



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA VASPİN VE VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORONER ARTER
HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet HAMİDİ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA VASPİN VE VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORONER ARTER
HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet HAMİDİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR

Bursa-2013

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	II
İngilizce Özet.....	IV
Giriş.....	1
Koroner Arter Hastalığı.....	2
Kronik Koroner Hastalığı.....	2
Akut Koroner Sendrom.....	4
Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	5
Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi.....	6
Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	13
Yağ Dokusu ve Adipositokinler.....	21
Vaspin.....	23
Visfatin.....	24
Gereç ve Yöntem.....	26
Çalışma Grupları ve Protokolü.....	26
Klinik Değerlendirme.....	27
Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi.....	27
Biyokimyasal Analiz.....	29
İstatiksel Analiz.....	29
Bulgular.....	30
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	42
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	54

ÖZET

Yağ dokusunun vücutta aşırı birikimi ile ifade edilen obezite, dünya çapında bir salgın hastalık ve koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan bazı adipokinlerin aterosklerotik süreçle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda vaspin ve visfatin adipokinlerinin KAH ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza stabil angina pectorisle başvuran, koroner anjiyografisinde en az bir damarda % 50 ve daha fazla darlık olan 58 hasta ve herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan, efor stres testi negatif saptanan 21 sağlıklı olgu dahil edildi. KAH ciddiyetinin değerlendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı. Tüm olgular demografik özellikleri ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulandı. Tüm olgulardan elde edilen serumlardan ELISA yöntemi ile vaspin ve visfatinin yanı sıra açlık glukozu ve lipid profili çalışıldı.

Serum vaspin değerleri hasta grubunda [1,05 (0,32–1,41) ng/ml] kontrol grubuna [1,69 (0,89–2,48) ng/ml] göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Serum visfatin değerleri ise hasta grubunda [17,3 (11,8–28,8) ng/ml] kontrol grubuna [14,2 (8,9–21,3) ng/ml] göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,007$). Hasta grubunda Gensini skorları ile vaspin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde vaspin ile Gensini skoru arasında negatif korelasyon olduğu ($r=-0,938$, $p<0,001$) visfatin ile Gensini skoru arasında ise pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0,910$, $p<0,001$). Yapılan ROC analizinde vaspin için eğri altında kalan alan (AUC) 0,701 ($p<0,001$), visfatin için ise AUC 0,890 ($p<0,001$) idi. Vaspin 1,31 ng/ml altında %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile visfatin ise 12,3 ng/ml üstünde %96,5 duyarlılık ve %38,1 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngörmekteydi.

Sonuç olarak koroner arter hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük serum vaspin düzeyleri, yüksek visfatin düzeyleri saptanmış ve bu durumun KAH ciddiyeti ile kuvvetli ilişkisi olduğu gözlenmiştir. KAH belirteci

olarak her iki adipokin de yüksek duyarlılığa sahip olduğu fakat vaspinin visfatinden daha özgül olduğu görölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Vaspin, visfatin, koroner arter hastalığı, Gensini skoru

SUMMARY

Evaluation of Serum Levels of Vaspin and Visfatin and Their Relationship with Coronary Artery Disease Severity in Stabil Angina Pectoris Patients

Obesity, expressed by adipose tissue accumulation, constitutes a worldwide epidemic and independent risk factor for coronary artery disease (CAD). Recent studies have shown that various adipokines secreted by adipose tissue could be related with atherosclerotic process. In this study we aimed to investigate the relationship between vaspin and visfatin with CAD.

We enrolled 58 patients with stable angina pectoris who had stenosis of 50% or more of the luminal diameter in a major epicardial coronary vessel proven by angiographically and 21 healthy control subjects with a negative exercise stress test and without a history of any chronic disease. The severity of CAD was assessed using coronary angiography by the Gensini score. All subjects were questioned in terms of demographic characteristics and cardiovascular risk factors. Vaspin and visfatin levels, fasting plasma glucose and lipid profile were determined from serums of patients.

Serum levels of vaspin were significantly lower in subjects with CAD [1,05 (0,32–1,41) ng/ml] than healthy controls [1,69 (0,89–2,48) ng/ml] ($p<0.001$). Inversely, serum levels of visfatin were significantly higher in subjects with CAD [17,3 (11,8–28,8) ng/ml] than healthy controls [14,2 (8,9–21,3) ng/ml] ($p<0,007$). We examined the relationship between vaspin and visfatin levels with Gensini score and observed a negative correlation between vaspin and the Gensini score ($r=-0,938$, $p<0,001$), whereas a positive correlation was found between visfatin and Gensini score ($r=0,910$, $p<0,001$). The areas under the ROC curves for vaspin and visfatin were 0,701 ($p<0,001$), and 0,890 ($p<0,001$), respectively. The optimal values of cut-off point were 1,31 ng/ml (sensitivity 94,8%, specificity 80,9%) for vaspin

and 12,3 ng/ml (sensitivity 96,5%, specificity 38,1%) for visfatin to predict CAD.

In conclusion, CAD subjects compared to healthy controls showed lower serum vaspin levels and higher levels of visfatin and both adipokines were found to be strongly associated with the severity of CAD. As a predictor of CAD both vaspin and visfatin had high sensitivity but in terms of specificity vaspin was more successful compared to visfatin.

Key words: Vaspin, visfatin, coronary artery disease, Gensini score

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) endüstriyel batı toplumlarında olduğu gibi ülkemizde de başlıca ölüm nedenidir (1,2). Yapılan araştırmalar toplumumuzda KAH prevalansının ve KAH'a bağlı ölümlerin Batı Avrupa ülkelerine ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre 2–3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (3,4).

Yağ dokusunun vücutta aşırı birikimi ile ifade edilen obezite, dünya çapında bir salgın hastalık ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5). Yapılan çalışmalar yağ dokusunun yalnızca enerji depolayan bir organ olmadığını, bunun yanı sıra enerji homeostazında ve metabolizmasında önemli rol oynayan endokrin bir organ olduğunu göstermiştir (6,7). Yağ dokusundan adipokinler ya da adipositokinler olarak adlandırılan leptin, rezistin, adiponektin, tümör nekrozis faktör gibi bir takım sekretuar proteinler sentezlenir ve salınır (8). Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin KAH, diyabet ve kanser gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimi açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (9).

Serin proteaz inhibitör ailesi üyesi olan vaspin viseral yağ dokudan salınan insüline duyarlı bir adipositokindir. Vaspin cDNA ilk defa obezite ve plazma insülin konsantrasyonunun zirve yaptığı dönemde OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ratların viseral yağ dokusundan izole edilmiştir (10). Obezite ve insülin direnci, yüksek serum vaspin değerleri ile ilişkilidir. İnsülin direnci olan deney hayvanlarına vaspin uygulaması sonucunda insülin duyarlılığında düzelme gözlenmiştir. Bu yüzden vaspinin insülin direncinde kompensatuvar olarak arttığı düşünülmektedir (11). Karotis arter aterosklerozuna bağlı karotis stenozu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalarda son altı ay içinde gözlenen iskemik olaylarla (TİA, amarozis fugaks, ipsilateral inme) düşük vaspin konsantrasyonlarının korele olduğu gözlenmiştir (11). Yapılan başka bir çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile düşük vaspin konsantrasyonlarının birlikteliği gösterilmiştir (12).

Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (13). Visfatin insülin benzeri etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır (14). Artmış visfatin düzeylerinin koroner ve karotis aterosklerozu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15,16).

Bu bilgilerin ışığında koroner arter hastalığıyla serum vaspin ve visfatin düzeylerinin ilişkili olduğunu düşündük ve çalışmamızda anjiyografik olarak tanısı konulmuş koroner arter hastalığının serum vaspin ve visfatin düzeyleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

1.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucunda gelişen birbiriyle yakından ilişkili sendromlar grubuna verilen isimdir (Tablo 1) (17,18).

1.1.1. Kronik Koroner Arter Hastalığı

Koroner dolaşımın görevi, miyokarda tükettiği kadar oksijen taşınmasını sağlamaktır. Bu dengede bir bozukluk olması miyokard iskemisine neden olur ve stabil angina pectoris, varyant angina, kardiyak sendrom X, sessiz miyokard iskemisi ve iskemik kardiyomiyopatiden oluşan klinik sendromlardan biri ortaya çıkar (17).

Stabil angina pectoris'te stres kaynaklı iskemiye neden olan durum kritik epikardiyal koroner arter stenozudur. Tanıda birinci basamak test, egzersiz testidir. Prognoz iyi olup yıllık mortalitesi %2'nin altındadır. Düşük eforda miyokard iskemisi olan, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan veya çok damar tutulumu olan stabil angina pectoris hastalarında majör kardiyak olay riski yüksektir (17).

Varyant anginaya koroner arter spazmı neden olur ve efor toleransı korunurken istirahat halinde gelen anginayla karakterizedir (17). Tanı için

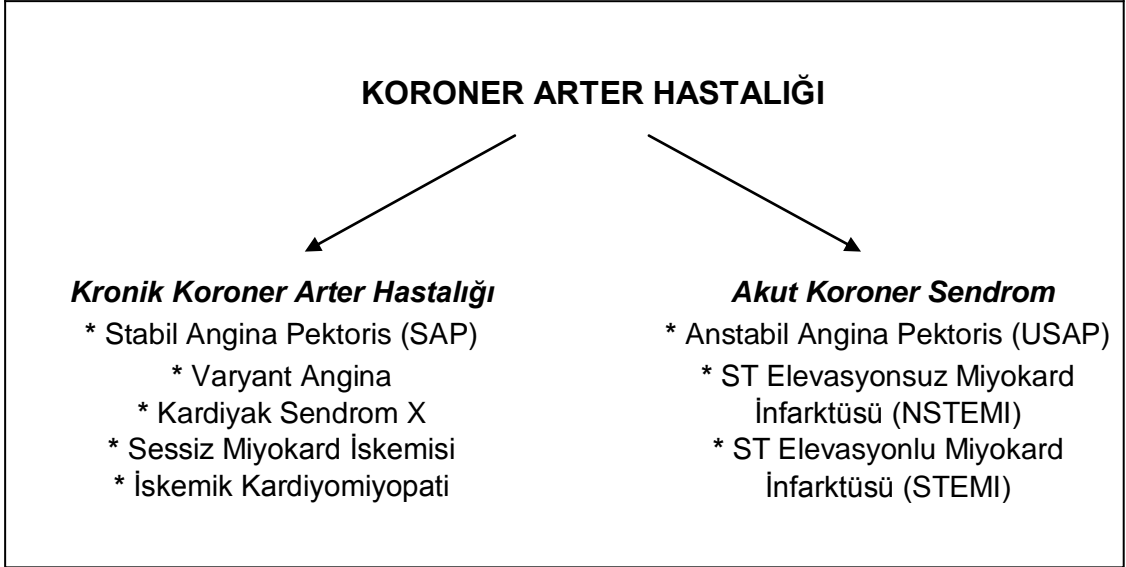
ergonovin, asetilkolin veya hiperventilasyon gibi provakasyon testleri kullanılır. Bu testler sırasında EKG'de ST elevasyonu olması veya anjiyografik olarak koroner arter spazmının gösterilmesi tanı koydurur. Hastaların çoğunda en az bir koroner arterde ciddi, sabit tıkanıklık vardır ve spazm, bu tıkanıklığa 1 cm mesafede oluşur. Hastalığın prognozunda tekrarlayan angina siktir (%39), ancak MI (%6,5) ve kardiyak ölüm (%3,5) daha nadirdir (18).

