

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMİĞİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**KORONER ARTER HASTALARINDA PENTRAKSİN-3 DÜZEYİ VE
KORONER ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ**

**Polat NERKİZ
J.Tbp.Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakóltesi'nin
Aile Hekimliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI

Ümit AYDOĞAN

Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb.

ANKARA

2012

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na ;
“Koroner Arter Hastalarında Pentraksin-3 Düzeyi ve Koroner Ateroskleroz İle İlişkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Tbp.Kd.Alb. Bayram KOÇ

Asil Üye (Tez Danışmanı): Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Ümit AYDOĞAN

Asil Üye : Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Bnb. Oktay SARI

Yedek Üye : Doç.Dr. Altuğ KUT

ONAY:

J.Tbp.Yzb. Polat NERKİZ'in 25.06.2012 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof.Hv.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Ümit AYDOĞAN'a ve her zaman her konuda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocamız Prof.Tbp.Kd.Alb. Bayram KOÇ'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bulunduğum kliniklerden Çocuk Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Okan ÖZCAN olmak üzere tüm personeline, Göğüs Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Hayati BİLGİÇ olmak üzere tüm personeline, İç Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğg. Fikret ARPACI olmak üzere tüm personeline, Genel Cerrahi Kliniğinde başta Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Yusuf PEKER olmak üzere tüm personeline, Kadın Hst. ve Doğum Kliniği'nde başta Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Ali ERGÜN olmak üzere tüm personeline, Kardiyoloji AD Kliniğinde başta Prof.Tbp.Kd.Alb. Hürkan KURŞAKLIOĞLU olmak üzere tüm personeline ve Psikiyatri Kliniği'nde başta Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. K. Nahit ÖZMENLER olmak üzere yine tüm personeline içten davranışları ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana desteklerini esirgemeyen Doç.J.Tbp.Alb. Cem BARÇIN, Doç.Tbp.Bnb.Tuncer ÇAYCI, Yrd.Doç..Tbp.Kd.Bnb. Aydoğan AYDOĞDU'ya, çalışmalarımın her aşamasında bana destek olan Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Bnb. Oktay SARI, Uzm.Tbp.Bnb. Yusuf Çetin DOĞANER, Uzm.Hv.Tbp.Yzb. Halil AKBULUT ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı'ndaki tüm doktor arkadaşlarıma, sevgili desinatörümüz Funda TAŞKESEN'e teşekkür ederim.

Aramızdan ayrılmış olsa da varlığını hep hissettiğim rahmetli anneme, her zaman maddi manevi desteği ile yanımda olan babam ve kardeşime, hayatımın her aşamasını kolaylaştıran, sabırla desteğini esirgemeyen sevgili eşim Nesime Hande NERKİZ'e, hayatımıza anlam ve değer katan ikiz oğullarım Erdem ve Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Polat NERKİZ

J.Tbp.Kd.Yzb.

Ankara, Haziran 2012

ÖZET

J.Tbp.Yzb. Polat NERKİZ, “**Koroner Arter Hastalarında Pentraksin-3 Düzeyi ve Koroner Ateroskleroz İle İlişkisi**” GATA Askeri Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.

Giriş ve Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH), kalbin beslenmesini ve pompa fonksiyonunu yerine getirmesi için gerekli olan kanı sağlayan koroner arterlerin bu işlevlerini kaybetmesi sonucu oluşan iskemik kaynaklı ortaya çıkan hastalıktır. Damar inflamasyonuna yanıt olarak üretilen endojen bir belirteç olan pentraksin-3’ün KAH varlığını, ciddiyetini ve ileriye dönük kardiyovasküler olayları saptamada faydalı olacağı belirtilmektedir. Araştırmamızın amacı normal glisemi düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda; anjiyografi sonuçlarına göre KAH varlığı, ciddiyeti, tutulan damar sayısı ile pentraksin-3 düzeylerini belirlemek; bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız GATA Kardiyoloji AD.’da Temmuz 2011 – Haziran 2012 tarihleri arasında KAH şüphesi ile elektif şartlarda koroner anjiyografi işlemi geçiren 95 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar anjiyografi sonuçlarına göre KAH yönünden sağlam olanlar, <%50 koroner tutulum olanlar ve ≥%50 koroner tutulum olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Üç grup hastada pentraksin-3 değerleri; KAH varlığı, şiddeti ve tutulan damar sayısı açısından incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 52.68 ± 9.40 idi. Çalışmaya katılan hastaların %81.05’i (n=77) erkek, %18.95’i (n=18) kadındı. Hastalar KAH varlığına göre pentraksin-3 düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde; pentraksin-3 değerleri KAH (-) olan grupta 109.83 ± 49.06 ; KAH (+) olan grupta 146.48 ± 48.52 idi. Gruplar arasında pentraksin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.002). Hastalar KAH şiddeti yönünden üç gruba ayrıldığında pentraksin-3 düzeyleri ortalaması; %50 ve üzeri darlığı olan grupta 165.66 ± 49.10 ; %50’den az darlığı olan grupta

127.83±40.51; KAH açısından sağlam olan grupta 109.83±49.06 olarak saptandı. Üç grup arasında pentraksin-3 düzeyleri ortalamaları açısından istatistiksel anlamda fark saptandı ($p < 0,001$). Hastaların aterosklerotik tutulum gösteren damar sayısına göre pentraksin-3 ortalama değerleri; koroner tutulum olmayan grupta 110.40±48.11; tek damar tutulumunda 132.35±32.96; iki damar tutulumunda 142.57±55.88; üç damar tutulumunda 156.07±50.53; dört damar tutulumunda 160.50±30.41 olarak saptandı. Gruplar tutulum gösteren damar sayısı açısından ortalama pentraksin-3 değerleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptandı ($p=0.018$).

