. EDHF'nin muhtemelen periferik vasküler rezistans ve lokal hemodinami regülasyonu üzerine belirgin etkisi vardır. Büyük arterlerde hem NO hem de EDHF endotele bağımlı vazodilatasyonda görev alır, fakat NO'nun etkisi daha belirgindir. Eğer bu arterlerde NO sentezi inhibe olmuşsa EDHF normale yakın relaksasyonu korumaya çalışır (13). Sonuç olarak EDHF'ün NO'den farklı bir madde olduğu düşünülmektedir. Ayrıca EDHF aracılı cevapların siklooksijenaz inhibitörlerinden etkilenmemesi prostanoidler ile EDHF'nin aynı madde olmadığını desteklemektedir.

Hidrojen peroksit gibi oksijen kökenli metabolitler siklooksijenaz ve NO sentaz aktivitesinden bağımsız olarak endotel hücreleri tarafından meydana getirilmektedirler. Hidrojen peroksit vasküler düz kasta hiperpolarizasyon ve relaksasyona neden olur. Etkileri katalaz ile ortadan kaldırılabildiği halde EDHF bağımlı hiperpolarizasyon bu enzimden etkilenmemektedir.

EDHF'nin indüklediği hiperpolarizasyon ve relaksasyonun neden bazı damarlarda oluşup diğerlerinde oluşmadığı konusu hala bilinmemektedir. EDHF aracılı cevaplar muskuler ve küçük çaplı arterlerde görüldüğü halde, büyük elastik arterlerde görülmemektedir.

Prostasiklin:

Endotel kaynaklı bu güçlü vazodilatatör, iskelet kaslarında kan akımı ve metabolik vazodilatasyonu düzenlemede oldukça önemlidir (14). Fakat prostasiklinin koroner damarlar üzerine etkisi açık değildir. Bazı deneysel çalışmalarda koroner kan akımının düzenlenmesinde prostasiklinin yeri olmadığı ileri sürülmüştür (15). Siklooksijenaz inhibitörü indometazinin koroner kan akımını azalttığı fakat bu etkinin prostasiklin sentezinin engellenmesine bağlı olmadığı bildirilmiştir (16). Diğer taraftan ateroskleroza olan hastalarda prostasiklin üretiminin arttığı gösterilmiştir (17). Prostasiklinin, koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı risk faktörü olan hastalarda epikardiyal ve rezistan koroner arterlerde istirahat damar tonusunu sağlamada önemli fonksiyonu olduğu; ayrıca bu hastalarda akımla uyarılan vazodilatasyon ve metabolik vazodilatasyonuna prostasiklinin önemli katkısı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca prostasiklinin söz konusu fonksiyonun NO'nin etkinliğinin azaldığı durumlarda daha önemli olduğu bildirilmiştir (18).

İlk olarak Moncade ve Vane tarafından 1976'da bulunmuştur (19). Esas olarak endotel hücrelerinde 'shear stres' e, hipoksiye ve NO salınımında rol oynayan bazı mediatörlere yanıt olarak yapılır. Araşidonik asidin siklooksijenaz yolundan metabolitlerindendir. NO'dan farklı

olarak vazodilatatör aktivitesini damar düz kaslarında bulunan spesifik reseptörleri aracılığıyla oluşturur. Bu reseptörlerin bulunmadığı arteriyel yataklarda endotele bağlı vazodilatasyonda prostasiklin rol oynamaz.

Endotelin:

Endotelin-1 (ET-1), 21 amino asitli bir peptid zincirinden ibaret olup endotelden salınır ve bilinen en potent endojen vazokonstrüktördür. ET-2 ve ET-3'ün damarlar açısından bir önemi yoktur, endotelde sentezlenmezler.

ET-1 öncü molekül olarak salgılanır, 'endotelin dönüştürücü enzim' tarafından aktif forma çevrilir (20). ET-1'in etkisi yavaş başlangıçlıdır fakat saatler hatta günlerce sürer. ET-1'in ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörü vardır. ET-A reseptörü damar düz kas hücrelerinde, ET-B reseptörü ise hem damar düz kas hücresi hem de endotel hücresinde bulunur (21). ET-1 damar düz kasındaki ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon yaparken, endoteldeki ET-B reseptörüne bağlandığında ise endotelden NO ve prostasiklin salgılatarak vazodilatasyon yapar. Buna karşılık aterosklerotik arterlerde ET-B'nin uyarılmasının toplam etkisi vazokonstriksiyondur (21). ET-1 vazokonstrüktör etkisinin yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp damar duvarında yeniden şekillenmeye (remodelling) ve lökosit adezyonuna yol açar. Böylece inflamasyon ve aterogenez sürecinde önemli rol oynar (22).

Anjiotensin II:

Diğer önemli bir güçlü vazokonstrüktördür. Oluşumu için anjiotensin converting enzim (ACE)'e gerek vardır. Anjiotensin II endotel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerindeki AT1 reseptörlerine bağlanarak fosfolipaz c aktivasyonu yapar ve vazokonstriksiyona neden olur. Prostaglandinler ve NO artarak anjiotensinin direkt vazokonstrüktör etkisini azaltırlar. Ayrıca anjiotensin II bradikinin aracılığı ile AT2 reseptörüne bağlanarak vazodilatasyon yapar. Yine fosfolipaz c aktivasyonu üzerinden DNA

sentezini artırarak damar düz kas hücre proliferasyonu ve hipertrofisine neden olur. Angiotensin II damar düz kas hücrelerinde katekolaminlere yanıtı artırır, süperoksid anyon yapımını artırır, NO yapımını azaltır, ET-1 sekresyonunu artırır.

Endotelial doku ve lökositler:

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına dirençlidir (23,24). İnflamasyonun olduğu dokuda ise extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur (23). Fakat aterosklerotik diyet ile beslenenlerde ve koroner risk faktörlerini taşıyan kişilerde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler. Endotelin sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobulin süperaillesi (ICAM, VCAM ve PECAM) ve E-selektindir (24). Endotel hücresi kendi sentezlediği E-selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (25). Bir lökositin transmigasyonu 6 aşamada gerçekleşir:

- 1) Endotel hücresinin aktivasyonu: Endotel hücre zarında E-selektin ve P-selektin düzeyi artar.
- 2) Lökositin endotele geri dönüşümlü (reversibl) yapışması: Selektin-reseptör etkileşimi.
- 3) Lökositin endotel üzerinde yuvarlanması: Selektin-reseptör etkileşimi.
- 4) Lökositin aktivasyonu: Kemokinlerle aktive olan lökositlerin yüzeyinde VCAM-1 ile bağlanan ligandların miktarı artar.
- 5) Lökosit-endotel bağlantısının güçlendirilmesi: Lökositlerdeki ligandlar VCAM ve ICAM ile etkileşirler.
- 6) Lökositin 2 endotel hücresi arasından dokuya geçmesi (transmigasyon): PECAM-1 ve diğer pekçok molekülün etkileşimi sonucu.

Ateroskleroz gibi inflamatuvar bir olayda adezyon moleküllerinde artma olur. Yapılan birçok çalışmada adezyon moleküllerinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için 'marker'

olabileceğini göstermiştir. Serum lipoproteinleri ve oksidatif stres dolaşımında bulunan adezyon molekülleri ile korelasyon göstermektedir. Dislipideminin de yüksek ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ile seyrettiği gösterilmiştir (26-27).

Endotelial doku ve koagülasyon:

Antikoagülasyon: Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (24). Trombin; trombositleri, birçok koagülasyon enzimini ve onların kofaktörlerini aktive eder. Endotel hücrelerini çevreleyen matriks dokusunda antitrombin III (AT-III)'ü aktive eden heparan sülfat ve diğer glikoz aminoglikanlar bulunur. Subendotelial doku ise heparin-kofaktör II'yi (heparini aktive eder) aktive eden dermatan sülfatın depolandığı dokudur. Ayrıca endotel hücreleri doku faktörü inhibitörü (TFI) sentezleyerek Faktör Xa'yı inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Diğer taraftan heparin endotel hücrelerinden TFI salınımını artırır (24).

Endotel hücreleri trombomodulin (TM) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur. Trombomodulin yüksek afinite ile en önemli prokoagulan enzim olan trombine bağlanır. Trombinin substrat spesifitesini değiştirir. Protein C aktive olur. Protein S varlığında aktive protein C, faktör VIIIa ve faktör Xa'yı inaktive eder. Böylece trombinin ileri oluşumu engellenmiş olur (28).

Prokoagülasyon: Endotel hücre yüzeyini prokoagulan hale çeviren esas olay doku faktörü (TF)'nin salınımıdır. Endotel hücreleri IX, X ve trombini bağlar. Trombin endotel hücrelerine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden TF, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ve endotelin salgılatır. Faktör VIII-von Willebrand Faktör (vWF) kompleksi ise hasarlı damar endotel hücreleri tarafından sentezlenip salınır ve trombositlerin subendotelial yapılara

adezyonundan sorumludur. Plazmada artmış vWF seviyeleri endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir (29).

Fibrinolizis: Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgılayarak ve membranındaki reseptörlerle plazminojeni bağlayarak fibrinolitik etkinin regülasyonunda rol oynar. Lipoprotein (a) plazminojen ile endotel hücre membranına bağlanmak için yarışır. tPA, plazminojen plazmin dönüşümünü sağlayarak güçlü fibrinolitik etki yaratırken, PAI-1 de yine endotel hücrelerinden sentezlenip tPA'ü inhibe ederek ve fibrinolizi regüle eder. Artmış tPA ve PAI-1 seviyeleri endotel hücrelerinin trombin ile aşırı uyarılması ve/veya endotel disfonksiyonunun sonucudur.

ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Son 20 yıl içerisinde vasküler endotelyal dokunun parakrin, otokrin ve endokrin bir organ olduğu ve vasküler hemostaz için mutlak gerekli olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar endotel fonksiyonlarındaki bozulmanın ateroskleroz, aterosklerotik plak ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana sorumlu unsur olduğunu göstermiştir (30,31). Endotel disfonksiyonu vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımında azalma ile birlikte olup bunlardan en belirgin olanı NO'deki azalmadır. Tersine endotel kaynaklı vazokonstrüktörler artar. Bu dengesizlik endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtının azalmasına neden olurken diğer taraftan endotelyal aktivasyon nedeniyle endotelde proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan bir ortam yaratır. Bu nedenle ateroskleroz ile direkt ilişkisi düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabilir (32).