Kardiyak sendrom X'in tipik özelliği, normal koroner anjiyografiye rağmen çoğunlukla egzersiz sırasında angina görülmesidir. Kardiyak sendrom X hastalarında prognoz iyidir. Koroner arterlerin vazodilatasyon kapasitesinde düşme ve koroner kan akımının gerektiğinde yeterince artırılamaması nedeniyle semptomların oluştuğu düşünülmektedir (17).

Sessiz miyokard iskemisi veya asemptomatik iskemik ataklar koroner arter hastalığı ile ilişkili hemen her klinik durumda (stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris [USAP] ve MI sonrasında) görülebilir. Bazı hastalar, koroner arter lümenini daraltıcı lezyon olmasına ve ambulatuvar EKG monitörizasyonu sırasında ST depresyonu saptanmasına rağmen ağrı hissetmezler ve koroner iskemi tamamen asemptomatiktir. Bazı hastalar ise ambulatuvar EKG monitörizasyonu sırasında oluşan iskemik atakların sadece bir kısmında ağrı hissetmezler (19).

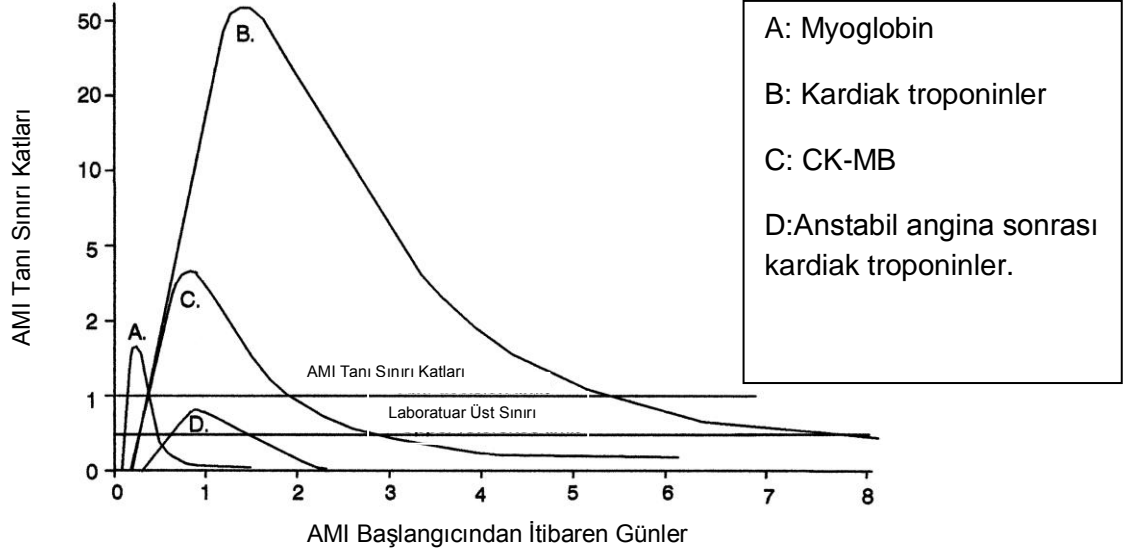
İskemik kardiyomiyopatide sol ventikül disfonksiyonu semptomları baskındır. Burada prognozu çoğunlukla sol ventikül disfonksiyonunun derecesi belirler.

Tablo-1: Miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucunda gelişen birbiriyle yakından ilişkili sendromlar (17,18).



1.1.2. Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom (AKS), MI gelişme riski çok yüksek olan veya MI gelişmekte olan tablolardan oluşur. İskemik rahatsızlıkla başvuran hastaların AKS geçirip geçirmediği düşünülmelidir. Hastaların EKG'si çekilerek ST elevasyonlu ve ST elevasyonu olmayan olarak iki gruba ayrılması, hastalara daha sonra uygulanacak takip ve tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Yirmi dakikayı aşkın süreyle devam eden ST elevasyonu olan hastalar, ST elevasyonlu MI (STEMI) olarak takip ve tedavi edilirler. ST elevasyonu olmayan hastaların bir kısmı USAP, diğerleri ise ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) tanısını alır. Ancak bu iki tablo fizyopatolojik, takip ve tedavi açısından birbirlerine benzer (18). Semptomların başlangıcından itibaren yapılan troponin takipleri iki tablonun klinik olarak ayrılmasında kullanılır. NSTEMI'da troponin değeri, üst referans sınırının 20 ile 50 katına kadar artabilirken USAP'ta ya artış yoktur ya da en fazla üst referans sınırının bir-iki katı kadar artış olabilir (Şekil 1) (21). Ayrıca EKG bulguları normal olan veya hafif değişiklikler içeren hastalarda klinik olarak USAP sık görülürken EKG bulguları daha belirgin olan hastalarda NSTEMI daha sıktır (18).



Şekil 1: Akut MI semptomlarının başlangıcından itibaren serum kardiyak belirteç seviyelerinin seyri (21).

1.1.3. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner Arter Hastalığı, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (22). KAH, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Resmi veriler ile Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (23). Ülkemiz genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (24).

1.1.4. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

1.1.4.1. Arter Duvarı Anatomisi

Sağlıklı arter; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen histolojik olarak farklı, üç ayrı katmandan oluşur. Lümeni çevreleyen

en iç tabaka olan tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve interna bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membranı çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. En küçük atardamarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise iletken arterler olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır.

İntima kalınlığında artışa bağlı yastıkçıklar arteriyel ağacın dallanma noktalarında bulunur. Burada endotel tabakasında permeabilite artmıştır ve proliferasyon hızı daha yüksektir. İntima kalınlaşmıştır ve düz kas hücreleri daha yüksek hızla proliferasyon göstermektedir. Bu bölgeler hücre bölünmesi ve doku yenilenmesi açısından önemli bölgelerdir ve vasküler kök hücreleri içerirler. İntimal yastıkçıklar çoğunlukla akımın bozulduğu bölgelerde bulunurlar ve artmış hemodinamik zorlanmaya karşı doku yanıtını yansıtır. Aterosklerotik lezyonların anatomik dağılımı ile intimal yastıkçıkların dağılımı aynıdır (25).

1.1.4.2. Ateroskleroz:

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve

subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarları düzenli bir şekilde tutmaz; fokal tutulum özelliği gösterir. İleri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülse de, ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklar ile karakterizedir. Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa farklılık gösterir. Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik belirti ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta çatlak gelişmesi ya da plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir (26).

1.1.4.2.1. Aterosklerozun Histopatolojisi

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi; lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran bir histolojik sınıflama öne sürmüştür (27,28).

Tip I Lezyon: En erken aterosklerotik lezyondur ve az miktarda lipid birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar. Doğumdan hemen sonra bebeklerin yaklaşık yarısında tip I lezyon vardır.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür. Bu tip lezyonlar ilerlemeye eğilimli olup risk faktörlerinin devamı halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler.

Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığı söz konusudur. Lipidler makrofaj ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücrel organizasyonunu bozar ve ekstrasellüler matris kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman

içerisinde mutlaka aterom plağına dönüşürler. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar (27,28).

Tip IV lezyon: Ekstraselluler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direk birikiminden kaynaklanır. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur. Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orjinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur (29,30).

Tip V lezyon: Yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır.

Tip VI lezyon: Çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut MI ve USAP gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır (29,30).

Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (29). İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar.

Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste koroner arter hastalığı gelişmez. KAH gelişenlerde risk faktörleri ile

plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörler semptomaya yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceli atrofye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır (29,30). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır.

1.1.4.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazla kabul gören hipotez, endotel harabiyetinin ya da fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği hipotezidir. Plak oluşumunda ilk basamak, aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal boşluğa geçmeleridir. Subendotelyal boşlukta lipoprotein birikimi ile lipoproteinlerin modifiye edilebilecekleri ve kümelenecekleri bir mikro çevre oluşur. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır; böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar. Modifikasyon enzimatik yollarla olabileceği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve VCAM-1 (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1) ekspresyonuna neden olur. VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. Modifiye olan lipoproteinler daha aterojenik hale gelirler (31,32). Hiperkolesterolemi gibi pro-aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında, subendotelyal

intima tabakasındaki kan kaynaklı lipidlerin birikimine ilaveten endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (33).

Pro-inflamatuar ve sitotoksik olan okside LDL, makrofaj çöpçü hücreleri tarafından tanınarak hücre içine alınır. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlenir. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ile metalloproteinazların yanısıra pro-koagulan doku faktörünü de içeren çeşitlilikte, inflammatuar sitokinleri üretir (34,35). Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir (36). Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir.

Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. İmmünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte B hücreleri insan plağında yer almamaktadır. Aynı şekilde, aterosklerotik arterleri çevreleyen tunika adventisyadaki inflammatuar infiltratta plazma hücreleri olmasına rağmen plağın kendisinde bu hücreler yok denilecek kadar azdır. Yine immünite ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki okside LDL'ye karşı oluşan oto-antiklorların ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek titrede gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Okside LDL gibi modifiye edilmiş lipoproteinler dışında, aterojenik substrat olarak ateroskleroza tetikleyen başka moleküller de gösterilmiş olup ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri bunlardan bir kaçıdır (37).

Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) vasıtasıyla immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar.

Antijen- MHC sınıf 2 kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarak otokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksisteyi artırır. İnsan aterosklerotik plağındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan bir çok çalışma sonucunda gösterilmiştir (38). T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (IFN- γ)'dır. IFN- α major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur (39). TNF- α , pro-koagulan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ateroskleroza inhibe etmek amacıyla immün aktivitenin kontrolü ve baskılanması denenmiştir. Özellikle farelerin kullanıldığı bu çalışmalarda, interferon gama reseptörlerinin (IFN- γ) bloke edilmesi sonucunda ateroskleroz inhibe edilmiştir (40,41). Benzer şekilde Th-1 yolu genetik ya da farmakolojik olarak inhibe edildiğinde hastalığın ilerleyişi önlenmiştir (42-45). İmmün yolakların bloke edilmesi ve aterosklerozun inhibisyonu amacıyla kullanılan terapötik yaklaşımlardan bazıları poliklonal immünglobulinler ile inhibisyon, anti-CD40 antikollarının kullanılması ve okside LDL ile immünizasyondur.