Sonuç: Serum pentraksin-3 seviyeleri KAH'nın varlığını, şiddetini ve tutulan damar sayısını öngörmeye erken bir belirteç olabilir. Koroner anjiyografi uygulaması, KAH'nı saptamada altın standart yöntem olmakla birlikte, oldukça invaziv bir yöntemdir. Bu uygulamayı kabul etmeyen hastalarda veya imkanı olmayan merkezlerde pentraksin-3 değerleri KAH yükünü belirlemede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, koroner anjiyografi, pentraksin-3

SUMMARY

MD. Captain Polat NERKİZ “Pentraxin-3 Level In Patients With Coronary Artery Disease And Relationship With Coronary Atherosclerosis” Gulhane Military Medical Academy, Medical Faculty Department of Family Medicine, Dissertation-Specialization in Medicine, Ankara, 2012.

Introduction: Coronary Artery Disease (CAD) is an ischemic originated disease occurred with dysfunction of coronary arteries which supply necessary blood for heart's pump function and nutrition. It's indicated that pentraxin-3, used as an endogenic marker for inflammation of vessels, could be useful for determining the presence and severity of CAD and prospective cardiovascular events. Aim of our study is to ascertain presence and severity of CAD, involvement number of coronary artery, pentraxin-3 levels and to investigate whether there is a significant relationship between these parameters.

Materials and Methods: 95 patients with suspicious of CAD underwent elective coronary angiography in GMMA Department of Cardiology between 2011 July - 2012 June were enrolled to our study. According to the results of angiographies, patients were divided into 3 groups as healthy, < 50% involvement in coronaries and $\geq$ 50% involvement in coronaries. In 3 group patients, pentraxin-3 values were examined in terms of presence and severity of CAD and number of involved vessels.

Results: Mean age of patients was 52.68 ± 9.40 . Patients in study were 81.05% (n=77) male, 18.95% (n=18) female. When patients were evaluated in terms of pentraxin-3 levels based on the CAD presence; pentraxin-3 levels were 109.83 ± 49.06 in CAD (-) group, 146.48 ± 48.52 in CAD (+) group. There were statistically significant difference between groups in terms of pentraxin-3 levels ($p=0.002$). When patients were separated into 3 groups in terms of CAD severity, mean pentraxin-3 levels were 165.66 ± 49.10 in $\geq 50\%$ involved group, 127.83 ± 40.51 in $< 50\%$ involved group and 109.83 ± 49.06 in healthy

group. Statistically significant difference was determined in terms of mean pentraxin-3 levels between 3 groups ($p<0.001$). According to number of vessels showing atherosclerotic involvement in patients, mean pentraxin-3 values was 110.40 ± 48.11 in the group without coronary involvement, 132.35 ± 32.96 in single-vessel involvement, 142.57 ± 55.88 in 2-vessel involvement, 156.07 ± 50.53 in 3-vessel involvement, 160.50 ± 30.41 in 4-vessel involvement. When groups are compared in terms of mean pentraxin-3 levels based on number of involved vessel, statistically significant difference was determined ($p=0.018$).

Conclusion: Serum pentraxin-3 levels may be an early marker for predicting the presence, severity of CAD, and number of involved vessel. Although coronary angiography is a gold standart method to detect CAD, it's a rather invasive method. Pentraxin-3 values may be useful to determine the burden of CAD in patients who do not accept this intervention and in centers without this possibility.

Key Words: Coronary artery disease, coronary angiography, pentraxin-3.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	X
TABLolar	XI
GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH).....	3
2.2. KAH Epidemiyolojisi	3
2.3. KAH Klinik Şekilleri	5
2.4. Koroner Damarların Histolojisi	5
2.5. Normal Endotel Fonksiyonu	5
2.6. Endotelin Düzenleyici Fonksiyonları	6
2.7. Ateroskleroz Patofizyolojisi	8
2.8. KAH İçin Risk Faktörleri	12
2.9. Diabetes Mellitus (DM).....	15
2.10. DM Patofizyolojisi.....	15
2.11. ADA 2012 DM Tanı Kriterleri.....	16
2.12. DM İçin Risk Faktörleri	17
2.13. ADA'ya Göre Asemptomatik Bireylerde OGTT Endikasyonları	18
2.14. DM ve KAH ilişkisi.....	18
2.15. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	19
2.16. KBY ve KAH ilişkisi	21
2.17. Pentraksin-3.....	21
2.18. PTX-3 Geni ve Proteini	22

2.19. Ürün ve Ligandlar.....	23
2.20. Vasküler Patolojide Pentraksin-3	25
2.21. Pentraksin-3 ve Diğer Klinik Durumlardaki Önemi	26
GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Grubu Seçimi ve Değerlendirme	27
3.2. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları	27
3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Koşulları	27
3.4. Laboratuvar Parametrelerinin İncelenmesi.....	29
3.5. Pentraksin-3 Ölçüm Yöntemi	31
3.6. Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu	31
3.7. Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	32
3.8. İstatistiksel Analiz.....	33
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA	49
SONUÇ	55
KAYNAKLAR	57