Endotel disfonksiyonu ve sistemik tutulum:

Ludmer ve ark. (33)'nın ilk defa 1986'da aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra, koroner arterlerde endotel disfonksiyonunu ölçmek amacıyla invaziv içerikli birçok yöntem denendi (intrakoroner

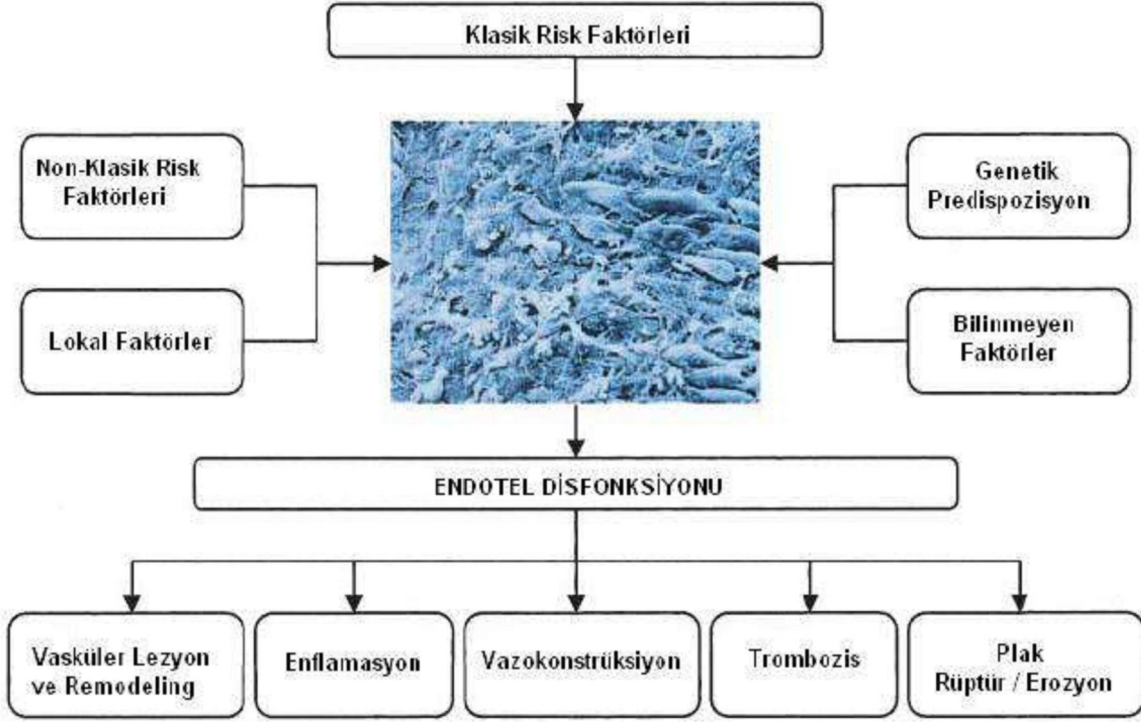
asetilkolin infüzyonu vs.). Sonraki yıllarda daha az invaziv ve noninvaziv yöntemler tanımlandı (ön kolda Pletismografi metodu ve brakial arterde akım aracılı vazodilatasyon metaodu). Nispeten daha yeni olan bu yöntemler endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardiyal koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteriyel sistemi tutabileceği varsayımına dayanmaktadır.

Endotel disfonksiyonunun sistemik özelliği düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterlerle paralellik gösterip göstermediği sorusu gündeme gelmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan 2 büyük çalışmada, asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakial arterde akım aracılı vazodilatasyon değerlerinin korele olup olmadığı araştırıldı (34,35). Her iki çalışmada da iki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu ve benzeri çalışmalar endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiğini desteklemektedir.

Endotel disfonksiyonu ve risk faktörleri:

Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilirler. Oluşan reaktif oksijen ürünleri NO ile reaksiyona girerek NO'nın vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler. Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezinde ana mekanizma olup klasik ve nonklasik risk faktörlerinin endotel üzerindeki etkilerinin son ortak yoludur. Sonuç olarak kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında homeostatik denge bozularak vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipit birikimi meydana gelir. Bu süreç aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanır (36-37). Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen, bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerin birçok klasik ve nonklasik risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen aterosklerotik hastalık geliştirmemeleri

başka faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vaskuloprotektif faktörler arasındaki dengeye bağlıdır ve ateroskleroz sürecinde tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak noktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Endotelial disfonksiyon: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası. *Piero O. Bonetti et al ; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:168-175.*

Klinik sendrom olarak endotel disfonksiyonu:

Endotelial disfonksiyon bir klinik sendrom olup kardiyovasküler olayların öngörücüsüdür (38,39,40). Koroner endotelial disfonksiyon, azalmış NO sunumundan dolayı myokardiyal iskemiyle yakından ilişkilidir (41). Hem fiziksel egzersiz (42,43) hem de mental stres (44) sırasında artan myokardiyal oksijen ihtiyacı, epikardiyal koroner arterlerdeki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanır. Öte yandan tipik angina pectorisi olan ve anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner arterlere sahip hastalarda mikrovasküler endotelial disfonksiyon varlığı da gösterilmiştir (45). Yine Zeiher ve ark. (46), hemodinamik olarak ciddi koroner arter stenozu olmayan hastalarda, egzersizle indüklenen myokardiyal perfüzyon defektleriyle yetersiz koroner vazodilatasyon arasında ilişki olduğunu

göstermişlerdir. Sonuç olarak myokardiyal iskemi, hem epikardiyal koroner arterlerin hem de koroner mikrovasküler yatağın endotelial disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

Endotel disfonksiyonu akut koroner sendromların patogeneğinde de önemli rol oynar (47). Aterosklerotik plağın rüptüre olmasına yol açacak olan inflamatuvar süreç, plak içindeki proinflamatuvar mediatörlerin etkinliğinin sonucudur. Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres inflamatuvar sürecin en önemli tetikleyicisidir (48). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili fiziksel faktörler bir akut koroner sendromu tetikleyebilir. Unstable angina pectoris’li hastalarda külprit lezyon bölgesinde, metabolik veya sempatik stimölasyona vazokonstriksiyonla cevap vermeye meyilli disfonksiyone bir endotel bulunur. Dolayısıyla bu vazokonstriksiyon başka tetikleyici faktörlerle birlikte akut koroner sendromlara neden olabilir.

Normal sağlıklı endotel dokusu salgıladığı mediatörlerle antitrombotik bir ortam oluşturur. Disfonksiyone endotelde ise antikoagölün etki azalırken prokoagölün etkide rölatif olarak artma meydana gelir. Bu da vasküler yatakta tromboza ve dolayısıyla akut koroner sendromlara yatkınlığı artırır.

Endotel disfonksiyonu ve klinik prognoz:

Endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonunun aterosklerozun prognozunu etkileyeceğı aşıkardır. Yapılan bir çalışmada nonobstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, ağır derecedeki koroner arter endotel disfonksiyonu artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkiliyken hafif derecede koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmadığı izlendi (49). Bu ve benzeri çalışmalar bozulmuş koroner arter endotel disfonksiyonunun hayatı tehdit edici koroner olayların güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında, koroner arter dışı damarlardaki endotel disfonksiyonunun prognoz belirteci

olabileceği fikri yeni çalışmalara kaynak olmuştur. Bunlardan birinde, brakial arter vazodilatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu uygulanarak pletismografi ile değerlendirildi. 4,5 yıllık takip sonunda artmış kardiyovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakial arter vazodilatör cevabı gözlemlendi (49). Sonuç olarak endotel disfonksiyonu tüm damar yatağını tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonunun varlığı genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicisidir.

Endotel disfonksiyonunun tedavisi:

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Klasik ve nonklasik kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunun da düzelmesini sağlayacaktır (Antihiperlipidemik tedavi (50), antihipertansif tedavi (51), sigaranın bırakılması (52), postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (53), folik asit replasmanı (54), fiziksel egzersiz (55)).

Yüksek kolesterol seviyenin düşürülmesi endotel fonksiyonlarında düzelmeye neden olur. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonunu düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürme etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (56). Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan özellikleri, anti-enlamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile ilişkilidir (56). Statinler bu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler hastalıklardan primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir.

Anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEi), NO biyoyararlanımını, anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek arttırırlar. Ayrıca ACEi'leri "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisi arttırırlar. Kısa ve uzun vadeli ACEi

tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir (57,58,59).

Daha önce de belirtildiği gibi endotel disfonksiyonun temelinde oksidatif stres yattığı için, antioksidan ajanların tedavide kullanılması da mantıklı gözükmemektedir. Glutathion (60), N-aseltisistein (61), Vitamin-C (62) gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan invitro çalışmalarda güçlü antioksidan etkisi gösterilmiş olan Vitamin-E'nin ise invivo etkisi tam anlamı ile ispatlanamamıştır.

ENDOTEL DİSFONKSİYONU TANI YÖNTEMLERİ

Akım aracılı vazodilatasyon:

Kan damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını yerel özelliklere ve ihtiyaca göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Bir çok kan damarı shear strese vazodilatasyonla yanıt verir. Bu durum akım aracılı vazodilatasyon (Flow mediated dilation: FMD) olarak adlandırılır. FMD'un en etkin mediatörü endotel kaynaklı NO'tir.