Lipid Çekirdek: İntima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntılarından ve kolesterolden oluşan potansiyel boşluklardır. Ekstrasellüler lipidlerin bir kısmı doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı olan LDL kaynaklıdır (23). Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Makrofajlar LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilirler, ancak artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (46). Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1 (M-CSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi, özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda

bulunan TNF- α ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir. Çekirdek içindeki makrofajların doku faktörü (TF) eksprese etmeleri de bu alanı arter lümenine maruz kaldığında trombojenik kılar (47).

Yağlı Çizgilenme ve Plak Oluşumu: Kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu büyüme faktörleri düz kas hücreleri ve ortamdaki diğer hücreler tarafından salınır. Damar duvarında trombosit, fibrin ve trombin birikimi de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelyal aralığa göç etmeleri sonucunda lipid çekirdeği endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Buna fibröz başlık adı verilir. Proliferasyon, düz kas hücrelerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerce daha da uyarılmasıyla devam eder. Lipid çekirdek, fibröz başlık ile endotelyal yüzeyden ayrılmıştır. Ancak bu durum arter lümeninde daralmayla sonuçlanmıştır. Oluşan plaklar, IFN- α yolu ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositleri içerir. Plaklarda bulunan CD40 (+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar (46,47).

1.1.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri:

1.1.5.1. Yaş ve Cinsiyet:

Framingham çalışmasında, erkeklerde ve kadınlarda, büyük ölçüde birbirine paralel olacak şekilde, yaşa bağlı olarak KAH riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak yaşa bağlı olarak risk artış eğrisinin eğimi, erkek ve kadınlarda aynı olmakla beraber kadınlar risk açısından erkekleri 10-15 yıl geriden takip ederler. Koroner arter hastalığı riski açısından 40 yaşındaki bir kadın, 50-55 yaşındaki bir erkekle aynı düzeydedir (48). Menopoz sonrasında, muhtemelen östrojen azalmasına bağlı olarak kadınlarda, LDL-K düzeylerinin daha hızlı yükseldiği görülür ve 60 yaş civarında, aynı yaştaki erkeklerden daha yüksek düzeye çıkar (49). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde gözlenen kardiyovasküler hastalık mortalitesinde azalma, erkeklerde kadınlardan daha fazla olmuş ve ileri yaş gruplarında kadınların kardiyovasküler hastalık insidansında artma görülmüştür (50,51). Kadınlar,

genellikle koroner arter hastalığı klinik seyri her evresinde erkeklerden daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (52).

1.1.5.2. Aile öyküsü:

Erken yaşta (erkeklerde 65, kadınlarda 55 yaşından önce) KAH aile anamnezi varlığı klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH için bir risk faktörüdür (53,54). Buna ek olarak genetik özellikler, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilgili olanları içeren belirli risk fenotiplerine katkıda bulunur. İkizler arasında yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizlerinde farklı yumurta ikizlerine göre uyumun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (55).

1.1.5.3. Hipertansiyon:

Hipertansiyon, ateroskleroz ve aterosklerozun en önemli klinik tablosu olan koroner arter hastalığı için hem erkeklerde hem de kadınlarda güçlü bir risk faktörüdür (56). KAH mortalitesi, kan basıncının sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg'den yukarı doğru artması ile artış gösterir (57). Sigara, yüksek plazma kolesterolü, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü gibi başka risk faktörlerinin varlığında, hafif bir kan basıncı yükselmesi ile risk büyük oranda artmaktadır (58).

Hipertansiyon birçok mekanizmayla koroner arter hastalığına yol açabilir veya miyokard iskemi eşiğini düşürebilir. Endotel fonksiyonundaki bozulma ve bunun sonucu olarak lipoprotein ve lökositlerin endotel permeabilitesinin ve adezyonunun artması, oksidatif stres artışı, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, miyokard oksijen ihtiyacını arttıran sol ventrikül hipertrofisi ve miyokard duvar stresinde artma bu mekanizmaların başlıcalarıdır (56).

Epidemiyolojik çalışmalarda, sistolik ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler risk gelişimine birlikte katkıda bulunduğu gösterilmiştir (59,60). İzole sistolik hipertansiyon KAH'a bağlı mortalite açısından, özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler riskin yüksek olduğu bilinenlerde, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir (61,62). Damar duvar sertliğinin bir göstergesi olan nabız basıncı (sistolik basınç ile diyastolik basınç arasındaki fark) hem ilk hem de tekrarlayan miyokard infarktüsünü güçlü bir şekilde öngörmektedir

(63). Diyastolik kan basıncında 10 mmHg'lik veya sistolik kan basıncında 20mmHg'lik artışta kardiyovasküler hastalık riski iki kat artar (57).

Normalin üst sınırındaki kan basıncının (sistolik kan basıncı 130-140 mmHg) bile düşük seviyeler ile karşılaştırıldığı Framingham kalp çalışmasında, kardiyovasküler hastalık riskinin iki kat arttığı tespit edilmiştir (64). Ambulatuvar hipertansiyon (normal muayenehane kan basıncı değerlerine rağmen 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibinde yüksek değerler tespit edilmesi) durumunda da kardiyovasküler mortalite ile güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (65). Kan basıncının 24 saatlik ambulatuvar takibinin muayenehanedeki ölçümlerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite ve morbidite için güçlü bir öngörüselle değeri olabileceği çok sayıda çalışmada öne sürülmüştür (66).

Bazı büyük genel değerlendirme çalışmalarında, kan basıncında 4-5 mmHg kadar az düşmelerin bile, KAH riskinde orta yaşta, yaşlılar arasında, diabetes mellitus veya periferik damar hastalığı gibi KAH açısından yüksek risk gruplarında klinik olarak anlamlı büyük risk azalması sağladığı bildirilmiştir (67). İlaç tedavileri ile sağlanan sistolik ve diyastolik basınç düşüşlerinin KAH riskini azalttığı gösterilmiştir (68). Ancak son yıllarda gerçekleştirilmiş birkaç çalışmada çok düşük diyastolik arter basınç seviyelerinde (diyastolik arter basıncı 55-60 mmHg'nin altında) koroner perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak koroner olayların arttığı bildirilmektedir. Dolayısıyla kritik koroner arter darlığı bulunan hastalarda bu hususa dikkat edilmelidir (59).

1.1.5.4. Sigara:

Sigara kullanımı KAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. İskemik kalp hastalığı tüm sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ına neden olmaktadır (69). Ülkemizde de TEKHARF çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (70). Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (69). Sigara içiciliği KAH riskini iki- üç kat artırıp, diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7,

kadınlarda 4.7 kat daha fazla artmaktadır (71). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımında endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (69). Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (72,73). Sigaranın kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile miyokard oksijen sunumunu azaltmasının yanı sıra, aterotromboz üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur (73). Yine sigara kullanımı, LDL kolesterolün oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağlı koroner vazodilatasyonu bozabilir. Kronik sigara tüketimini takiben disfonksiyone endotele bağımlı olarak, bozulmuş NO biyosenteziyle ilişkili bozulmuş koroner vazodilatör yanıt söz konusudur (74).

1.1.5.5. Dislipidemi:

Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (LDL-K): Total kolesterol ve LDL-K ile koroner arter hastalığı arasında pozitif yönde güçlü ve dereceli bir korelasyon vardır (75). Total kolesterol ve LDL-K'nın düşürülmesinin klinik kardiyovasküler olaylarda ve bu olaylara bağlı ölüm sayısında azalmaya neden olduğu ortaya konulana kadar total kolesterol ve LDL-K ile aterosklerotik hastalar arasında bağlantı kuran ve koroner arter hastalığında önemli bir risk faktörü olduğuna dair pek çok çalışmadaki verilere şüpheyle yaklaşmıştır. West of Scotland Koroner Koruma Çalışması, KAH'a yönelik primer koruma üzerine yapılan en önemli çalışmalardan biridir. Bu çalışmada fatal olmayan MI, revaskülarizasyon prosedürlerinde ve KAH'a bağlı ölümlerde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Önemli bir nokta da, kardiyovasküler olmayan mortalite oranında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (76). Bazı çalışmalarda, agresif LDL-K düşürülmesi ılımlı LDL-K düşürülmesi ile karşılaştırıldığında; birinci yaklaşımın intravasküler koroner ultrasonografi ile izlenerek veya klinik sonuçlanma noktası açısından daha faydalı olduğu gösterilmiştir (77,78).

Sekonder koruma amacıyla, statin ile aktif tedavi gören koroner arter hastalığında mortalitenin azaldığını gösteren ilk büyük çalışma, İskandinavya Simvastatin Sürvi Çalışması'dır (79). Bu çalışmadan sonra sekonder koruma amacıyla uygulanan çeşitli kolesterol düşürücü tedavilerin morbidite ve mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır (80,81).

Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (HDL-K): Düşük HDL-K seviyesinin KAH için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren pek çok epidemiyolojik veri vardır. Ancak, bunun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. HDL-K'nın kalp koruyucu etkisi normalin aksi yönde kolesterol taşınmasına, endotel hücresi üzerindeki pozitif etkilerine ve antioksidan aktivitesine bağlanmaktadır (82). HDL-K seviyesindeki düşme, diyabetik hastalardaki ateroskleroz eğilimini diyabetik olmayanlara göre daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (83).

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) kılavuzunda belirtildiği gibi 60 mg/dL üzerinde HDL-K düzeylerini negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilerek majör risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir (84).

Düşük HDL-K düzeylerine yol açan pek çok genetik ve edinsel nedenler vardır. Hastaların çoğunda genetik nedenler önem kazanır. Bunların yanı sıra β blokerler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL-K'yı düşürürler. HDL-K ile trigliserid arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara HDL-K düşüklüğü eşlik eder (82).

Whitney EJ ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, HDL-K düzeyini yükseltmeyi amaçlayan kombinasyon tedavisinin (gemfibrozil, niasin ve kolestiramin) anjiyografik olarak, koroner stenozun ilerlemesini önlediği, bu ilaç tedavisi ile birlikte düşük yağlı diyet ve egzersiz uygulandığında kardiyovasküler olayları önlemede de yardımcı olabildiği gösterilmiştir (85). Ancak, sadece HDL-K'nın yükseltilmesinin KAH gelişme riskini azalttığını gösteren yeterli çalışma mevcut değildir. Kılavuzlarda HDL-K, koroner arter hastalığı riskini belirlemede kullanılır, ancak tedavi hedefi değildir.

Trigliserid: Çoğu prospektif ve kontrollü çalışmada, serum trigliserid seviyelerinin KAH ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (75,86). Ancak Total kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerleri hesaba katılarak çok yönlü değerlendirme yapıldığında trigliseridlerin bu etkisi azalmaktadır. Ayrıca trigliserid düzeyi, HDL-K düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğinden HDL-K düzeylerinden bağımsız trigliseridlerin kardiyovasküler olaylar üzerinde net etkisinin olduğunu kanıtlamak zorlaşır. Kandaki trigliserid düzeyleri yüksek oranda diyete bağlıdır ve klinik çalışmalarda açlık trigliserid düzeyi kullanılmaktadır. Fakat insanlar günün büyük kısmında tok durumda olduklarından, açlık trigliserid düzeyine bakarak trigliseridten zengin parçacıkların ateroskleroz üzerindeki etkisini öğrenmek güçtür. LDL-K'nın ateroskleroza neden olan rolünü destekleyen delillerin aksine trigliseridin rolü halen tartışmalıdır. Bu nedenlerden ötürü güncel kılavuzlarda trigliserid için hedef bir değer verilmemektedir.