EKLER

EK-A: Gönüllüleri Bilgilendirme ve Onam Formu

EK-B: Hasta Değerlendirme Formu

KISALTMALAR

AD	: Anabilim Dalı
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ark.	: Arkadaşları
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
DM	: Diabetes Mellitus
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GTB	: Glukoz Tolerans Bozukluğu
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDH	: Kalp Damar Hastalığı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
Mi	: Miyokard İnfarktüsü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PTX-3	: Pentraxin-3
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
vb.	: Ve benzeri
VKi	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 1	TEKHARF çalışmasında ölüm sebebi dağılımı	5
Şekil 2	Damar duvarının katmanları	6
Şekil 3	Normal endotel fonksiyonunda fizyopatolojik denge	8
Şekil 4	Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi	8
Şekil 5	Aterosklerozun oluşum mekanizması	10
Şekil 6	Aterokleroz oluşum şeması	11
Şekil 7	İnsan (h) kısa ve uzun pentraksinler	22
Şekil 8	Hastalara koroner anjiyografi uygulama nedenleri	34
Şekil 9	KAH varlığı açısından PTX-3 düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması	44
Şekil 10	KAH şiddet derecesine göre PTX-3 düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması	45
Şekil 11	Koroner tutulum gösteren damar sayısına göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırması	46
Şekil 12	Ciddi aterosklerotik tutulum (≥ 50) gösteren toplam damar sayısına göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırması	47
Şekil 13	PTX-3 için sensitivite ve spesifite grafiği ve ROC eğrisi	48

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
Tablo 1	Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	14
Tablo 2	ADA'ya göre 2012 DM tanı kriterleri	17
Tablo 3	National Kidney Foundation Kidney Disease Qutcome Quality Initiative (K/DOQI)'e göre Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi	20
Tablo 4	Anjiyografi öncesi non-invaziv testlerin yapılma durumu ve sonuçları	35
Tablo 5	Anjiyografi geçiren hastaların KAH, Hipertansiyon, DM yönünden aile öyküsü durumları	36
Tablo 6	Koroner anjiyografi uygulanan hastaların ilaç kullanım durumları	36
Tablo 7	KAH şiddetine göre aterosklerotik darlık gösteren damar sayıları	37
Tablo 8	KAH şiddetine göre koroner arterlerin tutulum oranları	38
Tablo 9	Hastaların KAH şiddeti düzeyine göre tam kan parametreleri ortalama değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 10	Koroner anjiyografi uygulanan hastaların KAH şiddeti düzeyine göre bazı rutin biyokimya parametrelerinin ortalama değerleri	39
Tablo 11	Hastaların KAH şiddeti düzeyine göre non HDL kolesterol seviyesi ve T.kolesterol/HDL kolesterol oranı	40
Tablo 12	KAH gruplarının OGTT 0.saat ve OGTT 2.saat değerleri ve karşılaştırılması	41
Tablo 13	OGTT 0. saat glisemi düzeylerinin koroner ateroskleroz ile ilişkisi	41
Tablo 14	OGTT 2. saat glisemi düzeylerinin koroner ateroskleroz ile ilişkisi	41
Tablo 15	KAH grupları ile sigara kullanımının karşılaştırılması	43
Tablo 16	GFH düzeylerinin KAH şiddet derecesi ile karşılaştırılması	43

GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi:

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde erişkin ölümlerinde birinci sırada yer almaktadır. Bu hastalığın, gelecekte gelişmekte olan ülkelerde de ölümlerin ilk nedeni olacağı düşünülmektedir (1). KAH, ülkemiz için de önemli bir sağlık problemidir. Bu konuda ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışma olan TEKHARF çalışması verilerine göre, KAH erişkin ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (2).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KAH gelişiminde birçok risk faktörü saptanmıştır. Bunlar değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılırlar. Değiştirilemeyen nedenler içerisinde cinsiyet, yaş, ırk, aile öyküsü sayılabilirken; LDL kolesterol yüksekliği, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, sigara kullanımı, şişmanlık, sedanter yaşam gibi nedenler de değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılabilirler (3).

Koroner ateroskleroz gelişiminin tüm evrelerinde inflamasyon önemli bir rol oynar (4,5). Bu nedenle kardiyovasküler hastalık gelişimi ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiye dair pek çok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla kullanılan belirteçlerin en bilineni, bir akut faz proteini olan C-Reaktif Protein (CRP)'dir. Aterosklerotik lezyonlarda CRP birikimi tespit edilmiştir ve hem sağlıklı hem de yüksek riskli bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski ile korelasyon göstermiştir. CRP, karakteristik pentamerik bir yapıya sahip olan pentraksin protein ailesinin bir üyesidir. İnflamatuar sürece yanıt olarak karaciğerde sentezlenir ve inflamasyonun non-spesifik göstergesidir (5,6).

Önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı olan KAH ve onun başlıca sebebi olan koroner ateroskleroz gelişimini erken safhada tespit etme isteği inflamatuvar belirteçler konusundaki çalışmaların devam etmesine yol açmıştır. Bu amaçla son zamanlarda üzerinde sıkça çalışmalar yapılan bir belirteç de Pentraksin-3 (PTX-3) olmuştur. PTX-3, pentraksin ailesinin uzun pentraksinler grubunun ilk üyesidir. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve lipopolisakkarit (LPS) gibi inflamatuvar uyaranlara cevap

olarak monosit/makrofajlarda, vasküler endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde sentelenir. PTX-3 kaynağı olan bu hücreler aterosklerozda doğrudan rolü olan yapılardır. Bu nedenle ateroskleroz gelişimine daha özgü olduğu düşünülmektedir (5,6).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, PTX-3'ün stabil KAH'deki aterosklerozu değerlendirmedeki önemi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yine bu çalışmalar incelendiğinde, hasta gruplarında pre-diyabet ve DM ve yine böbrek yetmezliği tamamen dışlanarak oluşturulan hasta örneklemini saptanmamıştır. Çalışma örnekleminiz KAH şüphesi nedeniyle elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalardan, DM ve pre-diyabet olmadıkları OGTT ile doğrulandıktan sonra oluşturulmuştur.