Endotel tarafından shear stresin algılanması ve arkasından gerçekleşen vazomotor tonus yanıtın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Endotelyal hücre membranı, shear strese maruz kaldığında aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerir (63). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektriksel güç oluşur. Hücre içine giren kalsiyum, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, FMD'dan NO'in sorumlu olduğu düşünülmektedir (64). Endotelin dökülmesi, soyulması veya bir NOS inhibitörü verilmesinden sonra bir çok arterde FMD kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, yine de shear strese sonuç olarak bir miktar FMD gelişmektedir (65). Bu farelerde FMD'un prostanooidler

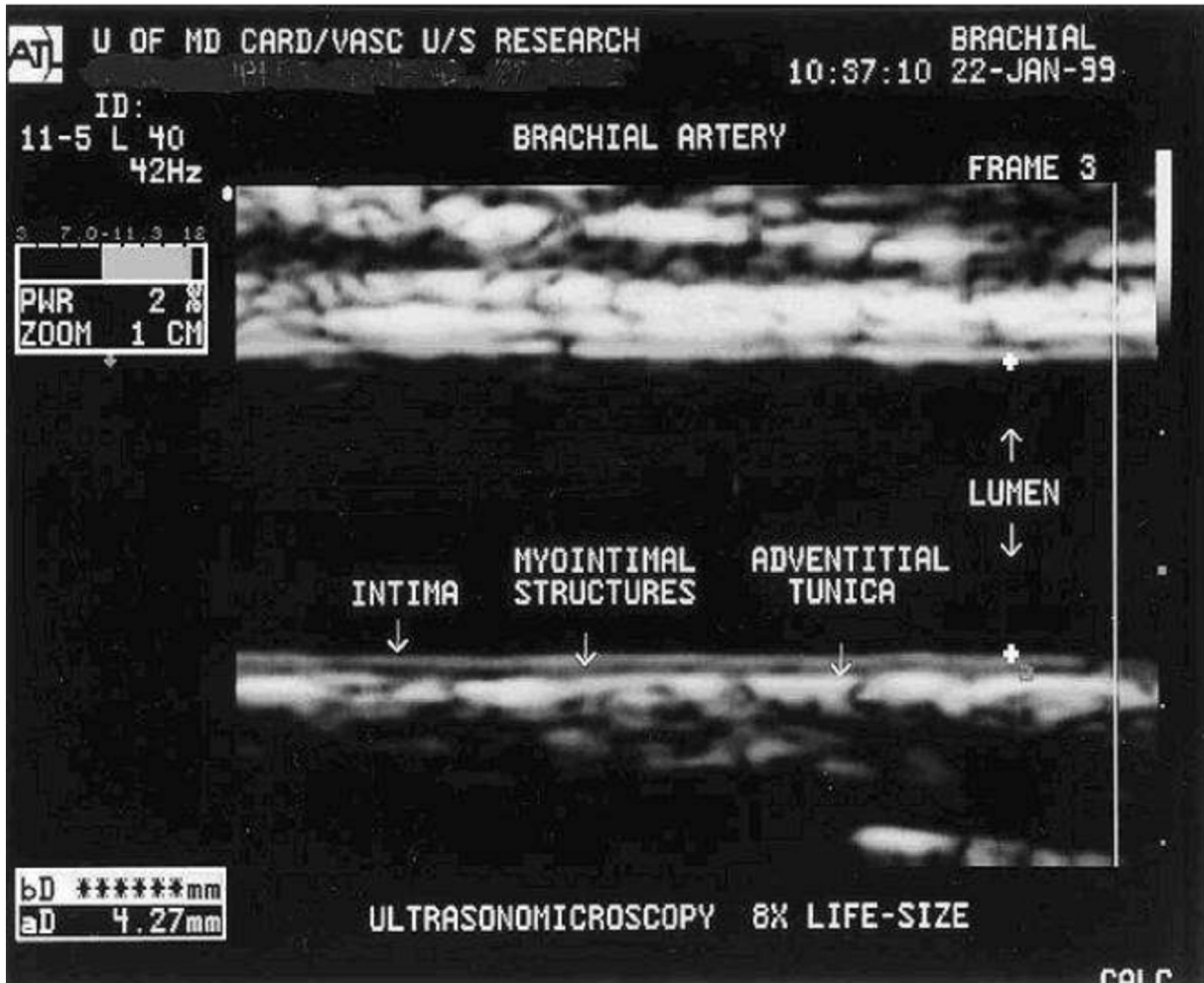
aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile FMD ortadan kaybolur (65).

Birçok mekanizma, shear stres sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olması rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (66). Saatler sonra ise shear stres devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımı sağlar.

Akım aracılı vazodilatasyon tekniği:

Bir çok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Hastalarda işlem 12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır. İşlemden 12 saat önce alkol, kafeinli içecekler, aşırı yağlı yiyecekler, aşırı egzersiz ve sigara yasaklanmalıdır. Menstrüel siklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir (67).

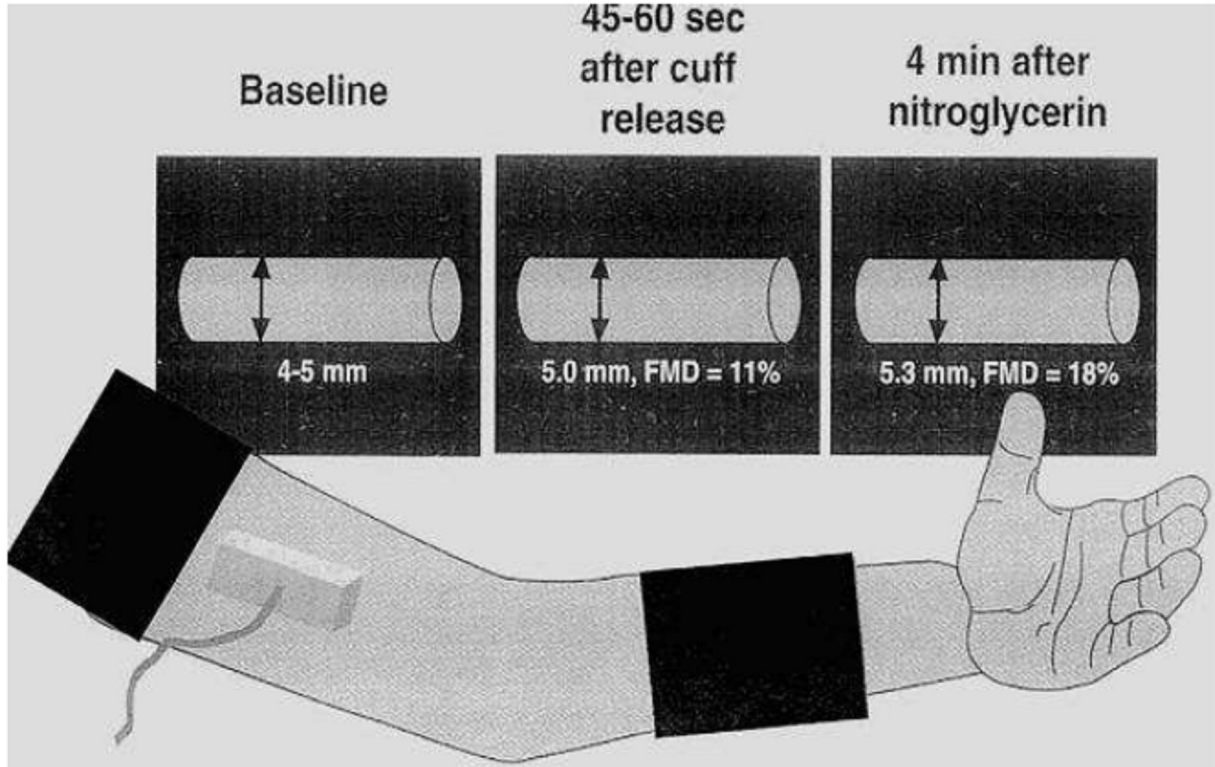
Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmalıdır. Hasta sırt üstü, rahat ve sakin bir pozisyonda yatırılmalı ve mutlaka EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Brakial arter, antekubital fossanın 4-5 cm yukarısında lineer planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görüntülenmesi gerekmektedir (Şekil 4) (68).



Şekil 4: Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü (68).

Brakial arterde akım uyarısı yaratabilmek için, bir tansiyon aleti manşonu ya antekubital fossanın yukarısına yada ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır (hem 2D hem de pulsed wave Doppler ile arter lümeninin tam ortasından olacak şekilde). Daha sonra manşon sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir . Böylece antegrad kan akımı kesilmiş ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Manşon indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 30. sn, 1.dak ve 3.dak.'da 2D

görüntüleri alınır. Arterin mid bölgesinden ise PW Doppler ile ileri akım hızı saptanır (Şekil 5)

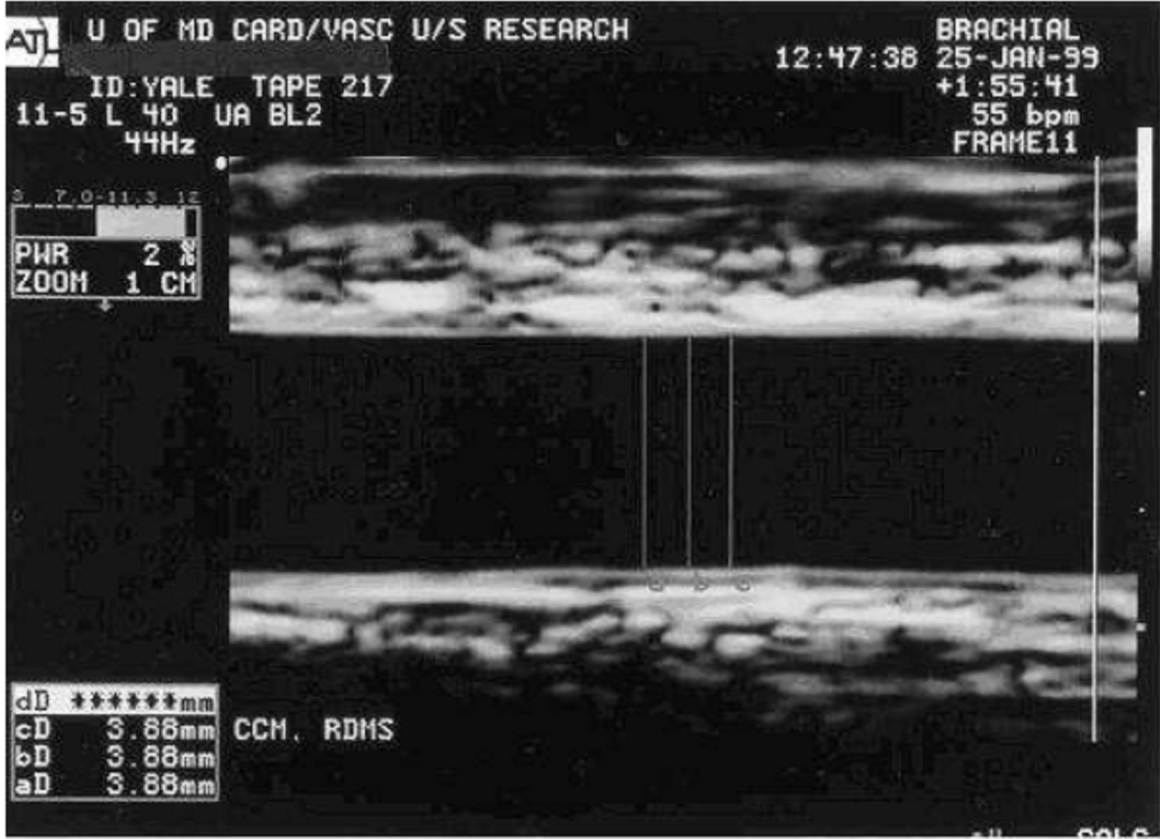


Şekil 5: Manşonun ve transducerin yerleştirilmesini gösteren şematik çizim (68)