1.1.5.6. Diabetes Mellitus (DM):

DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat arttırmaktadır (88). MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (89). Bunun için DM, NCEP ATP III kılavuzunda (National Cholesterol Education Programme Adult Therapie Panel III) KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (84). Tip II DM'li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL-K, düşük HDL-K ve artmış trigliserid düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur (90). Yine diyabetik hastalarda, lipoprotein oksidasyonunda, fibrinojende ve trombosit agregasyonunda artış mevcut olup, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri ve hiperinsülinemi ile ilişkili bozulmuş endotel fonksiyonu mevcuttur (91). DM'li hastalarda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (92). Bu olgularda hipertansiyon agresif bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır (93). Yine

diyabetik hastalarda dislipidemi kontrolüde çok önemli olup, NCEP ATP III kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100 mg/dl) belirlemiştir (94).

1.1.5.7. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı için Yeni Risk Faktörleri:

Koroner arter hastalığının ilk ortaya çıkışı yaklaşık olarak %25 ani ölüm, %33 MI, %10 infarktüsle sonuçlanmayan akut koroner sendrom ile olmaktadır. MI sonrası, bir yıllık mortalite %30 civarındadır. Gelecekte KAH gelişme riski en yüksek olanlar agresif tedaviden en fazla faydalanacak olanlardır (81). Sonuç olarak, KAH riski yüksek olan kişilerin tespit edilerek primer korunmaya alınması KAH'a bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Ancak, KAH tespit edilen kadın hastaların %19'u, erkek hastaların %15'inde sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi yoktur ve tüm hastaların %50 kadarında sadece bir risk faktörü bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, KAH riskinin tespit edilmesinde yeni risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir (Tablo 2) (95).

Tablo 2: KAH için yeni risk faktörleri (95).

- İnflamasyon belirteçleri ve C-reaktif Protein
- Trombojenik/Hemostatik faktörler
- Homosistein
- Lipoprotein (a)

İnflamasyon Belirteçleri ve C-reaktif Protein(CRP): Büyük oranda karaciğerden kaynaklanan ve inflamasyonu gösteren bir akut faz reaktanı olan CRP'nin aterosklerotik damardan da salgılandığı ve önemli bir koroner arter hastalığı risk faktörü olduğu bilinmektedir (96,97).

Büyük prospektif epidemiyolojik çalışmalarda high sensitive CRP'nin (hsCRP) bilinen koroner arter hastalığı olmayan insanlarda, KAH riskini bağımsız olarak öngördüğü kanıtlanmıştır (98,99). Yeni bir risk faktöründe aranan en önemli özelliklerden biri Framingham risk skoru gibi klasik risk belirleme yöntemlerine ilave katkı sağlamasıdır. Framingham risk skorunun

tüm düzeylerinde ve tüm LDL-K düzeylerinde riskin belirlenmesinde hsCRP ilave katkı sağlar. Hatta yüksek hsCRP ve düşük LDL-K düzeyinin, düşük hsCRP ve yüksek LDL-K düzeyine göre, daha yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (98). Amerika ve Avrupa'daki çok sayıda büyük çalışmada geleneksel risk faktörlerinin ayrılmasından sonra hsCRP' nin kardiyovasküler riski öngörebildiği kanıtlanmıştır (100).

Yeni risk faktörleri içerisinde hsCRP en yüksek öngörüşel değere sahiptir. İnflamasyon, oklüzyona neden olan plak oluşumunun ve plak rüptürünün fizyopatolojisinde rol oynar (87).

Amerikan Kalp Derneği, hsCRP'nin, klinik uygulamada kullanımı için yayınladığı kılavuza göre, koroner arter hastalığı gelişimi açısından; 1 mg/L'nin altındaki düzeyler düşük risk, 1-3 mg/L arasındaki düzeyler orta risk, 3-10 mg/L arasındaki düzeyler yüksek riski işaret eder. 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerde akut faz reaksiyonu olma ihtimali nedeniyle 2-3 hafta sonra ikinci bir ölçüm yapılır ve hsCRP düzeyi hâlâ yüksek değerlerde devam etmesi halinde KAH riskinin çok yüksek olduğunu gösterir (101). KAH riskini öngörme açısından hsCRP yeni risk faktörlerinin en güçlü belirleyicisi olmakla beraber IL6 gibi sitokinler, sICAM-1, P-selektin ve çözünebilir CD 40 ligandı gibi hücre adezyon molekülleri, miyeloperoksidaz gibi lökosit aktivasyon belirteçleri, lipoprotein fosfolipaz A2 ve gebelikle ilişkili plazma proteini A gibi lipid oksidasyonu ile ilişkili belirteçlerde KAH riskinin belirlenmesinde katkı sağlayabilir (87).

Trombojenik/Hemostatik Faktörler: Fibrinojen de CRP gibi inflamatuvar yanıt sırasında artan bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen düzeyi; yaş, obezite, sigara içme, tip 2 DM ve LDL-K düzeyi artışı ile artarken, HDL-K düzeyi artışı, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite ile azalır (102). Framingham kalp çalışması ve diğer pek çok çalışmada, fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler olay riski arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (103). Epidemiyolojik çalışmalarda, fibrin pıhtısının parçalanmasını belirleyen plazma D – Dimer düzeyi ile kardiyovasküler olay riski arasında düşük derecede bir korelasyon tespit edilmiştir (104). Venöz tromboz riskiyle ilişkili olduğu bilinen trombin ve

faktör V gen mutasyonlarını arteriyel trombozla da ilişkili oldukları ve KAH riskinde orta derecede bir artış yaptıkları ortaya çıkarılmıştır (105).

Homosistein: Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir yan üründür ve açlık plazma homosistein düzeyinin normal sınırı 5-15 µmol/ litre'dir (106,107). Nadir kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan homozigot homosistinüri hastalığında, sistasyon-β sentaz aktivitesi düşüklüğüne veya metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonuna bağlı olarak çok yüksek homosistein düzeyleri (plazma düzeyi 100 µmol/litre'nin üzerinde) tespit edilir. Bu hastalarda venöz tromboembolizm ve premature aterotromboz riski belirgin şekilde yükselmiştir (108,109). Vitamin eksiklikleri (folat, B12 ve B6 vitaminleri), ilaçlar (metotreksat, fenitoin, karbamazepin, kolestiramin, niyasin, metformin, teofilin ve L dopa) ve kronik böbrek yetmezliği gibi edinsel hastalıklar sonucunda oluşan hiperhomosisteinemi, homosistinüriye göre nispeten daha sık görülür ancak homosistein düzeyindeki artış genellikle hafif veya orta düzeydedir (plazma düzeyi 15-100 µmol/litre). Bu düzeylerde hiperhomosisteinemilerin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığına dair pek çok çalışma vardır (106, 107). Ancak 2002 yılında yayınlanan meta-analizde homosistein düzeyi ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin önceden bildirilenden çok daha küçük olduğu ileri sürülmüştür (110,111).

Lipoprotein (a): Lipoprotein (a)'nın biyolojik fonksiyonu, kesin olarak bilinmese de, endotel üzerine plazminojen bağlanmasını engelleyerek veya plazminojen aktivatör inhibitörü sayısını artırarak fibronizi engellediği veya doku faktörü yoluyla inhibitörünü inaktive ederek prokoagülan etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir (112,113). Birçok prospektif çalışmanın 2000 yılında yapılan meta-analizinde üst üste birlik kısımda yer alan kişilerin lipoprotein (a) düzeyleri, alt üste birlik kısımda olanlarla kıyaslandığında KAH riski yüksek bulunmuştur. Ancak bu öngörü değeri diğer risk faktörleri ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (114). Yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin, yüksek LDL-K düzeylerinin düşürülmesi sonrasında daha az KAH riski oluşturduğu ileri sürülmektedir (115).

1.2. Yağ Dokusu ve Adipositokinler:

Yağ dokusu; adiposit prekürsörleri, fibroblastlar, immun hücreler ve çeşitli hücre tiplerini içeren, ağ örgüsü gevşek bağ dokusuna gömülü adipositlerden oluşur (116). Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının %15–20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20–25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “uniloküler” ve “multiloküler” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Multiloküler yağ dokusu vücudun her tarafına yayılmış, uniloküler yağ dokusu ise vücudun belli yerlerinde toplanmıştır.

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanıma sahiptir. Yağ dokusunun; enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinler (adipositokinler) aracılığı ile otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (117).

Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır.

Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (118,119).

Adipositokinler üç grupta toplanır:

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta)
2. Akut faz reaktanları (serum amiloid A, PAI-1, ASP)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (leptin, adiponektin, resistin)

Bunlara ek olarak son zamanlarda yeni keşfedilmiş adipositokinler de vardır bunlar; chemerin, apelin, RBP4, omentin, vaspin ve visfatindir (120,121).

1.2.1. Vaspin (Visceral adipose tissue-derived serin protease inhibitor):

Vaspin serin proteaz inhibitör ailesinden, insüline duyarlı bir adipositokindir. Vaspin cDNA ilk defa OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ratların viseral yağ dokusundan izole edilmiştir. OLETF ratlar abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olan Tip 2 diabetes mellituslu bir hayvan modelidir (116).

OLETF ratların subdermal ve kahverengi yağ dokusunda ve 6 haftalık zayıf LETO (Long-Evans Tokushima Otsuka) ratlarda vaspin mRNA ekspresyonu gözlenmemektedir (122).

OLETF ratların vücut ağırlığı ve insülin direncinin zirve yaptığı 30. haftada viseral beyaz yağ dokudan vaspin mRNA ekspresyonu yüksek düzeydedir. Diyabetin kötüleştiği yaklaşık 50. hafta düzeyinde ise vaspin mRNA ekspresyonu azalmaktadır.

Pioglitazon uygulaması ile 50. haftaya yaklaşan OLETF ratlarda vaspin MRNA ekspresyonu ve serum vaspin düzeyi artmaktadır. Yüksek oranda yağ ve şeker içeren diyetle beslenen obez farelere vaspin uygulanması ile insülin duyarlılığında artma ve glukoz intoleransında düzelme gözlenmektedir (122).

Vaspin düzeylerindeki artışın, insülin direnci ve obezitede eksprese edilen proteazların aktivitelerini antagonize etmek için kompensatuar bir cevap olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir deyişle vaspin upregulasyonu insülin direncine karşı defansif etki olarak açıklanabilir (10).