1.2. Araştırmanın Amacı

Normal glisemi düzeylerindeki hasta grubunda; anjiyografi sonuçlarına göre KAH varlığı, ciddiyeti, tutulan damar sayısı ile pentraksin-3 düzeyleri belirlenerek, bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca aterosklerotik sürecin öngörü göstergeleri olarak kabul edilen HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, kreatinin, eGFH değerleri ile pentraksin-3 düzeylerinin KAH tanısındaki tutarlılıkları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda, herhangi bir glukoz metabolizma bozukluğunun (DM, BAG, GTB) aterosklerotik sürece etkisi dışlanarak, pentraksin-3 düzeylerinin KAH tanısında erken bir belirteç olup olamayacağını araştırmak hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Kalbin beslenmesini sağlayan koroner arterlerin, kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıma fonksiyonunu kaybetmesi sonucu oluşan iske mi kaynaklı ortaya çıkan hastalıklar koroner kalp hastalığı (KKH) adı altında toplanır. KKH kelimesine karşılık iskemik kalp hastalıkları, aterosklerotik kalp hastalıkları, aterosklerotik koroner kalp hastalıkları, koroner arter hastalıkları ifadeleri de kullanılmakla birlikte KAH patolojik bir süreçtir. KAH etyolojik olarak en sık koroner arterlerde gelişen ateroskleroza bağlı gelişmekte ve miyokard fonksiyonları bozulmadan çok önce başlamaktadır.

2.2. KAH Epidemiyolojisi

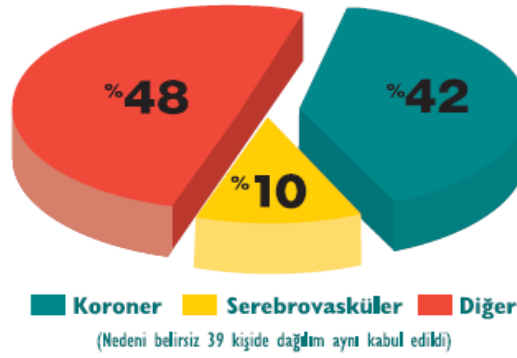
Son yıllarda kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar bakımından farkındalık seviyesinde artış olmasına ve risk faktörleri ile mücadele konusunda gelişmeler kaydedilmesine rağmen, bu hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemini sürdürmektedir. 2008 yılı ABD verilere göre yaklaşık olarak 16 milyon KAH tanısı olan hasta bulunmaktadır. Yapılan değerlendirmelerde 8 milyon civarında da miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hasta saptanmıştır. Bu gruba yılda yaklaşık 1 milyon yeni hasta katılmaktadır (7). 2006 yılı Amerikan Kalp Cemiyetinin verilerine göre KVH, ABD'de en sık rastlanan üç ölüm nedeninden biridir. 2002 yılında yaklaşık 1.4 milyon kişi bu sebeple yaşamını yitirmiştir. Bu da yaklaşık her 35 saniyede bir kişinin kaybı anlamına gelmektedir (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ise dünyada 17 milyonun üzerinde insan her yıl KVH veya inme nedeniyle ölmektedir (2). Güncel literatürlere bakıldığında dünya genelinde KVH tüm ölüm nedenleri arasında birinci sıradaki yerini korumaktadır (9).

1990 yılında başlayan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı %6.7 bulunmuştur. Cinsiyete göre düzenlenecek olursa bu değer erkeklerde %6.2 kadınlarda %7.3'tür. Ülkemizde erişkinlerde kalp hastalığı, Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek oranlarda iken,

Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde en düşük oranlarda saptanmıştır. Aynı çalışmanın devam niteliğinde olan ve 2007/2008 yılında yapılan yeni çalışmada ise KAH prevalansı; 45–54 yaş grubunda %6, 55–64 yaş grubunda %17, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 düzeyinde saptanmıştır. Söz konusu prevalanslar 1990 yılındakilere kıyasla 50 yaş üstü kesimde %80 oranında artmıştır (2).

KAH prevalansının toplumumuzda ama özellikle de kadınlarımızda beklenilenden fazla saptanılması dikkat çekicidir. Üç önemli risk faktörü (serum total ya da LDL kolesterol düzeyleri, kan basıncı yüksekliği ve obezite) kadınlarımızda erkeklerden daha yüksek düzeydedir. Bu sonuçlara dayanarak, sigara dışındaki risk faktörlerini daha fazla bulunduran Türk kadınlarında, erkeklere yakın bir oranda KAH prevalansının saptanması kısmen de olsa açıklanabilir. Ama her iki cinsiyette aterosklerozdan koruyucu 5 proteinin (apo A-I, apo A-II, apo C-III, HDL ve adiponektin) fonksiyonlarındaki önemli problem, açıklamanın esas unsurunu oluşturmaktadır (2).

TEKHARF çalışmasında 2007/2008 tarama örnekleminde 449 erkek ve kadında KKH varlığı saptanmıştır. Bu oran 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani Türkiye genelinde 1000 yetişkin başına 105 kişinin KAH'lığı olduğu anlamına gelir. Bu tespit KAH'nın halkımızda 1990 yılından bugüne yılda %6.4 hızında (200 bin kişi) arttığını göstermektedir. Bu süreçte 35 yaş ve üzerindeki nüfus yılda %3.3 hızla yükseldiğine göre, KAH nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak yılda ortalama %3 artmaktadır. TEK HARF çalışmasının 12 yıllık izleminde KKH mortalite oranları 45-74 yaş grubunda erkeklerde %8.2, kadınlarda %4.3 olarak bildirmiştir. TEK HARF çalışması kohortunun bütününde 18 yılda kaydedilen toplam 568 ölümün, belli başlı nedenlere göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. TEKHARF çalışmasında ölüm sebebi dağılımı (1990–2008, n=568).