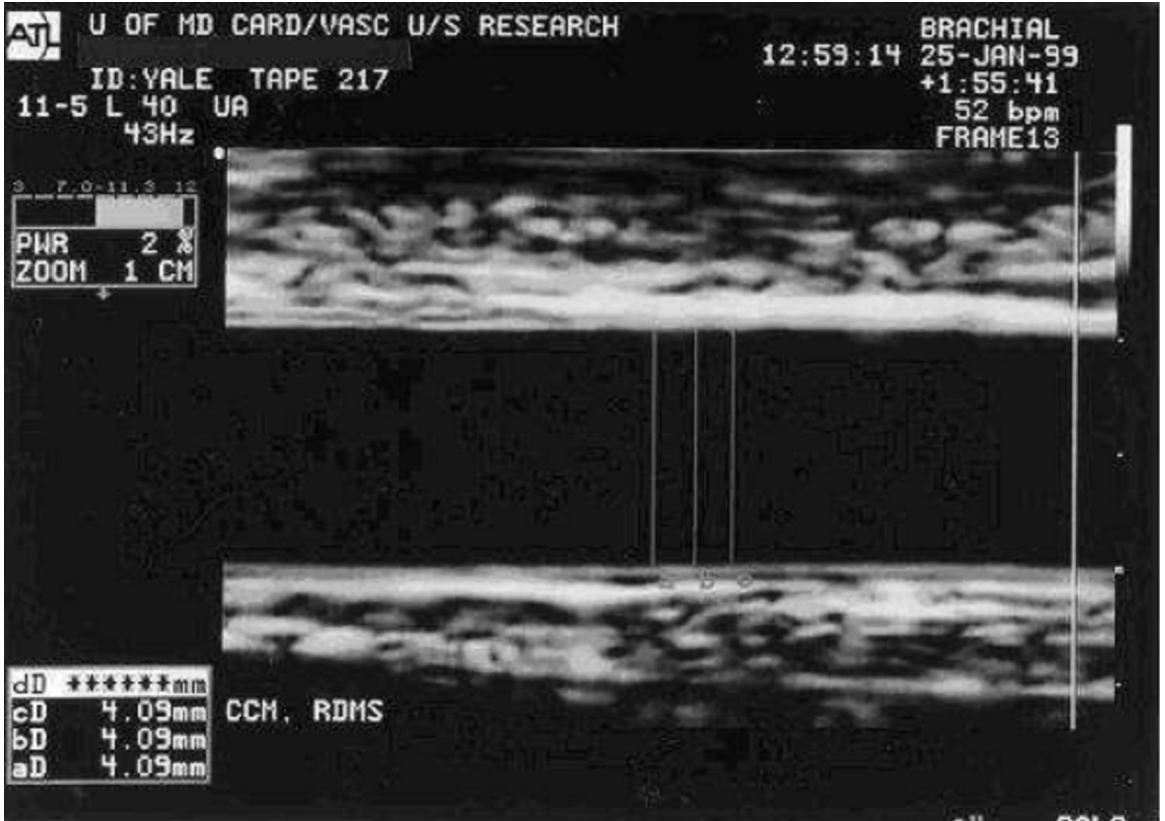
Manşon şişirildikten sonra 5 dak bu pozisyonda tutulur (Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır) (68). FMD için radial, aksiller veya süperfisyel arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (69).

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır (70). Nitrogliserinle elde edilecek endotel bağımsız vasodilatasyon için, FMD işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey sublingual

olarak uygulanır ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (Şekil 6).



A)



B)

Şekil 6: Brakial arterin ultrasonografik görüntüleri.(A-işlemden önce, B-hiperemik stimulustan 1 dakika sonra)

FMD, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Bir çok çalışma azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45-60. saniyeler arasında olduğunu göstermiştir (71,72). Gelişen hiperemi NOS inhibitörleri olan N-monometil-L-arginin (L-NMMA) ve asimetrik dimetil arginin (ADMA) ile önlenabilir. Bu da FMD'nin NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir. FMD, kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır.

İntrakoroner teknikler:

Ludmer ve ark. ilk olarak asetilkolinin, intrakoroner güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler (73). Bu yöntem daha sonra geliştirilerek son yıllarda endotelial fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standart oldu. Normal endotele sahip damarlarda intrakoroner asetilkolin infüzyonu sonrası vazodilatasyon olurken, disfonksiyone endotele sahip damarlar vazokonstriksiyon ile cevap verirler. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstriktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir (74). Bir eNOS inhibitörü olan N-monomethyl-L-arginine (LNMMA) de intrakoroner güvenli bir şekilde verilebilir ve koroner damar yatağındaki NO aktivitesi ölçülebilir. İntrakoroner Doppler telleri ile koroner damarlar içindeki akım hızları agonist füzyonu sonrası ölçülerek kantitatif değerler elde edilebilir.

Yöntemin direkt kantitatif değerlendirme yapabilme gibi bir çok avantajı olmakla birlikte, sadece kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda uygulanabilmesi en önemli kısıtlılığıdır.

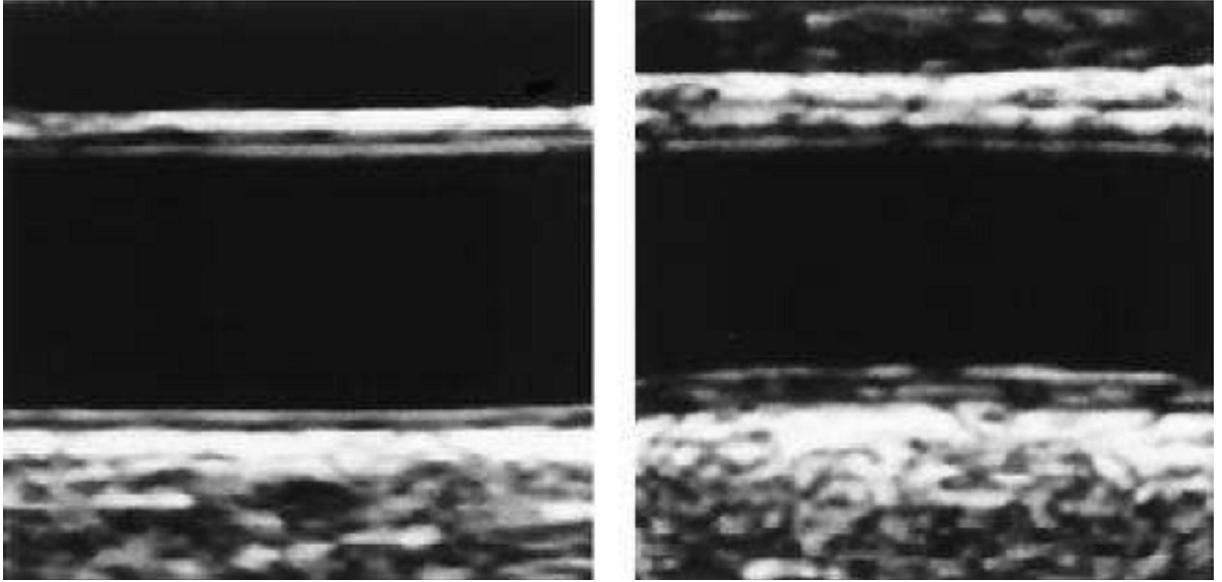
Brakial arterde venöz pletismografi:

Brakiyal arter kateterizasyonu eşliğinde venöz pletismografi endotel vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. Brakiyal artere direk olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Test ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesi esasına dayanır. Asıl değerlendirilen rezistans arterlerdir (75). Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonistin veya antagonist ajanın doz yanıt ilişkisinin gösterilebilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması gibi avantajları vardır. Brakiyal arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar, yöntemin dezavantajıdır.

KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ (İMK) ÖLÇÜLMESİ

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz olan uzun bir dönemde gelişir ve bu dönemde yaygın intimal kalınlaşma gözlenir. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiyografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (76). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin ateroskleroz potansiyelinin incelemesi ve taranması açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı

(transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek olmak üzere 3 katman gözlenir. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Buna karşılık intima-media sınırı ultrasonografik olarak ayırt edilemez. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (77). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (77). Bu nedenle ölçüm yaparken uzak (arka) duvarı kullanmak daha uygundur. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. (Şekil 7)



Şekil 7: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter, sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter.

Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (78). Artmış karotis arter IMK bir çok kardiovaküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca karotis arter IMK artışı, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevelanslarını artırmaktadır (79). Bu yakın ilişikiden dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlamıştır.

Karotis IMK ölçümünü içeren çalışmalarda önceleri karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklar da incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve ölçümün kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda plak ölçümü dışlanmıştır. řu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (80). Karotis arter IMK'nın ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili bir çok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtıp yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Bots ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karotis arter IMK ile "ankle-brachial index", dolayısıyla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu, arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (81). Başka bir çalışmada da karotis arter IMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (82,83). Ateroskleroz'un sistemik tutulumu göz önüne alındığında, aynı ilişkinin koroner arter aterosklerozu ile de olması beklenmektedir. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve IMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediğı düşünöldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır.

ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA)

Son yıllarda, NO yapımında önemli bir enzim olan ve nitrik oksid sentaz (NOS)'ı bloke ederek endotel disfonksiyonuna yol açan ADMA, endotel disfonksiyonu patogeneğinde popölarite kazanmıştır. Endotelden kaynaklanan major vazoaktif maddelerin en önemlisi NO olup, ADMA aminoasid L-argininden eNOS aracılığıyla oluşturulur (84). Endotelyal L-

arginin-NO yolunun disfonksiyonu, bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin damar duvarı üzerine zararlı etkilerine aracılık eder. Bu risk faktörleri, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi ve vasküler inflamasyondur. Vallance ve ark. (85) 1992’de NOS’un endojen inhibitörü olarak ADMA’yı ilk defa tanımlamışlardır. Daha sonra, ADMA’nın eNOS regülasyonundaki rolü hayli ilgi çekmiştir.