İnsan vaspin mRNA viseral ve subkutan yağ dokusunun her ikisinde de saptanmıştır. Viseral vaspin mRNA ekspresyonu VKİ (vücut kitle indeksi), vücut yağ yüzdesi ve 2 saatlik OGTT' yi takiben plazma glukoz düzeyleri ile önemli derecede korelasyon göstermektedir. Subkutan vaspin mRNA ekspresyonu ise bel-kalça oranı, açlık plazma insülin konsantrasyonu ile koreledir. Çok yönlü lineer regresyon analizi viseral vaspinin en güçlü göstergesi olarak vücut yağ yüzdesini, subkutan vaspin mRNA

ekspresyonunun en güçlü göstergesinin ise insülin duyarlılığı olduğunu göstermiştir (122).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek serum vaspin konsantrasyonunun obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ancak Tip 2 DM' de yüksek vaspin düzeyi, artmış vücut ağırlığı ve insülin direnci arasındaki ilişki bozulmaktadır (123).

Serum vaspin düzeyleri kadınlarda önemli derecede yüksektir (124). Bu durum adiponektin ve leptinde de gözlenmektedir (125, 126). Zayıf kişilerde ve düzenli egzersiz yapanlarda serum vaspin düzeyleri düşükken, fiziksel egzersiz programı ile kilo verenlerde serum vaspin düzeyleri yüksektir. Bu durum istirahat durumu ile egzersiz sonrası vaspin regülasyonunun farklı olduğu şeklinde açıklanmıştır (123). Benzer şekilde IL-6 da egzersiz sırasında ve sonrasında azalmakta, istirahat durumunda ise artmış VKİ ve insülin direnci ile korele şekilde artmaktadır (127).

Tip 2 DM'de mikrovasküler komplikasyonların düşük serum vaspin seviyelerine yol açtığı gözlenmiştir. Vaspin üretimine yol açan proteazların tanımlanması ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında vaspinin rolünün açıklanabileceği düşünülmektedir.

Tip 2 DM'de HbA1c düzeyleri ile serum vaspin konsantrasyonu arasındaki pozitif korelasyon kompansatuar cevap olarak değerlendirilmiştir (12).

Karotis stenozu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ateroskleroz ciddiyetini gösteren parametrelerle serum vaspin seviyeleri arasında bir ilişki bulunmazken son altı ay içinde serebrovasküler olay (TİA, amarozis fugaks, ipsilateral inme) geçirenlerde düşük serum vaspin seviyeleri ile korelasyon izlenmiştir (11).

1.2.2. Visfatin:

Visfatin ilk olarak 1994'te insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir. Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır. 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından adipoz dokudan

salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (13).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda visfatinin viseral yağ dokusunda bol miktarda eksprese edildiği anlaşılmıştır. Yağ dokusundaki artış dışında, hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi gibi faktörler visfatin düzeyini artırırken, insülin ve somatostatin ise visfatin düzeyini azaltır (128). Visfatin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas beta hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin salınımını etkileyerek önemli rol oynar. Visfatin bu etkisini insülin reseptörlerine bağlanıp hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokularda glukoz kullanımını arttırıp hipoglisemiye neden olarak gösterir (14).

İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, viseral yağ kitlesi, tip 2 DM ve metabolik sendromun varlığıyla ilişkilendirilmektedir (129-131).

Yakın zamanda visfatin düzeylerinin aterosklerotik süreçte arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Semptomatik karotis arter hastalığında makrofajlarda visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada visfatinin vasküler düz kasta inflamatuvar etki göstererek endotel fonksiyonları üzerine negatif etki gösterdiği ortaya konulmuştur (132). Karotis arter hastalarında yapılan bir çalışmada ise visfatinin artmış karotis intima media kalınlığının bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir (133). Aterosklerotik olmayan bir iskemi-reperfüzyon hayvan modelinde visfatinin kardiyoprotektif olduğu öne sürülmüştür. Reperfüzyon anında visfatin uygulanmasının enfarkt alanını azalttığı gözlenmiştir (134).

Biz de çalışmamızda anjiyografik olarak kanıtladığımız koroner arter hastalarında vaspin ve visfatin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmanın yanı sıra, Gensini skoru ile belirlediğimiz koroner arter hastalığı şiddeti ile bu iki adipokin arasında ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt vermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Çalışma Grupları ve Protokolü:

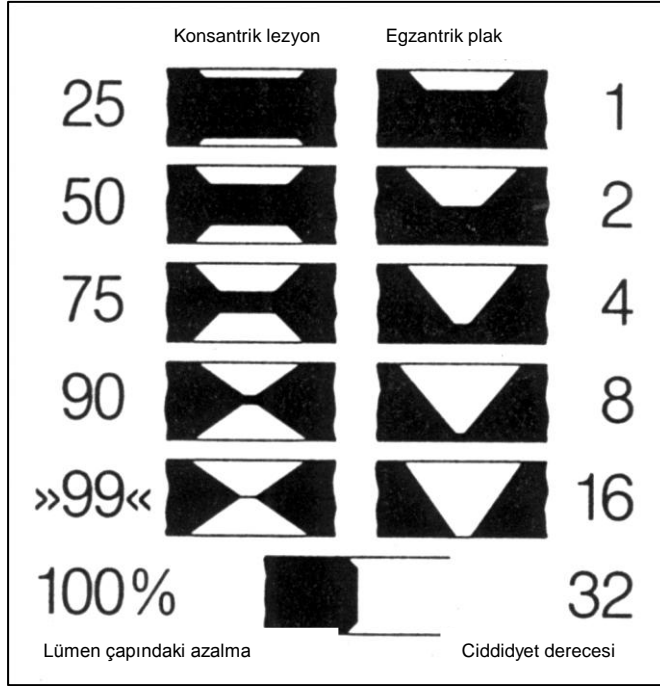
Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 01.03.2012-01.03.2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın hasta grubu kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, laboratuvar ve elektrokardiyografik olarak stabil angina pectoris tanısı alarak efor stres testi ya da miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanıp koroner anjiyografi endikasyonu konulan 40-80 yaş arası bireylerden rastgele olarak seçildi. Koroner anjiyografisinde en az bir damarda % 50 ve daha fazla darlık olan hastalar çalışmaya alınırken son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü olan, anstabil angina pectoris ile başvuran, kanser öyküsü olan, son 3 ay içinde major cerrahi veya travma geçiren, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dl) veya karaciğer yetmezliği (ALT >2x üst limit) olan, ciddi kalp yetmezliği (NYHA klas III-IV) olan ve akut ya da kronik enfeksiyöz hastalık ya da otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Aynı şekilde koroner anjiyografi ile ilişkili komplikasyon gelişen (MI, ölümcül aritmi, koroner diseksiyon, girişim bölgesinde cerrahi müdahale gerektirecek ciddi hematoma, ölüm vb.) hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 44 erkek, 14 kadın olmak üzere 58 olgu, hasta grubumuzu oluşturdu. Çalışmanın kontrol grubunu ise 40-80 yaş arası, herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan ve efor stres testi negatif saptanan 11'i erkek, 10'u kadın olmak üzere toplam 21 sağlıklı birey oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm bireylere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 14 Mayıs 2012 tarih ve 2012- 4/8 nolu karar ile onaylandı.

2.2. Klinik Değerlendirme:

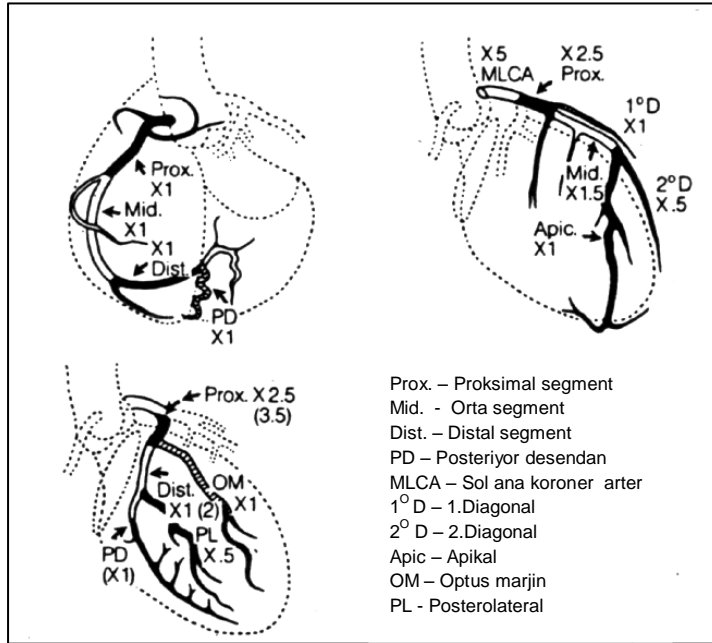
Anti-hipertansif bir ajan kullanılsın veya kullanılmınsın yaşamının herhangi bir safhasında hipertansiyonu olduğunu bildiriyorsa bu hipertansiyon öyküsü açısından pozitif kabul edildi. Anti-diyabetik bir ajan (insulin veya oral anti-diyabetik) kullanılması diyabet öyküsü açısından pozitif kabul edildi. Ayrıca tüm hastaların açlık serum glukoz değerleri ölçölmüş olup eğer glukoz değeri 126 mg/dl ve üzerinde ise bu kişilerin diyabet öyküsü pozitif kabul edildi. Kolesterol düşürücü herhangi bir ajan kullanan hastaların dislipidemi öyküsü pozitif kabul edildi. Ayrıca tüm hastalara 12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal analiz yapıldı. Bu analiz sonucu total kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan, LDL-K düzeyi 130 mg/dl ve üzeri olan veya HDL-K düzeyi 40 mg/dl altında olan olgular dislipidemik olarak kabul edildi. Her türlü sigara veya benzeri ürün (pipo, nargile, puro vs.) kullanımı, miktarı ne olursa olsun eğer düzenli ise hastanın sigara öyküsü pozitif kabul edildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak VKİ (kg/m^2) hesaplandı.

2.3. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi:

Koroner Anjiyografi işlemleri Judkins tekniği ile femoral arterden 6F introducer kullanılarak Siemens koroner anjiyografi cihazı ile (Axiom Artis BC) gerçekleştirildi. Herhangi bir koroner arterde, anjiyografik olarak %25 ve üzeri darlık saptanması KAH olarak kabul edildi. Herhangi bir koroner damarda %50'nin üzerinde darlık varlığı Klinik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi. KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı. Buna göre anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildi (Şekil 2) (135). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı ve sonuçlar toplandı (Şekil 3) (135).



Şekil-2: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri (135).



Şekil-3: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri (135).