2.3. KAH Klinik Şekilleri

Büyük çoğunluğu aterosklerotik zeminden kaynaklanan KAH'nın klinik pratikte pek çok ortaya çıkış şekli mevcuttur. Günümüzde KAH, akut koroner sendromlar (AKS) ve kronik KAH veya stabil KAH olarak iki ana başlık altında incelenir. AKS başlığı altında kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz Mİ ve ST yükselmeli Mİ bulunmaktadır. Kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ'nin patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımı benzerken, ST yükselmeli Mİ tedavi yaklaşımı farklılıklar göstermektedir.

2.4. Koroner Damarların Histolojisi

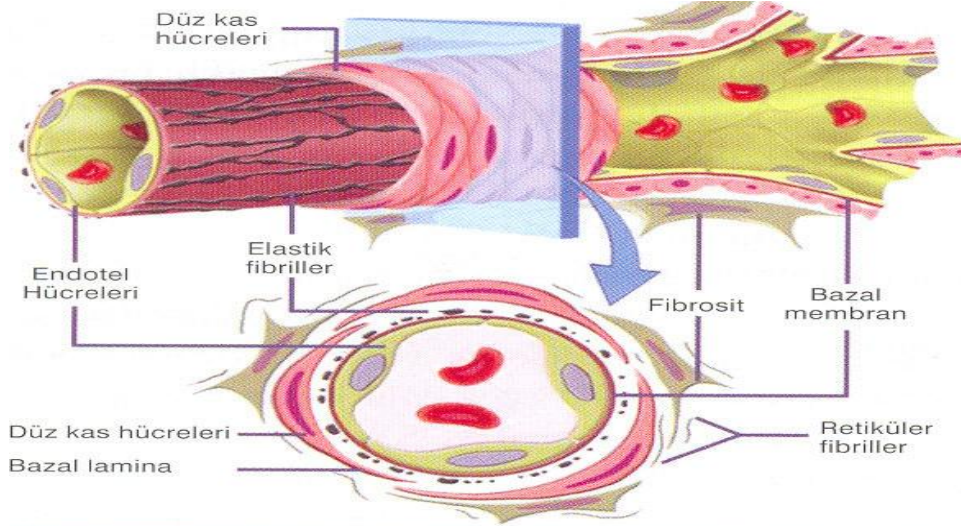
Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. Bunlardan; en iç tabaka intima olup, lümeni çevreleyen tabakadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran tarafından oluşturulur. Diğer memelilerden farklı olarak az sayıda düz kas hücresi de içermektedir. Orta tabaka media olarak isimlendirilir. Elastik lifler, kollajen ve glukozaminoglikanlardan oluşan bir matriks yapı içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. En dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısında olup, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından meydana gelir (10) (Şekil 2).

2.5. Normal Endotel Fonksiyonu

Normal damar duvarının en iç tabakasını oluşturan endotelin birçok önemli işlevi vardır. Bunlar arasında; vasküler tonus sağlanması, hücre

çoğalması, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşiminin düzenlenmesi, büyüme faktörleri ve tromboregülatör moleküllerin sentezi sayılabilir. Yapı olarak damarsal düz kas ile damar lümeni arasında uzanarak, bazal membran üzerinde yerleşen tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşur. Endotel fonksiyon bozukluğu, aterosklerotik sürecin başlangıcında meydana gelen ilk ve en önemli olaydır (11).

Koroner arter endoteli işlevleri arasında ise; fiziksel bariyer rolü, bazı vazoaaktif bileşenlerin metabolize edilmesi, damar duvarına antitrombojenik özellik kazandırma sayılabilir. Ayrıca koroner damarlarda, büyüme ve yeniden yapılanmayı etkileyen parakrin ve otokrin faktörler salgılayarak damar tonusu ve permeabilitesinde önemli görevler alır (12).



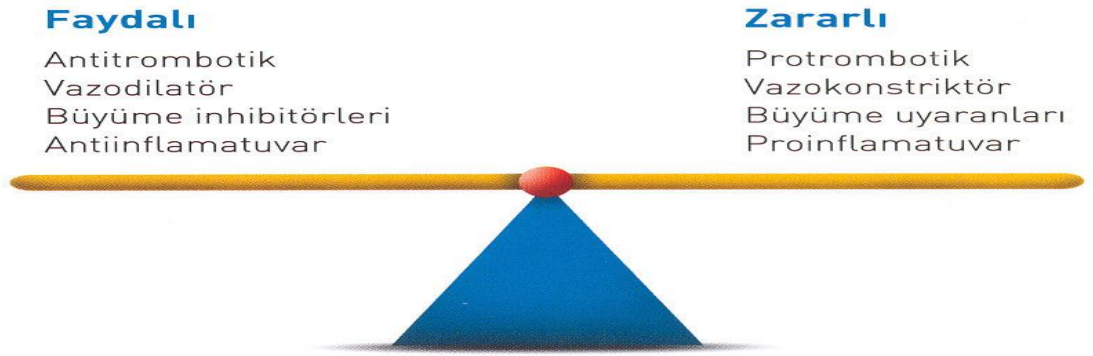
Şekil 2. Damar duvarının katmanları (Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004; 4).