ADMA, protein arginin kalıntılarının, protein arginin metil transferaz (PRMT) enzimiyle metilasyonu esnasında sentez edilir ve bu proteoliz esnasında açığa çıkar. eNOS’un kompetitif inhibitörüdür ve NO seviyesini azaltır. Renal ekskresyon veya dimetil arginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimiyle citrulin ve dimetilamine parçalanarak metabolize edilir. PRMT tarafından ayrıca N-monometil-L-arginin (L-NMMA) ve simetrik dimetil arginin (SDMA) de sentez edilir. Bunlardan L-NMMA, NO sentazı inhibe eder, fakat dolaşımdaki konsantrasyonları ADMA’dan çok daha düşüktür. SDMA ise inaktiftir. Plazma ADMA konsantrasyonları kronik böbrek yetersizliği hastalarında belirgin bir şekilde, hiperlipidemi, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve kalp yetersizliği dahil diğer birçok hastalıkta orta derecede artmıştır. ACE-i’leri, angiotensin reseptör bloker’leri ve vitamin E plazma ADMA konsantrasyonlarını azaltırlar ve bu yüzden endotel fonksiyonu üzerine yararlı etkilidirler (86).

ADMA, ateroskleroz riskinin artışı ile birlikte olan durumlarda artmıştır. Koroner anjiyografi planlanan hastalarda, total ve kardiyovasküler mortaliteyi saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, 695’i koroner arter hastalıksız, total 2543 hastada, ortalama 5,45 yıllık takip esnasında ADMA ölçülmüştür. ADMA takipte yaş, kadın cinsiyet, sigara içimi, diabetes mellitus ve c-reaktif proteinle pozitif, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleriyle ters ilişki göstermiştir. ADMA; vücut-yüzey alanı (body-mass index-BMI), hipertansiyon, LDL kolesterol veya anjiyografik koroner arter hastalığı bulunup bulunmaması ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak ADMA konsantrasyonları, koroner arter hastalığından bağımsız

olarak, tüm sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi saptamada değerli bulunmuştur (87). Bununla birlikte ADMA'nın koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusunu çözümlmeye yönelik planlanan CARDIAC çalışmasında, 131 koroner kalp hastalıklı ve 131 kontrol hastasında plazma ADMA düzeylerine bakılmıştır. ADMA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Değerlerin regresyon analizlerinin sonucu, ADMA'nın koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (88). Bununla beraber NOS aktivitesinin endojen modülatörü olduğuna dair indirekt deliller de bulunmaktadır.

Yükselen ADMA düzeyleri dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimi ile inaktive edilir ve izole arteryel vazokonstrüksiyona neden olur. İnsanlarda ADMA'nın brakial arter içine lokal infüzyonu önkol kan akımını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. ADMA'nın intravenöz olarak infüzyonu, arteryel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte belirgin yükselme, kalp debisi ve kalp hızında azalmaya neden olmuştur (89,90). Belirtilen çalışmalar dikkate alındığında, periferik damar hastalarında, belli konsantrasyonlarda ADMA'nın eNOS aktivitesini ayarladığına dair pekçok delil vardır. Bu ADMA'nın endotel disfonksiyonunun yeni bir marker'ı olduğunu göstermektedir.

Yüksek ADMA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Yüksek ADMA konsantrasyonları hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, diabetes mellitus, periferik tıkaçıcı damar hastalığı, hipertansiyon, kronik kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığında oldukça belirgindir (91-92). Miyazaki ve ark. (93) 116 sağlıklı insanın dahil olduğu bir çalışmada aterosklerotik sürecin bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı ile ADMA arasındaki pozitif korelasyonu tanımlamışlardır. Kronik hemodiyaliz yapılan ve son dönem böbrek hastalığı bulunan 90 hastada karotis İMK ölçümleri Miyazaki ve ark.'nın bulgularını onaylamıştır (93).

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Bilindiği gibi koroner arter hastalığının yaygınlığı, kötü kardiyovasküler olayların kusursuz bir prediktörüdür (94). Bu yüzden invaziv koroner anjiyografi (İKA) uygulanarak koroner arter hastalığı yaygınlığının tespiti, koroner risk faktörlerinin tedavi ile modifikasyonu ile birlikte, kötü kardiyovasküler olayların öngörülmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar invaziv koroner anjiyografi bir luminografi işlemi olup lümenal daralmayı oldukça kesin bir şekilde gösterse de, geniş kalsifikasyonlar içermediği sürece damar duvarının gösterilmesinde yeri yoktur (95). Koroner arterlerde aterosklerotik plak varlığı ve plak progresyonunu değerlendirmede günümüzün önemli görüntüleme tekniği olarak Intravascular Ultrasound (IVUS), tanı ve takip amacıyla kullanılmaktadır (96). Bununla birlikte IVUS rutin klinik uygulamada nadiren kullanılmakta olup daha çok daha önce İKA uygulanmış hastalarda araştırma amacıyla tercih edilmektedir. Bu yüzden IVUS ve İKA'ye alternatif olarak koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığının noninvaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur. Son çalışmalar 64 kesitli 'multidetector row computed tomography' (MDCT) yönteminin hem anlamlı koroner stenozu (%50'den fazla lümenal daralma) hem de nonstenotik plakları, IVUS ve İKA ile karşılaştırıldığında yüksek sensitivite ve spesifite ile saptayabildiğini göstermiştir (97-100). MDCT yönteminin koroner arterlerdeki plakları saptamadaki bu önemine karşılık; MDCT'nin proximal, daha geniş koroner arterlerdeki plakları ve kalsifiye olmuş plakları saptamadaki üstünlüğü nonkalsifiye plaklara göre daha fazladır. Bu tarz küçük kısıtlılıklara rağmen, MDCT ile koroner arter hastalığının yaygınlığı, şiddeti ve plak morfolojisine dair elde edilen kusursuza yakın bilgiler, MDCT'nin invaziv tekniklere çok iyi bir alternatif olmasına neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar, İKA ile koroner arter hastalığı tespit edilen segmentlerin %95'inden fazlasının MDCT ile de saptandığını, ancak MDCT ile koroner arter hastalığı tespit edilen segmentlerin yalnızca üçte birinde İKA ile tanı konulabildiğini göstermiştir (101). Dolayısıyla İKA, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve şiddetini dramatik olarak underestimate etmektedir. Diğer taraftan İKA ile koroner arter hastalığı görülmemiş olmasına rağmen, MDCT ile plaklar saptanmış olan hastaların yarısından daha fazlasında pozitif remodelling yapmış plaklar gözlenmektedir (101). Aterosklerozun erken evrelerinde plak içeriği pozitif remodelling etkisi ile media ve external elastik membrana doğru büyüdüğünden lümenin daralması önlenmiş olur ve bu plaklar İKA ile tespit edilemeyebilir. Noninvaziv MDCT, IVUS ile karşılaştırıldığında koroner arter plaklarının varlığını her bir lezyon için %78-%100 sensitivite ve %80-98 spesifite ile saptayabilmektedir (102). Bununla birlikte MDCT'nin plakları tespit etme yeteneği distal, daha küçük çapta koroner arter segmentlerinde ve nonkalsifik plaklarda daha azdır. MDCT ile nonkalsifik plakların tespiti plak kalınlığına bağlı olup, kalınlığı 0,5 mm'den az plakların tespiti zordur (103). MDCT nonkalsifik plakların tespitinde %70-81 sensitiviteye sahiptir (102,103). Radyasyon her ne kadar ciddi bir problem gibi gözüксе de yapılan araştırmalar, hastalarda radyasyon maruziyeti ile ilgili kümülatif risk ve nonkardiyojenik komplikasyonların aslında MDCT'de İKA'den daha fazla olduğunu göstermiştir (104). 64 kesitli MDCT, bu nedenle, herhangi bir invaziv girişime gerek duyulmaması, kolay uygulanabilir olması ve plak taramada yüksek sensitivite ve spesifitesi ile, invaziv yöntemlere karşı gelecek vadeden bir noninvaziv alternatif görüntüleme yöntemi olarak gözükmektedir. Ancak pahalı bir yöntem olması MDCT'nin rutin klinik kullanımını sınırlandırmaktadır.

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığının yaygınlığı olumsuz kardiyovasküler olay gelişiminde önemli bir prediktördür (105). Koroner arter hastalığının yaygınlığının belirlenmesinde 64-slice coronary multidetector row computed tomography'nin (MDCT) invazif koroner anjiyografiye üstünlüğü bildirilmiş olsa da (106) yüksek maliyet, radyasyon ve contrast madde ile ilişkili sorunlar nedeniyle işlem öncesinde koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli hastaların belirlenmesi önem taşımaktadır. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde primer etiyolojik neden olarak tanımlanmaktadır (107). Brakial arterin flow mediated dilatasyonu (FMD) endotel fonksiyonunun noninvazif değerlendirilmesinde kullanılmakta olup (108) kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemlidir (109-111). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmekte ve yüksek ADMA seviyelerinin kardiyovasküler olayları bağımsız olarak belirlediği bilinmektedir (112). Çalışmamızda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesi amacıyla invazif koroner anjiyografide koroner arterleri normal saptanan hastalarda MDCT ile koroner arter hastalığı varlığı ve bu grupta brakial arter FMD ve ADMA değerlerinin önemi incelendi.

METODLAR

Hasta grubunun özellikleri:

Kasım 2006-Eylül 2007 tarihleri arasında Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, klinik endikasyonlar dahilinde, elektif şartlarda koroner anjiyografi uygulanan ve normal koroner arterler saptanan 35 hasta ve koroner arter hastalığı saptanan 19 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Daha önce geçirilmiş 'Coronary Artery Bypass Graft' (CABG) veya 'Percutaneous Coronary Intervention' (PCI) öyküsü olan hastalar, mevcut akut koroner sendromu bulunanlar, kronik böbrek yetersizliği, atrial fibrilasyon, konjenital kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı olanlar ve daha önce endotel fonksiyonunu etkileyen ilaçlar kullanan (ACE inhibitörleri, statinler, ARB'ler vs.) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar koroner risk faktörleri, semptomlar ve hikaye, varsa mevcut uygulanan medikal tedavileri yönünden sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve biyokimyasal inceleme amacıyla antekübital venlerden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 1500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı ve analiz zamanına kadar -80 °C’de saklandı. Ekokardiyografik inceleme ve brakial arterde akım aracılı dilatasyon Vingmed - System 5 (General Electric, Horten, Norway) cihazıyla 2.5 ve 10 mHz transducerler kullanılarak yapıldı. Normal koroner arterler saptanan hastalara aterosklerotik plak oluşumlarının saptanması amacıyla çok kesitli bilgisayarlı tomografik inceleme uygulandı.