2.4. Biyokimyasal Analiz:

Hasta ve kontrol gruplarından serum vaspin ve visfatin ölçümü için alınan venöz kan örnekleri santrifuj edilerek buzdolabında -20° C'de saklandı. Serum örneklerinden “ Vaspin EIA kit (Raybiotech Inc.) ” ile vaspin düzeyi, “ Visfatin EIA kit (Raybiotech Inc.) ” ile visfatin düzeyi ELİSA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

2.5. İstatiksel Analiz:

İstatiksel değerlendirme IBM SPSS Statistics 21 programı ile yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistiki değer olarak ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum), kesikli değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. İki grup karşılaştırmasında verilerin dağılımı yapısına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelemesinde Spearman's korelasyon katsayısı kullanılmış ve çok değişkenli analizlerden çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. İki grubu birbirinden ayırmada vaspin ve visfatinin performansını değerlendirmek amacı ile ROC analizi yapılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 79 olgu alındı. Bunlardan 58'ini stabil angina pektorisle başvuran ve koroner anjiyografisinde anlamlı lezyon (en az bir damarda >%50 darlık) bulunan KAH grubu, 21'ini ise sağlıklı kontrol grubu oluşturmaktaydı. KAH grubununun 44'ü (%76) erkek, 14'ü (%24) kadın olup yaş ortalaması 63 ± 8 yılı. Kontrol grubunda ise 11 (%52) erkek, 10 (%48) kadın bulunmaktaydı, yaş ortalamaları 53 ± 8 yılı.

Olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. KAH grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Sigara kullanımı, VKİ, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$ ve $p = 0,006$). HDL-K düzeyleri KAH grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$), trigliserid değerleri ve açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümleri ise KAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p = 0,003$ ve $p < 0,001$).

Tablo 3: Olguların klinik ve demografik özellikleri

	KAH grubu (n=58)	Kontrol grubu (n=21)	p değeri
Erkek/Kadın	44/14	11/10	0,84
Yaş (yıl)	63 ± 8	53 ± 8	$< 0,001$
Sigara, n	28 (%48,3)	7 (%33,3)	0,355
HT, n	50 (%86,2)	-	-

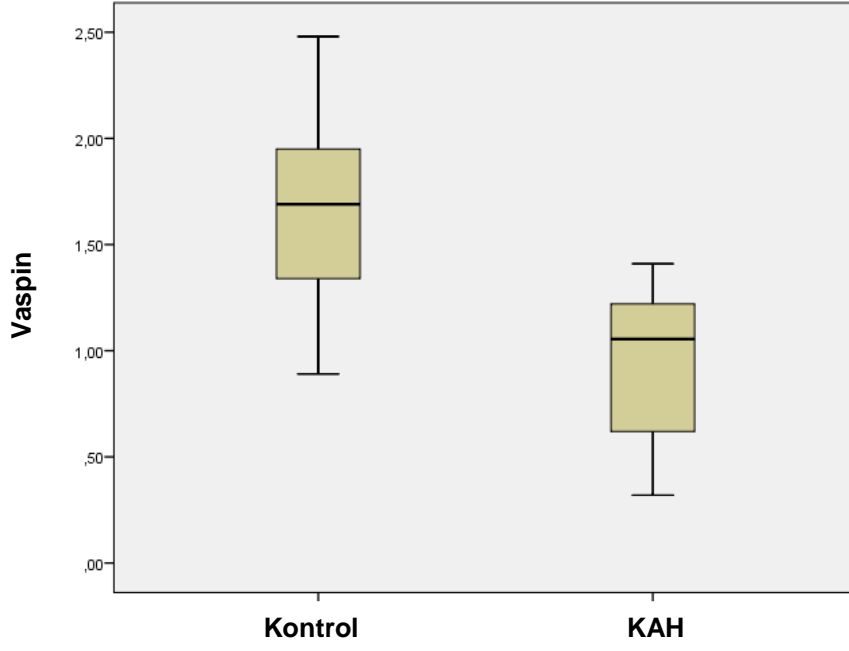
n: Olgu sayısı; *HT*: Hipertansiyon

Tablo 3: Olguların klinik ve demografik özellikleri (devamı)

	KAH grubu (n=58)	Kontrol grubu (n=21)	p değeri
DM, n	25 (%43,1)	-	-
HL, n	32 (%58,6)	-	-
Statin kullanımı, n	30 (%51,7)	-	-
SKB (mm/Hg)	137 ± 8	127 ± 8	<0,001
DKB (mm/Hg)	83 ± 6	79 ± 4	0,006
T Kol. (mg/dl)	189 ± 40	181 ± 22	0,384
LDL-K (mg/dl)	121 ± 33	115 ± 16	0,442
HDL-K (mg/dl)	37 ± 7	45 ± 9	<0,001
TG (mg/dl)	151 ± 69	102 ± 50	0,003
AKŞ (mg/dl)	119 ± 43	91 ± 11	<0,001
Gensini skoru	29 (2-88)	-	-

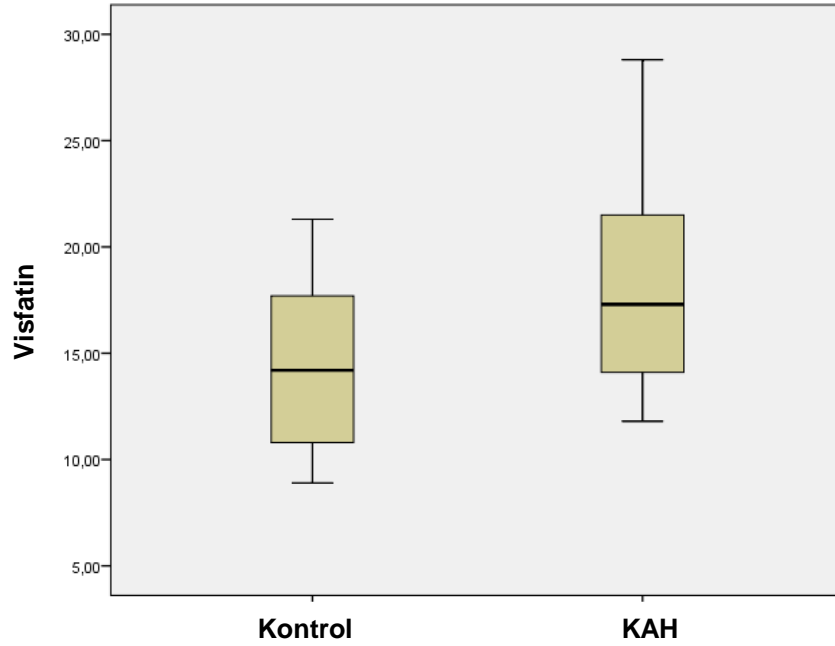
n: Olgu sayısı; **DM:** Diyabetes Mellitus; **HL:** Hiperlipidemi; **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı; **TKol.:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **AKŞ:** Açlık kan şekeri

Serum vaspin değerleri KAH grubunda (medyan 1,05 ng/ml; 0,32-1,41 ng/ml) kontrol grubuna (medyan 1,69 ng/ml; 0,89-2,48 ng/ml) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4).



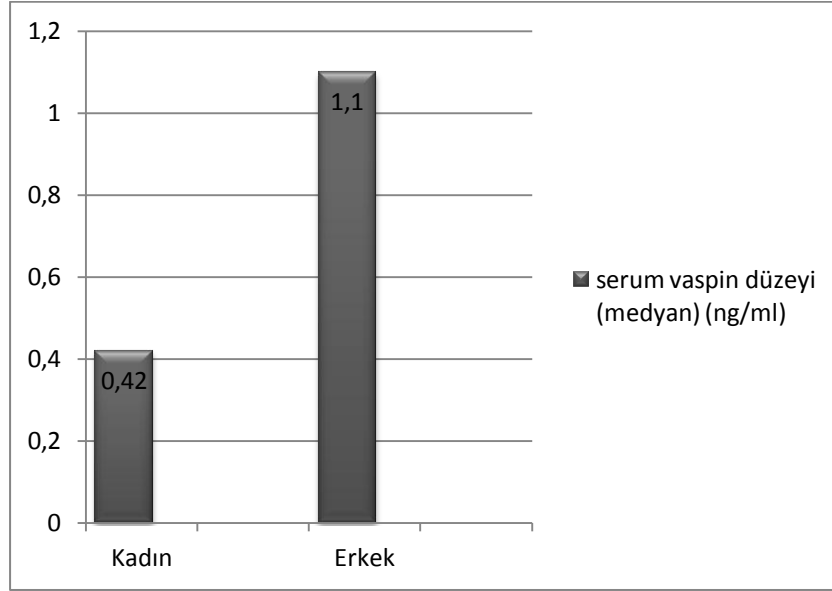
Şekil-4: Serum vaspin düzeylerinin kontrol ve KAH gruplarına göre dağılımı

Serum visfatin değerleri ise KAH grubunda (medyan 17,3 ng/ml; 11,8-28,8 ng/ml) kontrol grubuna (medyan 14,2 ng/ml; 8,9-21,3 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,007$) (Şekil 5).



Şekil-5: Serum visfatin düzeylerinin kontrol ve KAH gruplarına göre dağılımı

Cinsiyetlere göre vaspin değerleri karşılaştırıldığında kadınlarda erkeklere göre istatiksel açıdan anlamlı olarak vaspin düzeyleri daha düşük bulundu ($p=0,045$) (şekil 6).



şekil-6: Cinsiyet ve serum vaspin düzeyi ilişkisi.

Sigara kullanımı açısından vaspin düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,248$). Diabetes mellitus, hiperlipidemi ve statin kullanımı açısından vaspin düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken ($p=0,285$, $p=0,118$, $p=0,776$) hipertansiyon varlığında vaspin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlendi ($p<0,001$) (Tablo 4).

Cinsiyetlere göre visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (erkek: medyan 16,8 ng/ml; kadın: medyan 15,3 ng/ml, $p=0.19$).

Sigara kullanımı ($p=0,462$), hipertansiyon ($p=0,250$), diabetes mellitus ($p=0,677$), hiperlipidemi ($p=0,586$) ve statin kullanımı ($p=0,592$) açısından visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 5).