2.6. Endotelin Düzenleyici Fonksiyonları

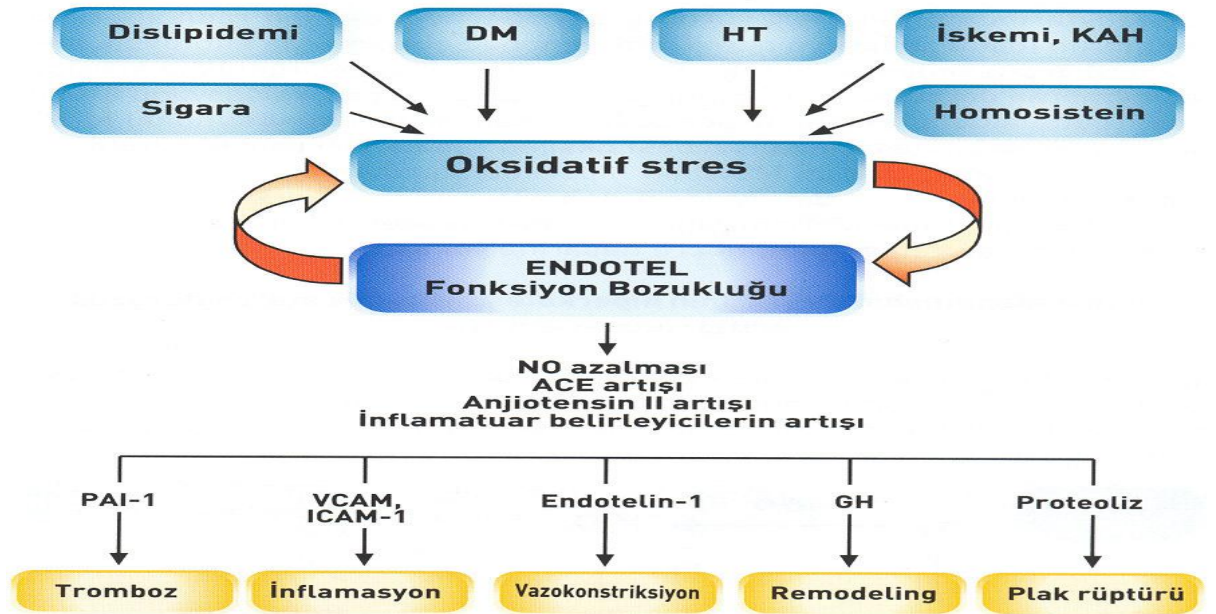
Endotel hücreleri kasılma ve gevşemede rol alan faktörleri üreterek fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar tonus değişikliklerini düzenler. Hücre proliferasyonu, inflamatuvar ve immün olayların oluşumunda görev alır. Normal endotel yapı olarak rahat kan akımı için, hücrelerin yapışmadığı bir damar yüzeyi oluşturur. Antikoagülan, antitrombotik ve fibrinolitik faktörler üretir. Endotelin zedelenmesi, bütün bu normal işlevlerini engeller. Bu işlev kaybı vazospazm, trombüs oluşumu, ateroskleroz veya damar tıkanması patolojik bulguları ile karşımıza çıkar.

Endotelin bütünlüğünde bozulma, ateroskleroz gelişiminde etkili bazı sitokinlerin uyarıları ile gerçekleşir. Vasküler tonusta denge halinde olan gevşeme ve kasılma işlevleri, endotelden salınan çeşitli maddelerle düzenlenmektedir. En önemli vazodilatatör madde nitrik oksittir (NO, EDRF). Diğerleri ise prostasiklin ve bradikinin olarak sıralanabilir. Prostrasiklin, NO ile sinerjik hareket ederek trombosit agregasyonunu önler. Bradikininin temel rolü ise trombosit agregasyonuna karşı rolü olan NO, prostasiklin, "endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör" (Endothelial derived hyperpolarizing factor, EDHF) ve diğer vazodilatatör faktörleri salgılatmaktır. Bradikinin fibrinolizde önemli görevi olan "doku plasminojen aktivatörü" (t-PA) salınımını da artırmaktadır (11).

Endotelden aynı zamanda vazokonstrüktör maddeler de salınmaktadır. Bilinen en güçlü vazokonstrüktör maddelerden olan endotelin ve anjiyotensin-II endotelden salınır. Anjiyotensin-II'nin, vazokonstrüksiyon dışında, pro-oksidan ve endotelin salınımını artırıcı etkileri de vardır. Endotelin ve anjiyotensin-II düz kas hücre proliferasyonuna yol açarak aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Aktive makrofajlar, düz kas hücreleri ve aterosklerotik plağın katmanlarının büyük kısmından endotelin salınımı gerçekleşir. Aterosklerotik plak oluşumundaki döngü bu şekilde artarak devam eder. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından oluşturulan endotel hasarı endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon dengesini bozmaktadır (Şekil 3). Böylece ateroskleroz süreci birbirine bağlı olaylar zinciri şeklinde başlar (Şekil 4). Bu süreç endotel geçirgenliği, lökosit adezyonu, trombosit agregasyonu, sitokin salınımının artması gibi olaylarla daha da patolojik hale gelmektedir. NO seviyesi ve aktivitesinde azalma ise, vazodilatasyonda bozulmaya neden olur ve bu fonksiyon kaybı aterosklerozun en erken göstergeleri arasında sayılabilir (11).



Şekil 3. Normal endotel fonksiyonunda fizyopatolojik denge (Endotel-Prof.Dr. R.Önder, s14).



Şekil 4. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi (Endotel- Prof.Dr. R.Önder, s99).