Ultrasonografik inceleme

Tüm hastalarda koroner anjiyografi öncesi endotel fonksiyonlarını ölçmek amacıyla brakial arterde ‘Akım aracılı vazodilatasyon’ tekniği kullanıldı. İşlem daha önce tarif edildiği şekilde (108,113-115) sessiz ve 21-23°C sıcaklığındaki bir ortamda 12 saatlik açlık peryodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkol, kafeinli içecekler, aşırı yağlı yiyecekler, aşırı egzersiz ve sigara yasaklandı. Hasta sırt üstü, rahat ve sakin bir pozisyonda yatırıldı ve EKG monitörizasyonu yapıldı. Sağ kolun antekubital fossanın üstünde kalan kısmına (antebrachium) tansiyon aletinin manşonu yerleştirildi ve kol, altındaki sabit düzeneğe fixe edildi. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde, sağ brakial arter trasesi üzerine longitudinal planda yerleştirilerek, arter trasesi boyunca tortuozenin olmadığı ve en kaliteli görüntünün alındığı bölge bulundu; sonra bu noktada transducer sabit düzeneğe fixe edildi. Cihazın büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü ve uygun görüntü elde edildi. Brakial arter çapı intimadan intimaya üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan çap ölçümleri EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Bazal brakial arter çapı kaydedildikten sonra, tansiyon aletinin manşonu, sistolik kan basıncının en az 50 mmHg üstünde şişirilerek, kan akımı tamamen kesildi. Manşondaki basınç 5 dk boyunca aynı seviyede tutuldu. 5 dk sonunda manşon aniden

indirildi ve ilk 15 sn içinde kan akım hızı, ‘hiperemik yanıt’ olarak ölçüldü ve kaydedildi. Hiperemik yanıttan sonra endotel bağımlı FMD’yi değerlendirmek için 1.dk’daki arter çapı ve kan akım hızları kaydedildi. %FMD, bazal damar çapına göre yüzde (%) artış olarak ifade edildi. $\%FMD = [(FMD_{1.dk} - \text{bazal } \varnothing) / \text{bazal } \varnothing] \times 100$. Her hastada endotel fonksiyonu ölçümünü takiben hem brakial hem karotis arterde intima-media kalınlığı ölçümü yapıldı. Bu ölçümler de yine aynı ortamda aynı cihaz ile yapıldı. Arterlerde aterosklerotik plak varlığı ayrıca not edildi ve plaklı segmentlerde ölçüm yapılmadı. Yalnızca arka (uzak) duvarda 3 İMK ölçümü yapılarak ortalama bir değer kaydedildi. Ultrasonografik analizde lümen-intima ve media-adventisya sınırlarının karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik minimum düzeyde tutulmaya çalışıldı.

Biyokimyasal analiz

Homosistein Abbot-Axsym marka cihaz kullanılarak makroelisa (enzym linked immunofleoresan assay) yöntemi ile AXSYM HOMOCYSTEIN ticari kitleri kullanılarak, high-sensitif CRP ise Beckman-Coulter Immage marka cihaz kullanılarak nefelometrik yöntem ile ölçüldü. High-sensitif CRP seviyesi yüksek ($>1\text{mg/dl}$) olan hastalarda ölçüm tekrarlandı ve infeksiyon ya da sistemik inflamasyonun kanıtlarını taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Plazma ADMA seviyeleri ADMA-ELISA, DLD Diagnostika GMBH ticari kitleri kullanılarak Elisa yöntemi ile ölçüldü.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (MSCT)

Hasta hazırlığı:

MSCT ile görüntülemeden bir saat önce, kalp hızı 65 vuru/dk’nın üzerinde olan hastalara 100 mg atenolol, kalp hızı 50-65 vuru/dk olan hastalara ise 50 mg atenolol verildi. Devamlı kalp hızı ve kan basıncı monitörizasyonu yapıldı ve eğer gerekliyse görüntülemeden önce 15 dk içinde hedef kalp hızının <65 vuru/dk olmasını sağlayabilmek için ilave

intravenöz metoprolol (5-20 mg) uygulandı. Eğer sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üstünde ise işlemden 5 dk önce sublingual 0,4-0,8 mg nitrogliserin verildi. Bununla birlikte kalp hızı işlem sırasında 65 vuru/dk'nın üstünde olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

Tarama protokolü ve görüntü elde edilmesi:

MSCT, Philips Brilliance 64 system (Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) kullanılarak; derecesi 0,24, tüp voltajı 120 kV ve tüp akımı 600-800 mAs olacak şekilde uygulandı. Elektrokardiyografi (EKG)'ler işlem süresince dijital olarak kaydedildi ve 'computed tomography' (CT)'nin veri ortamına yüklendi. Total tarama süresine bağlı olarak, 80-110 ml non-iyonik kontrast madde (Iomeron 400, Bracco s.p.a., Milan, Italy) antekübital venden, akım hızı 5,0 ml/sn olacak şekilde uygulandı ve ardından 50 cc salin bolus verildi. Bolus dozun zamanlaması için, eşik değer +130 Hounsfield Ünite olacak şekilde, descending aortada otomatik pik artışın taranması yöntemi kullanıldı. Verilerin aktarılması sırasında hastadan yaklaşık 10 sn boyunca nefesini tutmasını istendi. Tüm veriler 'retrospective gated data' metoduyla, RR intervalı %45, %80 ve %75 ve kesit kalınlığı 0,9 mm olacak şekilde yeniden oluşturuldu. Yüksek yoğunluklu 'blooming artefakt' durumlarında, görüntü kalitesini düzeltmek için daha keskin rekonstrüksiyon çekirdekleri kullanıldı. Sonuç olarak, elde edilen görüntüler uygun çalışma ortamına aktarıldı (EBW; Philips Medical Systems). Görüntüler, yarım X-ray tüpü rotasyonu süresince elde edilmiş tek kalp vurusundan oluşturuldu ve temporal çözünürlük 165 ms olarak belirlendi.

MSCT ile elde edilen görüntülerin değerlendirilmesi:

MSCT tarama verileri, bağımsız olarak, konvensiyonel koroner anjiyografi sonuçlarından haberdar olmayan bir radyoloji ve bir kardiyoloji uzmanı (ikisi de MSCT koroner anjiyografi değerlendirilmesinde en az birkaç yıllık deneyime sahip olan) tarafından analiz edildi ve veriler offline olarak değerlendirildi (EBW; Philips Medical Systems). Her bir segment için ayrı ayrı plak varlığı değerlendirildi (116-119). Kontrastın verildiği lümen ile

damarı çevreleyen bağ dokusu arasındaki koroner arter duvarında farklı tona sahip görülebilen yapılar nonkalsifik plak olarak tanımlandı. Kalsifik aterosklerotik plağı saptamaya yönelik sensitiviteyi maksimize etmek için, kontrastın uygulandığı damar lümeninden ayrı olarak görüntülenebilen, 130 HU CT atenüasyonuna sahip herhangi bir yapı da kalsifik aterosklerotik plak olarak tanımlandı. Pozitif remodelling ise maksimum plak kalınlığının olduğu yerde lümen ve plak alanının, proksimal referans segmentte lümen ve plak alanına oranının $>1,05$ olması olarak tanımlandı (120).

MSCT’de koroner arter hastalığı, herhangi bir boyutta, kalsifik veya nonkalsifik, lümenal daralma ile birlikte veya olmaksızın aterosklerotik plak varlığının herhangi bir kanıtının olması olarak tanımlandı. İKA ile koroner arter hastalığı ise klinik olarak anlamlı olan ya da olmayan, herhangi bir derecede lümenal daralmanın kanıtının olması veya kontrast enjeksiyonu öncesi veya sonrasında anjiogramda kalsifikasyonun kanıtının olması olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz, uygun istatistik yazılım programı (SPSS forWindows, version 13.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama $\pm$ SD değerlerine göre sunuldu. Klinik bulgular, maksimal FMD, ekokardiyografik veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson’s korelasyon katsayıları kullanıldı. Grupların karşılaştırılması için student-t-test uygulandı. Gerekli olduğunda nonparametrik testler (Mann-Whitney U test) kullanıldı. İki veya daha fazla grup arasındaki kategorik veriler Pearson χ^2 test ile karşılaştırıldı. Olasılık değeri $p<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

İnvazif koroner anjiyografide normal koroner arterler saptanan 35 (Grup 1) ve koroner arter hastalığı olan 19 hasta (Grup 2) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 19’u kadın ve