Tablo 4: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının vaspin düzeyleri ile ilişkisi

		Vaspin düzeyi (medyan) (ng/ml)	p değeri
Sigara	Var	1,10	0,248
	Yok	1,19	
HT	Var	1,05	<0,001
	Yok	1,45	
DM	Var	1,18	0,285
	Yok	1,16	
HL	Var	1,11	0,118
	Yok	1,18	
Statin kullanımı	Var	1,18	0,776
	Yok	1,14	

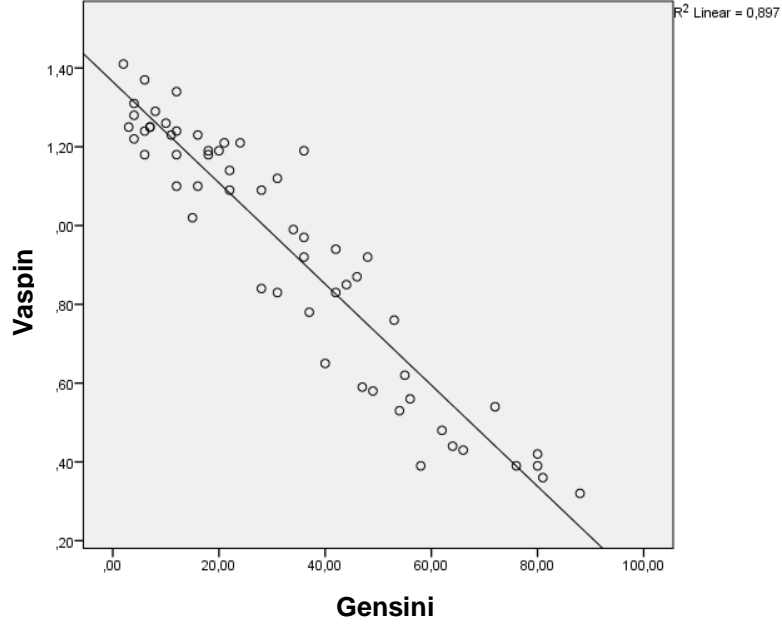
HT: Hipertansiyon; **DM:** Diyabetes Mellitus; **HL:** Hiperlipidemi

Tablo 5: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının visfatin düzeyleri ile ilişkisi

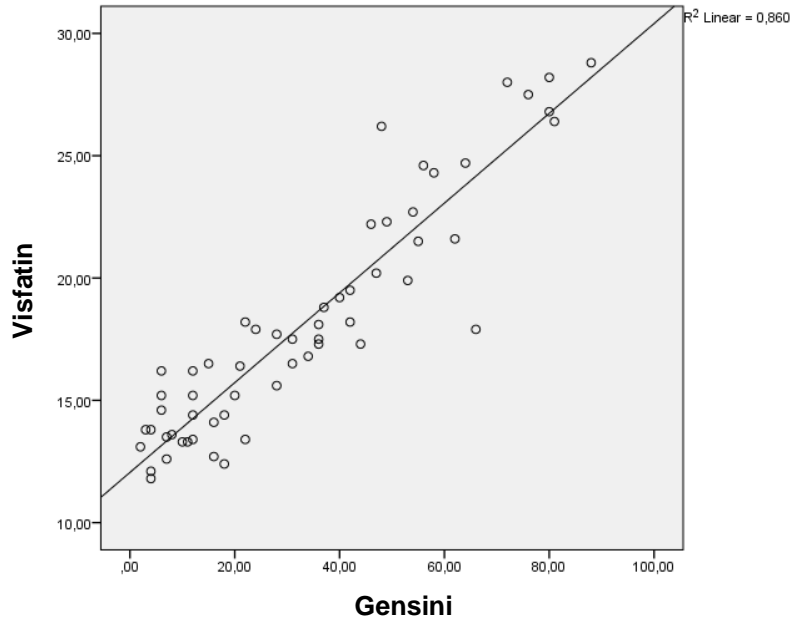
		Visfatin düzeyi (medyan) (ng/ml)	p değeri
Sigara	Var	17,5	0,462
	Yok	16	
HT	Var	16,6	0,250
	Yok	16,2	
DM	Var	16,5	0,677
	Yok	16,5	
HL	Var	16,4	0,586
	Yok	16,6	
Statin kullanımı	Var	15,9	0,592
	Yok	17,5	

HT: Hipertansiyon; **DM:** Diyabetes Mellitus; **HL:** Hiperlipidemi

KAH grubundaki olguların Gensini skorları ile vaspin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Vaspin ile Gensini skoru arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=-0,938$, $p<0,001$). Visfatin ile Gensini skoru arasında ise pozitif korelasyon saptandı ($r=0,910$, $p<0,001$) (Şekil 7-8).



Şekil-7: Serum vaspin ve gensini skoru ilişkisi



Şekil-8: Serum visfatin ve gensini skoru ilişkisi

Vaspin ve visfatinin bağımlı değişken olarak alındığı çoklu doğrusal regresyon analizinde vaspini etkileyen değişkenlerden VKİ ($p<0,001$) ve visfatin ($p<0,001$); visfatini etkileyen değişkenlerden ise vaspin ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur (Tablo 6-7).

Tablo 6: Vaspin ve diğer değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi

Vaspin			
	β	%95 CI	p değeri
Visfatin	-0,719	-0,085-(-0,060)	<0,001
Yaş	-0,060	-0,010-0,004	0,385
VKİ	0,279	0,017-0,058	<0,001
SKB	-0,089	-0,014-0,005	0,341
DKB	0,042	-0,011-0,018	0,639
T Kol.	0,020	-0,009-0,009	0,954
LDL	-0,043	-0,010-0,008	0,876
HDL	0,103	-0,007-0,018	0,371
TG	-0,187	-0,004-0,001	0,238
AKŞ	-0,028	-0,002,-0001	0,656

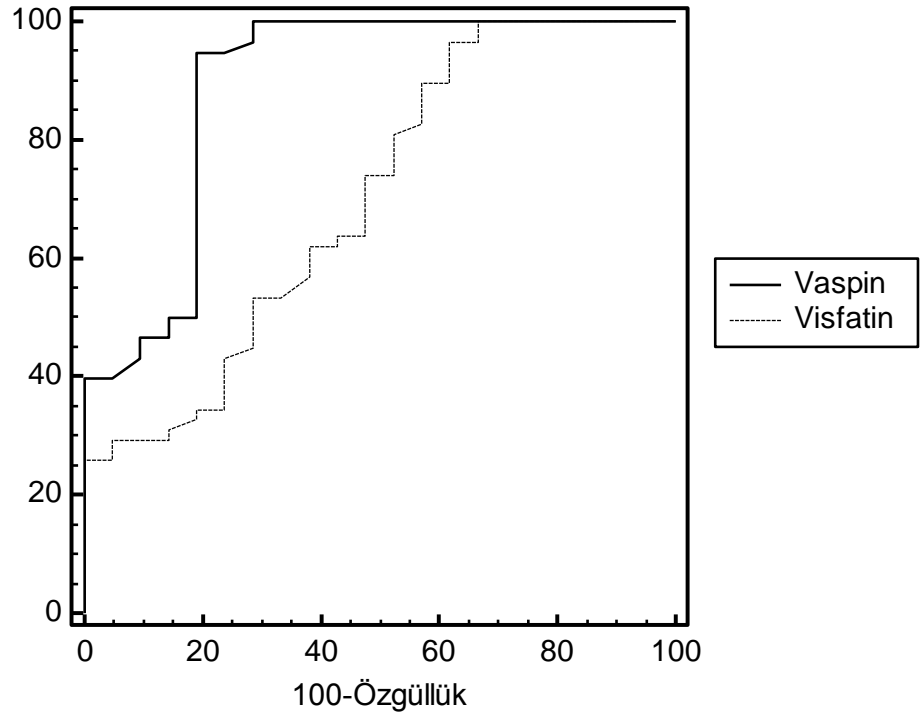
VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı; **TKol.:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **AKŞ:** Açlık kan şekeri

Tablo 7: Visfatin ve diğer değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi

Visfatin			
	β	%95 CI	p değeri
Vaspin	-0,921	-10,7-(-7,54)	<0,001
Yaş	-0,050	-0,105-0,055	0,528
VKİ	0,165	-0,023,0,462	0,075
SKB	-0,073	-0,145-0,070	0,488
DKB	-0,023	-0,178-0,140	0,817
T Kol.	-0,077	-0,093-0,113	0,846
LDL	-0,029	-0,105-0,096	0,925
HDL	-0,015	-0,148-0,133	0,911
TG	-0,154	-0,036-0,014	0,392
AKŞ	-0,036	-0,021-0,013	0,615

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı; **TKol.:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **AKŞ:** Açlık kan şekeri

Koroner arter hastalığını belirlemede vaspin ve visfatinin rolü, yapılan ROC analizi ile belirlendi. Vaspin için eğri altında kalan alan (AUC) 0,701 ($p<0,001$), visfatin için ise AUC 0,890 ($p<0,001$) idi ve her ikisi de istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı (Şekil 9). Vaspin 1,31 ng/ml altında %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngörmekteydi. Visfatin ise 12,3 ng/ml üstünde % 96,5 duyarlılık ve % 38,1 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngörmekteydi.



Şekil-9: Koroner arter hastalığını belirlemede vaspin ve visfatin için ROC analizi eğrileri

TARTIŞMA ve SONUÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. KAH için ileri yaş, erkek cinsiyeti, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlidemi gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar bu risk faktörlerinden değiştirilebilir olanlar kontrol altına alınca koroner aterosklerozun ilerlemesinin geciktirilebileceği ve hatta geri döndürülebileceğini vurgulamaktadır (67,79,87). Fakat bu risk faktörleri olguların yalnızca bir kısmını açıklayabilmektedir. Bu nedenle yeni risk faktörleri ve koroner arter hastalığını belirlemede erken tanı yöntemleri araştırılmaktadır.

Vaspin ve visfatin yeni tanımlanmış adipokinlerdir. Son zamanlarda her iki adipokinin de endokrin ve lokal etkilerle aterosklerotik süreçte rol aldıkları düşünülmektedir. Çalışmamızda vaspin ve visfatinin KAH ile ilişkisini inceledik.

Vaspinin aterosklerotik süreçle ilişkilendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan bir tanesi Aust ve ark.'nın karotis stenozlu hastalarda serum vaspin düzeylerini incelediği çalışmadır. Bu çalışmada ateroskleroz ciddiyetini gösteren parametrelerle (anjiyografik olarak maksimum tıkanıklık yüzdesi) serum vaspin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamış fakat son altı ay içinde serebrovasküler olay geçirenlerde düşük serum vaspin seviyeleri izlenmiştir (11). Kadoglou ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hasta grubunda serum vaspin değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (136). Aynı çalışmada vaspinin KAH'ın şiddetini gösteren Gensini skoru ile negatif korelasyon içinde olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da KAH grubunda vaspin değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Gensini skoru ile belirlediğimiz KAH'ın şiddeti ile vaspin düzeyleri arasında benzer şekilde negatif korelasyon mevcut idi.

Youn ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada obezite ve Tip 2 diyabette serum vaspin düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada diyabet ile serum vaspin

değerleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmazken, VKİ değerleri ile vaspin arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (123). Çalışmamızda benzer olarak VKİ değerleri ile vaspin arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin vaspin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde sadece hipertansiyon varlığında anlamlı ilişki saptanarak bu grupta daha düşük vaspin düzeyleri gözlemlendi.

Diğer çalışmalardan farklı olarak vaspinin, KAH'ın bir belirteci olarak uygunluğunu inceledik. Yapılan ROC analizi ile vaspinin KAH'ı %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile öngördüğünü belirledik. Bu nedenle vaspinin koroner arter hastalığı için bir tanı aracı olarak da kullanılabileceğini ifade edebiliriz.

Önceleri sadece glukoz metabolizması ve insulin direnciyle ilişkili bir adipokin olduğu düşünülen visfatinin (13,14), yakın zamanda yapılan çalışmalarla ateroskleroz ve koroner arter hastalığındaki rolü daha iyi anlaşılmıştır.