2.7. Ateroskleroz Patofizyolojisi

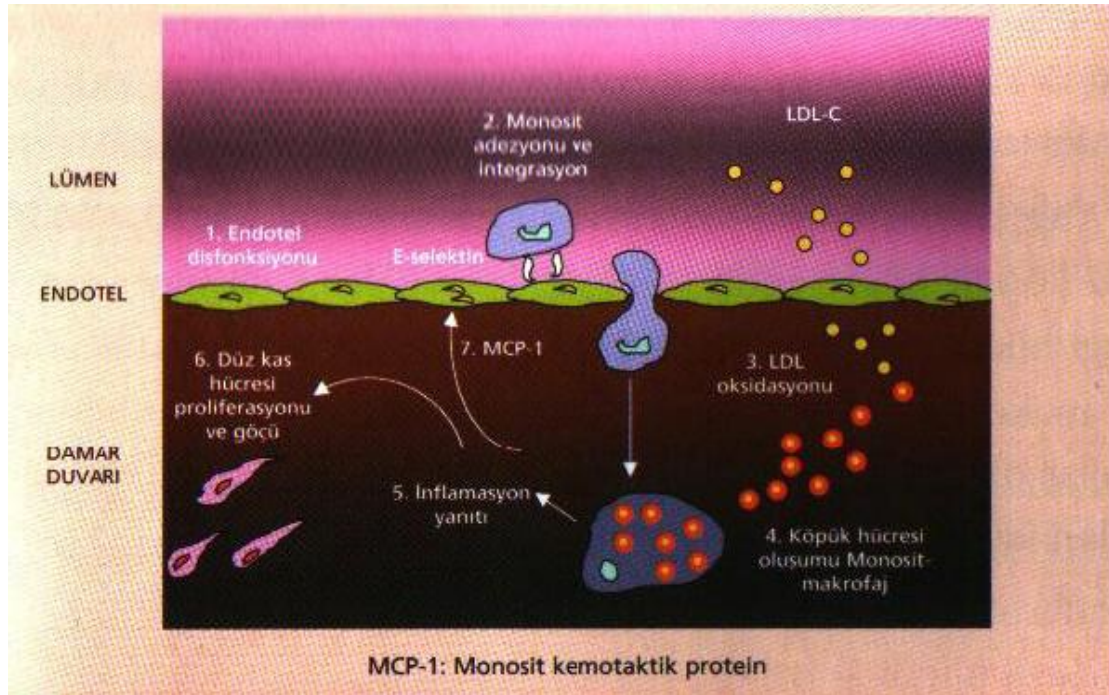
Ateromatöz plakların oluşumunda kronik inflamasyon gelişimindeki gibi bazı karmaşık hücresel olaylar rol almaktadır. Bu nedenle aterosklerotik süreçte damar duvarının yapısında bulunan endotel ve damarsal düz kas hücreleri, trombositler ve çeşitli mediatörler ile ilişkili bazı dinamik olaylar meydana gelmektedir. Günümüzde artık koroner arterde saptanan aterom plağının büyüklüğü kadar plağın dinamiklik durumunun da bilinmesi önemlidir. Aterom plakların oluşum aşamasında tetikleyici faktör olarak çeşitli

hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar; 1) Hasara yanıt hipotezi, 2) Klonal hipotez, 3) Enfeksiyon hipotezi olarak sayılabilir. Geçerliliği tartışmaları sürmekle birlikte, en çok kabul edilen hipotez hasara yanıt hipotezidir.

Hasara yanıt hipotezinde; çeşitli nedenler ile oluşan endotel hasarından sonra (en sık okside LDL partikülleri tarafından), endotel hücrelerince nitroz oksit (NO) salınımı azalır, trombosit agregasyonuna eğilim artar. Endotelin salınımı artarak, hasarlanan vasküler yerleşimde vazokonstriksiyon oluşur. Dolaşımdaki monositler vasküler tabakanın iç yüzeyinde bulunan endotel hücreleri arasına yapışır, sonrasında subendotelyal alana göç başlar. Bu bölgeye ulaşan monositler makrofaj hücrelerine dönüşür. Makrofaj hücrelerinde yer alan scavenger (çöpçü) reseptörler ile okside LDL partikülleri tanınabilir. Bu bölgede bulunan makrofajlar okside LDL kolesterol partiküllerini fagosite ederek parçalar ve kolesterol esteri halinde depolarlar. İlerleyen dönemde ise köpük hücresi haline dönüşürler. Okside LDL, monositler için kemotaktik bir uyarandır. Ayrıca makrofajların hareket yeteneğini kaybetmesine neden olur. Hareketsiz hale gelen makrofajlar zamanla intimada birikmeye başlarlar. Bu makrofajlardan Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), Interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve metalloproteinaz gibi inflamatuvar ve prokoagülan faktörler salınır. IL-1 ve TNF-alfa monosit adezyonunu artırır. Üretilen metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımda görev alır. Damar hasarı endotel dokusunda soyulma - yırtılma şeklinde ise, dolaşımdaki trombositler de hasarlı bölgeye gelerek endotele yapışırlar. Bununla birlikte düz kas hücreleri de mediadan intimaya göç ederler ve intimada çoğalma sürecine girerler. Okside LDL düz kas hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterir. Ayrıca endotelden adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) üretimini uyararak T-lenfositlerin ve monositlerin endotele yapışmasını kolaylaştırır. Bireyde hiperkolesterolemi durumu olduğu sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi kısır döngüsü sürer. Sonuç olarak damar lümeninde makroskopik yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu patolojik yapılar aterom

plaklarının öncül lezyonudur. Hiperkolesterolemi tedavi edilirse bu lezyonlarda gerileme saptanabilir.