ortalama yaşları 50 ± 9 yılıdır. Hasta grubunun özellikleri [tablo 1](#)'de gösterilmiştir. Maximal FMD, ADMA ile negatif ($r = -0.290$, $p = 0.033$) HDL kolesterol ile pozitif ($r = 0.387$, $p = 0.004$) korelasyon gösterirken, ADMA ile homosistein seviyeleri arasında pozitif ($r = 0.254$, $p = 0.05$) korelasyon saptandı. BMI ile karotis intima-media kalınlığı arasında, bel çevresi ile brakial intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0.345$, $p = 0.012$; $r = 0.319$, $p = 0.02$). Kadın hastaların erkeklere oranla ortalama yaşları ($p = 0.023$), BMI ($p = 0.018$), HDL kolesterol seviyeleri ($p < 0.0001$), fibrinojen ($p = 0.034$) ve maksimal FMD değerleri ($p = 0.008$) anlamlı olarak yüksek, plazma ADMA ($p = 0.007$) ve homosistein seviyeleri ($p = 0.05$) düşük saptandı. Grup 1 ve 2'deki hastalar arasındaki farklar [tablo 2](#)'de gösterilmiştir. Grup 1'de daha fazla kadın hasta ($p = 0.028$) mevcuttu ve hastaların yaş ortalaması daha düşüktü ($p = 0.027$). HDL kolesterol seviyeleri ($p = 0.005$) ve maksimal FMD'leri daha yüksek ($p = 0.001$), karotis intima-media kalınlıkları daha düşük ($p = 0.012$) saptandı. Grup 1'deki hastalardan 17'sinde MDCT sonucunda koroner arter hastalığı saptandı. Böylece hasta popülasyonu koroner anjiyografi ve MDCT'de normal koroner arterler saptanan 18 (Normal Coronary Anatomy; NCA), koroner anjiyografisi normal olarak değerlendirilen ancak MDCT'de koroner arter hastalığı saptanan 17 (Occult Coronary Artery Disease; OCAD) ve koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan 19 (Evident Coronary Artery Disease; ECAD) hastadan oluşan gruplara ayrıldı. Bu üç grubun özellikleri [tablo 3](#)'de gösterilmiştir. NCA grubuna oranla OCAD hastalarında maksimal FMD anlamlı olarak düşük ($p < 0.0001$), plazma ADMA ($p = 0.048$) ve homosistein ($p = 0.05$) seviyeleri anlamlı olarak yüksek iken, ECAD hastalarında maksimal FMD ($p < 0.0001$) ve plazma HDL seviyeleri ($p = 0.005$) anlamlı olarak düşük, erkek cinsiyet ($p = 0.011$), sigara kullanım öyküsü ($p = 0.033$), ortalama yaş ($p = 0.011$), plazma ADMA ($p = 0.024$), homosistein ($p = 0.027$), hsCRP ($p = 0.033$) ve karotis intima-media kalınlığı ($p = 0.013$) anlamlı olarak yüksek saptandı. OCAD hastalarına göre ECAD hastalarında maksimal FMD ($p = 0.006$) ve plazma HDL ($p = 0.019$)

seviyeleri anlamlı olarak düşük, karotis intima-media kalınlığı ($p=0.09$) anlamlılık sınırında kalacak şekilde yüksek saptandı. Maximal FMD %6'nın altında hiç NCA hastası yokken, OCAD grubundan 11 ve ECAD grubundan 17 hastanın maximal FMD değeri %6'nın altında saptandı ($p<0.0001$).

TARTIŞMA

Günümüzde klinik araştırmalarda koroner arter hastalığının ve plak progresyonunun değerlendirilmesinde intravasküler ultrasound (IVUS) standart görüntüleme tekniği olarak kullanılmaktadır (121). IVUS ile karşılaştırıldığında MDCT'nin yüksek spesifisite ve sensitivite ile belirgin koroner stenoz ve nonstenotik plakları saptadığı bildirilmiştir (117-119,122). İnvazif koroner anjiyografi bir lüminografi işlemi olduğu için damar duvarını görüntülemedeki başarısı oldukça sınırlıdır (123). Butler ve ark. tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada MDCT'nin koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemede invazif koroner anjiyografiye üstünlüğü başarıyla ortaya konmuştur (106). İnvazif koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan segmentlerin %90'ından fazlasında MDCT ile hastalık varlığı teyit edilirken, invazif koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanmayan segmentlerin %57'sinde MDCT ile hastalık tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığının özellikle damar duvarında pozitif remodeling olan segmentlerde ve nonkalsifik plaklarda underestimate edildiği, bu lezyonların akut koroner sendrom ve kardiyovasküler olayların prediktörleri olduğundan MDCT ile koroner arter hastalığı yaygınlığının değerlendirilmesinin olumsuz kardiyovasküler olay gelişimi riskinin belirlenmesi ve tedavinin hastalık progresyonu üzerine etkilerinin incelenmesinde önemli bilgiler verebileceği belirtilmiştir. Ancak yüksek maliyet, radyasyon ve kontrast madde ile ilişkili sorunlar nedeniyle MDCT'nin rutin klinik uygulamada kullanımı sınırlanmaktadır. Bu nedenle koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli grubun değerlendirilmesinde ve MDCT ile koroner

arter hastalığı yaygınlığının incelenmesi öngörülen hastaların seçiminde noninvazif ve kolay uygulanabilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişiminde primer etiyolojik faktördür (107). Brakial arter FMD endotel disfonksiyonu varlığının ve kardiyovasküler riskin önemli bir belirteçi olarak bilinmektedir (108-110,124). Yapılan birçok çalışmada bozulmuş brakial arter FMD'nin çeşitli hasta gruplarında artmış olumsuz kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (125-128). Dolayısıyla bozulmuş FMD koroner arter hastalığı yaygınlığının da bir belirteçi olarak kullanılabilir. Çalışmamızda NCA hastalarına göre OCAD ve ECAD hasta gruplarında brakial arter FMD anlamlı olarak düşük saptanmış ve yine OCAD grubuna göre ECAD hastalarında da FMD değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular aterosklerotik yelpazenin üç farklı noktasındaki hasta gruplarında brakial arter FMD değerlerinde anlamlı bozulmayı ortaya koymaktadır. Guazzi ve ark. yaptıkları çalışmada anormal FMD değerinin % 4 ile % 5 arasında olduğunu vurgulamışlardır (127). Bizim çalışmamızda ise maximal FMD değeri % 6'nın altında olan NCA hastası saptanmaması genel literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Major risk faktörleri ile kardiyovasküler olay gelişimi sıklığı arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen (129-132) bazı grup hastalarda bu risk faktörlerince açıklanamayan yüksek oranlarda kardiyovasküler olay sıklığı ve prematüre koroner arter hastalığı gelişimi izlenmektedir (133). Yakın zamanlı çalışmalar endotel disfonksiyonunun gelişiminde ADMA'nın önemini ortaya koymuştur (134). Yüksek plazma ADMA seviyelerinin çeşitli hasta gruplarında artmış kardiyovasküler olay gelişimi ile ilişkili olduğu ve bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (135-139). Çalışmamızda NCA grubuyla karşılaştırıldığında MDCT ve koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı varlığı saptanan OCAD ve ECAD hastalarında plazma ADMA seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine tüm hasta grubunda maximal FMD ile plazma ADMA seviyeleri arasında negatif

korelasyon saptanması endotel disfonksiyonu ile plazma ADMA'nın ilişkisini ortaya koymaktadır. Rutin klinik uygulamada yüksek plazma ADMA seviyeleri endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığının belirlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

İnflamatuvar bir marker olan C-reactive protein (CRP) kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin prediktörü olarak bilinmektedir (140,141). Yüksek serum CRP seviyeleri bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkili saptanmıştır (142). Ayrıca FMD ve high sensitive CRP'nin (hsCRP) kombine kullanımının kardiyovasküler olay gelişimi riskini belirlediği bildirilmiştir (143). Çalışmamızda NCA grubuyla karşılaştırıldığında OCAD hastalarında serum hsCRP değerleri farklı saptanmazken, ECAD grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum daha ileri düzeyli koroner arter hastalığında hsCRP seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği yönünde yorumlanabilir ancak maximal FMD ile hsCRP düzeyi arasında korelasyon saptanmaması bu düşüncüyü zayıflatmaktadır.

Yapılan çalışmalar yüksek plazma homosistein seviyelerinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (144-147). Çalışmamızda da plazma homosistein seviyeleri ile ADMA değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NCA grubu hastalarına oranla OCAD ve ECAD grubu hastalarında plazma homosistein seviyelerinin yüksek olması aterosklerotik riskin belirlenmesinde kullanılabilecek uygun bir biyokimyasal parametre olduğunu telkin etmektedir.

Çalışmamızda NCA hastalarına göre OCAD grubunda brakial arter maximal FMD anlamlı olarak düşük, plazma ADMA ve homosistein seviyeleri yüksek saptanmıştır. Aterosklerotik riskin belirlenmesinde bu tetkiklerin kullanılması rutin klinik uygulamada kolaylık sağlayacaktır. Ayrıca MDCT'ye refere edilecek hastaların seçiminde noninvazif olarak brakial arterden endotel fonksiyonlarının araştırılması uygun bir yaklaşım olabilir. Vaka sayısının azlığı ve hasta gruplarının kardiyovasküler olay gelişimi yönünden prospektif

olarak takip edilmemiş olması çalışmanın limitasyonları olarak değerdendirilebilir. Konu ile ilgili yapılacak geniş vaka sayılı prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Brakial arter FMD, plazma ADMA, hsCRP ve homosistein seviyeleri aterosklerozun yaygınlığının değerdendirilmesinde kullanılabilecek parametrelerdir. Özellikle rutin klinik uygulamada MDCT'ye refere edilmesi öngörülen yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde bahsedilen parametrelerin kullanımı uygun bir yaklaşım olabilir.

TABLÖLAR

Tablo 1

Gender (M\F)	35/19
Age (years)	50±9
BMI	27±3.5
DM (y/n)	16/38
HT (y/n)	18/36
Smoking (y/n)	29/25
Max. FMD (%)	7.8±6.1
IMT (cm)	0.71±0.20
T.Col (mg/dl)	191±41
LDL (mg/dl)	118±35
HDL (mg/dl)	44±13
hsCRP (mg/dl)	0.61±1
Homosistein (mmol/L)	12.6±6.9
ADMA (µmol/L)	0.71±0.17

Tablo 2

	Group 1 (N=35)	Group 2 (N=19)	P
Gender (M\F)	19/16	16/3	0.028
Age (years)	48±9	53±7	0.027
BMI	27.5±4	27±3	NS
DM (y/n)	8/27	8/11	NS
HT (y/n)	12/23	6/13	NS
Smoking (y/n)	16/19	13/6	NS
Max. FMD (%)	9.9±7	4.1±2	0.001
IMT (cm)	0.66±0.18	0.81±0.21	0.012
T.Col (mg/dl)	190±38	193±48	NS
LDL (mg/dl)	115±31	124±42	NS
HDL (mg/dl)	47±14	37±7	0.005
hsCRP (mg/dl)	0.63±0.3	0.58±0.4	NS
Homosistein (mmol/L)	12.4±7.7	13.2±5.2	NS
ADMA (µmol/L)	0.69±0.18	0.76±0.15	NS

BMI:Body/Mass index; HT:Hypertension; DM:Diabetes Mellitus; IMT:Intima-Media Thickness