2007'de Dahl ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma literatürde visfatini ateroskleroz ile ilişkilendiren ilk çalışmadır. Bu çalışmada akut miyokard enfarktüsülü hastalarda monosit ve nötrofillerde visfatin ekspresyonunun arttığı izlenmiş ve bu hastalarda enfarktüse neden olan rüptüre koroner plaklarda immunhistokimyasal boyama ile bol miktarda visfatin görülmüştür (15). Yine STEMI hastalarında Lu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise enfarktüsün 24. saatinde visfatin değerlerinin zirve düzeye ulaştığı, 1. hafta sonunda ise kontrol grubundaki değerlere gerilediği gözlenmiştir (137). Asemptomatik koroner arter hastalarında yapılan Kozani çalışmasında kontrol grubuna göre visfatin değerleri yüksek gözlenmiş, Gensini skoru ile derecelendirilen koroner arter hastalığı şiddeti ile visfatin düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (136). Bizim çalışmamızda visfatin düzeyleri hem koroner arter hastalığı hem de koroner arter hastalığı şiddeti ile ilişkili bulunarak visfatin düzeylerinin hastaların Gensini skoru ile pozitif korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarla benzer olarak visfatinle yaş, cinsiyet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Visfatinin koroner arter hastalığını öngörmedeki gücü yapılan ROC analizi ile incelendi. Visfatinin KAH'ı öngörmede %96,5 gibi yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu fakat %38,1 özgüllük ile sağlıklı grubu ayırmada vaspin kadar etkili olmadığı gözlemlendi. Bu açıdan her ne kadar visfatinin koroner arter hastalığı ve aterosklerozla kuvvetli ilişkisi olsa da diğer faktörlerden de etkilendiği ve bir tanı aracı olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmüştür.

Lipid düşürücü ilaçların adipokinler üzerine nasıl bir etki yaptığı net olarak bilinmemektedir. Kadoglou ve ark.'larının atorvastatinin vaspin üzerine etkisini araştıran çalışmada atorvastatin kullanımının vaspin düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (138) fakat literatürde bu hipotezi destekleyen başka çalışmaya rastlanmamaktadır. Her ne kadar çalışmamızda statin kullanımı ile vaspin ve visfatin arasında anlamlı ilişki saptanmamış olsa da çalışmanın kesitsel yapısı nedeni ile bu durum üzerine çıkarım yapmamız güçtür.

Normal koroner arterlere sahip olmanın, Sendrom X gibi aterosklerotik hasarın mikrovasküler düzeyde olduğu hastalıkları dışlayamayacağını düşündük. Bu nedenle çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunu diğer çalışmalardan farklı olarak koroner anjiyografi veya çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile normal koroner arterlere sahip olduğu kanıtlanan olgulardan değil, efor stres testi ile iskemi saptanmayan olgulardan oluşturduk.

KAH ve kardiyovasküler risk faktörleri yaşla birlikte arttığından, sağlıklı kontrol grubunu hasta grubu ile benzer yaş grubundan seçmekte zorlandık. KAH grubunda genel popülasyonla da uyumlu olarak kadın hasta sayısı daha azdı. Bu nedenle vaspin ve visfatinin cinsiyet ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Hasta grubundaki kardiyovasküler risk faktörleri ve tedavi rejimleri oldukça heterojendi. Vaspin ve visfatinle bu risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasında bu heterojenitenin rol oynadığını düşünülebilir.

Sonuç olarak koroner arter hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük serum vaspin düzeyleri, yüksek visfatin düzeyleri saptanmış ve bu durumun KAH ciddiyeti ile kuvvetli ilişkisi olduğu gözlenmiştir. KAH belirteci

olarak her iki adipokinin de yüksek duyarlılığa sahip olduğu fakat vaspinin özgüllük anlamında visfatinden daha başarılı olduğu görölmüştür. Sonuçların topluma genellenebilmesi için geniş populusyona sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
2. Onat A, Dursunoglu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int J Cardiol* 1997; 61: 69-77.
3. Razum O. Is mortality from ischaemic heart disease in Turkey among the highest in Europe? *Atherosclerosis* 2001; 158: 499-500.
4. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu E, et al. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J.Lipid Res* 2000; 41: 1290-301.
5. Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN. Exercise and obesity. *Prim Care* 2009; 36: 379–93.
6. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-9.
7. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3765-73.
8. Kratchmarova DE, Kalume B, Blagoev PE, et al. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 213-22.
9. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
10. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10610–5.
11. Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspın serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204(1): 262-6.
12. Gülçelik N.E, Karakaya J, Gedik A, et al. Serum vaspın levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 65–70.
13. A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21: 426–30.
14. Beltowski, J. “Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?”, *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-9.
15. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972–80.

16. Kadoglou NPE, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2010; 118: 75–80.
17. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF & Serruys PW, ed. *The Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Pub. 2006. 391-424.
18. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. 1319-53.
19. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic Coronary Arter Disease. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. 1353-1418.
20. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. 1207-32
21. Wu A.H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin. Chem.* 1999; 45: 1104-21
22. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83: 356-62
23. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-19
24. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF çalışması verileri. Ed. A.Onat, Ohan Matbaacılık, İstanbul. 2000: 16-23.
25. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-209.
26. Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 1999; 9: 86-91.
27. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89: 2462-78.
28. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355-74.

29. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. 1-10
30. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001.
31. Palinski W, Ord VA, Plump AS, et al. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 605–16.
32. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol*. 1999; 90: 153–6.
33. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science*. 1996; 272: 6858.
34. Rayment NB, Moss E, Faulkner L, et al. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 1123–30.
35. Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:619-22.
36. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998; 139: 205-22.
37. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
38. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 33-43.
39. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2130-8.
40. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, et al. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-61.
41. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts genderspecific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 661-70
42. Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-/- knockout mice. *Circulation* 2001 10; 104: 197-202.
43. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001; 89.

44. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, et al. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 1596-601.
45. Elhage R, Jawien J, Rudling M, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 234-40.
46. Ball RY, Stowers EC, Burton JH et al. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
47. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999; 99: 1780-7.
48. Catelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-60.
49. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161–76.
50. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
51. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–93.
52. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: A report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; (98): 1279-85.
53. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963–9.
54. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 97–106.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral Risk Factor Surveillance System Report 2001. Bethesda MD: CDC.
56. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
57. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002; 360: 1903-13.
58. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
59. Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, et al. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 2002; 39; 105.

60. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002; 287: 2677.
61. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865.
62. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132.
63. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement*. *Circulation* 1997; 96: 4254.
64. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291.
65. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297.
66. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigation. *JAMA* 1999; 282: 539.
67. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753.
68. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs. Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427.
69. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders; 2005; 36: 939-59.
70. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, 2003.
71. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109-13.
72. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273: 1047-53.
73. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-6.

74. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104: 1905-10.
75. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-13.
76. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
77. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071.
78. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495.
79. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
80. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N engl J Med* 1998; 339: 1357-9.
81. Pyorala K, DeBacker G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1994; 151: 1300-31.
82. Assmann G, Gotto AM, Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): 1114-18.
83. Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW. Plasma triglycerides in regulation on HDL cholesterol levels. *Lancet* 1978; 2: 391.
84. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evolution and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
85. Whitney EJ, Karasuski RA, Personius BE et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005; 14: 95-104.
86. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.

87. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p.1003-26.
88. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-40
89. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
90. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Edition. 2001: 1377-87.
91. Fuster V, Wayne A, O'Rourke R. *Hurt's The Heart*. Editör: Dursun AN, 10. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 1065-109
92. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
93. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-72
94. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927-38.
95. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT. et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898.
96. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 108: 1930.
97. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003; 108: 1428.
98. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557.
99. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980.
100. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middleaged men and women in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*; 109: 837.

101. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499.
102. Margaglione M, Capucci G, Colaizzo D, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population. Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998; 80: 805.
103. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481.
104. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease. Prospective Study and meta-analysis. *Circulation* 1998; 103: 2323.
105. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: Meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651–8.
106. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocystein and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31-62.
107. Seshadri N, Robinson K. Homocystein, B vitamins, and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 215-37.
108. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. ed. *The metabolic basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1279-1327.
109. Mudd SH, Levy HL. Plasma homocyst(e)ine or homocysteine? *N Engl J Med* 1995; 333: 325
110. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocystein and cardiovascular disease. Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 99: 178.
111. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015.
112. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98: 2980.
113. Buechler C, Ulrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001; 97: 981.
114. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836.
115. Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995; 274: 1771-4.
116. Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, Broedl U. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741–51.

117. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-13.
118. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53: 430-4.
119. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 242-6.
120. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
121. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64-73.
122. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-6.
123. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372–7.
124. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247–51.
125. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734–41.
126. Horn R, Geldszus R, Potter E, von zur Mühlen A, Brabant G. Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 454–8.
127. Febbraio MA, Steensberg A, Starkie RL, McConell GK, Kingwell BA. Skeletal muscle interleukin-6 and tumor necrosis factor- α release in healthy subjects and patients with type 2 diabetes at rest and during exercise. *Metabolism* 2003; 52: 939–44.
128. Revollo J, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metabolism* 2007; 6: 363-75.
129. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-9.
130. Haider DG, Schindler K, Schaller G, et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578-81.
131. Filippatos TD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38: 71-2.
132. Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia* 2009; 52: 2455-63.

133. Zhong M, Tan HW, Gong HP, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 878-84.
134. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1395-1403.
135. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606–7.
136. Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 48-52.
137. Lu LF, Wang CP, Yu TH, et al. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cytokine* 2012; 57: 74–80.
138. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, et al. Impact of atorvastatin on serum vaspin levels in hypercholesterolemic patients with moderate cardiovascular risk. *Regul Pept* 2011; 170: 57-61.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Bülent Özdemir olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk ve Uzm. Dr. Saim Sağ'a;

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan Ali nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma;

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment Ege nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma;

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Emre Sarandöl ve Dr. Ebru Açıkgöz'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim, uykusuz nöbetlerde beraber sabahladığım küçüğünden büyüğüne tüm asistan arkadaşlarıma;

Hemşiresinden personeline ekip ruhunun ne demek olduğunu bilen başta tüm asistanların ablası Başhemşiremiz Ergül Tunalı olmak üzere tüm değerli Kardiyoloji çalışanlarına;

Yaşamım boyunca verdikleri sonsuz destek ve fedakârlıklarıyla beni bu noktaya getiren sevgili Annem, Babam ve Ablalarıma;

Ve her zaman desteğiyle doğru yolda, ayakta kalmamı sağlayan meslektaşım, sırdaşım, hayat arkadaşım Nagihan'a;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mehmet HAMİDİ

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Mehmet HAMİDİ

ADRES:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa

DOĞUM TARİHİ: 11 Ekim 1984

DOĞUM YERİ: Mardin

MEDENİ HALİ: Evli

e-mail: mehmethamidi@yahoo.com

YABANCI DİLİ: İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU:

1990-1993: Dumlupınar İlkokulu, Mardin

1993-1995: Noter Cevdet Altun İlkokulu, Mardin

1995-2002: Mardin Anadolu Lisesi (Okul Birincisi)

2002-2008: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (Okul Altıncısı)

Şubat 2009'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.