Tablo 3

	NCA (N=18)	OCAD (N=17)	ECAD (N=19)
Gender (M\F)	8/10	11/6	16/3
Age (years)	46±8	49±9	53±7
BMI	28±4	27±4	27±3
DM (y/n)	14/4	13/4	8/11
HT (y/n)	12/6	11/6	6/13
Smoking (y/n)	12/6	7/10	13/6
Max. FMD (%)	13.7±7.5	5.9±1.6	4.1±2
IMT (cm)	0.64±0.17	0.69±0.19	0.81±0.21
T.Col (mg/dl)	187±26	193±49	193±48
LDL (mg/dl)	114±27	115±36	124±42
HDL (mg/dl)	49±16	44±11	37±7
hsCRP (mg/dl)	0.33±0.31	0.94±1.8	0.58±0.4
Homosistein (mmol/L)	9.9±3	14.9±10	13.2±5.2
ADMA (μmol/L)	0.63±0.16	0.76±0.18	0.76±0.15

Referanslar:

1. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986; pp:1-13.
2. Petty RG, Pearson JD. Endothelium- the axis of vascular health and disease. J R Coll Physicians 1989; 23:92-101.
3. Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. J Myocard ischemia. 1995;7(suppl 1): 15-20
4. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34:631-638
5. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-376.
6. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-526.
7. Todd et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. Am. J Cardiol. 1995;75:71B-74B
8. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation. 2004;109[suppl III]:III-27–III-32.
9. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. Biol Chem. 2002;383:547–552.
10. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. Circulation 2001;103:1955–1960.
11. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. Circ. Res. 1999; 84:484-488
12. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. Am. J. Resip. Cell: Mol. Biol. 1993;8(1): 1-6
13. Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology. Eds. Vallance P, Moncada S. Springer, NY, 1997.
14. Duffy SJ et al. Relative contribution of vasodilator prostanoide and NO to metabolic vasodilatation in the human forearm. Am. J. Physiol. 1990; 276:H663-H670
15. Dai XZ. et al. Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in dog. AM. J Physiol. 1984;247:H452-H458

- 16.** Edlund A. et al. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease: release of purines and prostacyclin and effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation* 1985;71:1113-1120
- 17.** FitzGerald GA et al. Increased prostacyclin biosynthesis in patient with severe atherosclerosis and platelet activation. *N. Engl. J Med.* 1984;310:1065-106
- 18.** Duffy SJ et al. Contribution of vasodilator prostanoid and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilatation, and flow mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999 100: 1951-1957
- 19.** Moncada S, Gryglewsky L, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-665
- 20.** Ortega M. A. et al. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol. Res* 1997;36:339-351
- 21.** Patricia J. M. et al. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation.* 1999;99:1747-1752
- 22.** Zouki C, Baron C, Fournier A. et al. Endothelin -1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127:969-79.
- 23.** Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30 page 996-999.
- 24.** Peter Libby et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135- 1143
- 25.** Douglas B. Cines et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
- 26.** Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001;173:35-43
- 27.** Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun.* 2002;39:499-508.
- 28.** Conway EM, Pollfeyt S, Collen D, Mosonyi MS. The amino terminal lectin like domain of thrombomodulin is required for constitutive endocytosis. *Blood* 1997;89(2):652-661
- 29.** Lip GYH, Blann E. Von Willebrand Factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997;34:255-265
- 30.** Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115–126
- 31.** Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80:11-I–16-I.

- 32.** Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:631–638.
- 33.** Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046–1051.
- 34.** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al . Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1235–1241.
- 35.** Takase B, Uehata A, Akima T et al . Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:1535–153
- 36.** Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32:293-304
- 37.** Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85
- 38.** Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation.*1991; 84:1984–1992.
- 39.** McLenachan JM, Vita J, Fish DR et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branching points. *Circulation.* 1990; 82:1169–1173.
- 40.** Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83: 391–401.
- 41.** Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et alI. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation.* 1995;92:320–326.
- 42.** Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M et al. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation.*1986; 73:865–876.75
- 43.** Gordon JB, Ganz P, Nabel EG et al . Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest.* 1989; 83:1946–1952.
- 44.** Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS et al.. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med.* 1991; 325:1551–1556.
- 45.** Motz W, Vogt M, Rabenau O et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol.* 1991;68:996–1003.

46. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;91:2345–2352.
47. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365–372.
48. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem*. 2001;82:674–682.
49. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 001; 104: 2673–2678
50. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med*. 1999; 107:479–487.
51. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs*. 2002;62:265–284.
52. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88:2149–2155.
53. Vita JA, Keaney JF. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1867– 1869.
54. Doshi SN, McDowell IFW, Moat S et al . Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1196–1202.
55. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454– 460.
56. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C et al. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J*. In press.
57. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2002;20:439–446.
58. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation*. 1996;94: 258–265.
59. Prasad A, Narayanan S, Husain S, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation*. 2000;102:35–41.
60. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, Husain M, Quyyumi AA. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:507 –514

61. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-Acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:117–123.
62. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, Keaney JF, Vita JA. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H528–H534.
63. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663–71
64. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44
65. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288–93.
66. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984–91.
67. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92:3431–5.
68. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Vol. 39, No. 2, 257-265
69. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–53
70. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Page:1287-1288
71. Subodh Verma et al. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108:2054-2059
72. Michel E. et al. The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am. Coll. Cardiol.* 2003 42:1149-1160
73. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046 –51.
74. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391– 401.

75. Subodh Verma ve ark. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108:2054-2059
76. 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.
77. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
78. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86:33-36.
79. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-573.
80. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.
81. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.
82. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.
83. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.
84. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK and Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-2516.
85. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J and Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic heart failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
86. Beltowski J, Kedra A, Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(2):159-178.
87. Meinitzer A, Seelhorst U, Welinitz B, Halwachs Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, Marz W. Asymmetric dimethyl arginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease. *Clin Chem*. 2006
88. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedheim E, Strodter D, Simon BC, Mugge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Boger RH. Asymmetric dimethyl arginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*, 2006;152(3):493

- 89.** MacAllister RJ, Parry H, Kimoto MT, Russell RJ, Hodson H, Whitley GS, and Vallance P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br.J.Pharmacol.* 1996;119:1533-1540.
- 90.** Lin PS, Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, and Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine enhances superoxide production in human endothelial cells. *Circulation.* 1997 96 (suppl.):1-45 (abs.)
- 91.** Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, and Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc.Natl.Acad.Sci USA.*2002;99:13527-13532.
- 92.** Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich JC, and Böger RH. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia. Effects of L-Arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003;57:244-252
- 93.** Miyazaki H, Matsuoka H, and Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-1146
- 94.** Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89:1009 - 13.
- 95.** Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:103S - 112S.
- 96.** Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556 - 65.
- 97.** Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482 -7.
- 98.** Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, et al. Predictive value of 16-slice MDCT to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient- versus segment-based analysis. *Circulation* 2004;110: 2638- 43.
- 99.** Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, et al. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16 _ 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur J Heart* 2005;26:1978 - 86.
- 100.** Hoffmann MHK, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471 -8.
- 101.** Javed Butler, Michael Shapiro, Johannes Reiber, Tej Sheth, Maros Ferencik, Emily G. Kurtz, John Nichols, Antonio Pena, Ricardo C. Cury, Thomas J. Brady, and Udo Hoffmann. Extent and distribution of coronary artery disease: A comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J* 2007;153:378284

- 102.** Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241-7.
- 103.** Moselewski F, Ropers D, Pohle K, et al. Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2004;94:1294-7.
- 104.** Zanzonico P, Rothenberg LN, Strauss HW. Radiation exposure of computed tomography and direct intracoronary angiography: risk has its reward. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1846-9.
- 105.** Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89:1009 – 13
- 106.** Butler J, Shapiro M, Reiber J, Sheth T, Ferencik M, Kurtz EG, Nichols J, Pena A, MD, Cury RC, Brady TJ, Hoffmann U. Extent and distribution of coronary artery disease: A comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J* 2007;153:378-84
- 107.** Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26
- 108.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5.
- 109.** Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054 –9.
- 110.** Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243–7.
- 111.** Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233– 46.
- 112.** Szuba A, Podgórski M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk factor—evidence from epidemiological and prospective clinical trials.
- 113.** Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–53.
- 114.** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235– 41.
- 115.** Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505–10.

116. Hoffmann MHK, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471 -8.

117. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241-7.

118. Moselewski F, Ropers D, Pohle K, et al. Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2004;94:1294 -7.

119. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and non-calcified coronary atherosclerotic plaque by contrastenhanced, sub-millimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;109:14 -7.

120. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:842 -7.

121. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29 - 38.

122. Caussin C, Ohanessian A, Ghostine S, et al. Characterization of vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2004;94:99-104.

123. Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the non-interventionist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:103S-112S.

124. Vogel RA. Heads and hearts: the endothelial connection. *Circulation* 2003;107:2766–8. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233– 46

125. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:997–1002

126. Po-Hsun Huang, Jaw-Wen Chen, Tse-Min Lu, Philip Yu-An Ding, Shing-Jong Lin. Combined Use of Endothelial Function Assessed by Brachial Ultrasound and High-sensitive C-reactive Protein in Predicting Cardiovascular Events. *Clin. Cardiol.* 2007; 30: 135–140.

127. Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol* (2007), doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.036

- 128.** Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive Value of Noninvasively Determined Endothelial Dysfunction for Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769–75
- 129.** Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257: 2176–80.
- 130.** Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992;152:56–64.
- 131.** Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- 132.** Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002; 5:188–99.
- 133.** Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients: is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:454–456.
- 134.** Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 59 (2003) 824–833.
- 135.** Lenzen H, Tsikas D, Boger RH: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62, Suppl 13, 45–49.
- 136.** Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC: Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2003, 24, 1912–1919.
- 137.** Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Minar E et al.: Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 2536–2540.
- 138.** Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N et al.: Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*, 2005, 97, e53–e59.
- 139.** Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*, 2001, 358, 2127–2128.
- 140.** Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, et al.: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417

- 141.** Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973
- 142.** Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, et al.: Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000
- 143.** Po-Hsun Huang, Jaw-Wen Chen, Tse-Min Lu, Philip Yu-An Ding, Shing-Jong Lin. Combined Use of Endothelial Function Assessed by Brachial Ultrasound and High-sensitive C-reactive Protein in Predicting Cardiovascular Events. *Clin. Cardiol.* 2007; 30: 135–140.
- 144.** Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B, et al. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2000;160:1834-40.
- 145.** Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliovaara M, Rissanen H, Marniemi J, et al. Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med.* 2001;161:1589-94.
- 146.** Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Refsum H, Ueland PM. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1374-81.
- 147.** Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T, Elevated Plasma Homocysteine Level Is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;140:94-100.