Köpük hücrelerini çevreleyen düz kas hücrelerinin çoğalması ile yağlı çizgilenmeler zamanla olgun yağlı fibröz aterom yapısına dönüşür. Bu dönemde öncelikle hasarlı endotel bölgesine yapışan trombositlerden olmak üzere aterogenezde rol alan hücrelerden salınan Platelet-derived growth factor (PDGF), Fibroblast growth factor (FGF) gibi faktörler düz kas hücrelerinin göç ve proliferasyonunu artırır. Düz kas hücrelerinden kollajen ve elastin üretimiyle fibröz başlık oluşur. Endotel yüzeyinde proteazlar tarafından yıkım olurken, düz kas hücrelerince kollajen ve elastin üretimi sürer. İç kısımda yağlı çekirdek yapısı bulunduran fibröz aterom, fibroz başlığın oluşumu ile olgun hale gelir. Fibroateromdaki fibröz başlığın kalınlık oranı arttıkça durağanlığı, incelik oranı arttıkça ise yırtılarak komplikasyona neden olma riski artmaktadır (13) (Şekil 5,6).

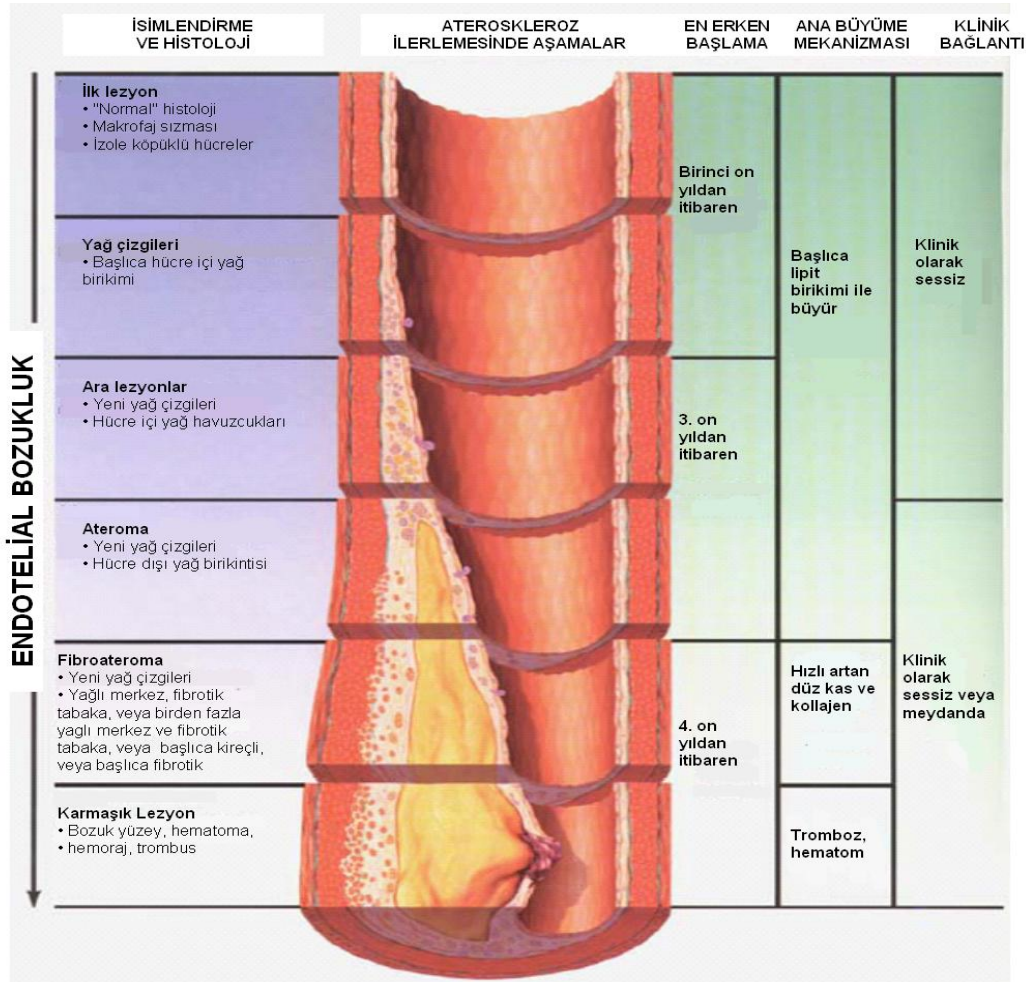


Şekil 5: Aterosklerozun oluşum mekanizması.

Klonal hipotezde temel fizyopatolojik mekanizma düz kas hücrelerinde kronik neoplastik süreç ile ilişkilendirilir. Ancak son dönemde

hasara yanıt hipotezini destekleyen yayınlar çıktıkça geri planda kalmıştır (14).

Enfeksiyon hipotezi son yıllarda aterom plaklarındaki incelemelerde saptanan *Klamidya Pnömonia*, *Helikobakter Pylori* ve bazı *Sitomegalovirüs* tipleri üzerine kuruludur. Bu etkenler içinde özellikle *Klamidya Pnömonia* sıkça suçlanmaktadır. 1988 yılında ilk kez Saikku ve ark. bu hipotezi öne sürmüşlerdir. Son yapılan çalışmalarda ise ateroskleroz ciddiyeti ile serum anti-c pneumonia antikoru arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır. Diğer suçlanan etkenlerden *Helikobakter Pylori* ise ateroskleroz üzerine direk olarak değil, sistemik inflamasyon veya otoimmün mekanizmalar yoluyla dolaylı yoldan etki etmektedir. Sitomegalovirüsler ise kalp transplantasyonu yapılan hastalarda gelişen aterom plaklarında izole edilmiştir (17,18).



Şekil 6: Aterokleroz oluşum şeması (Story HC. Circulation 1995; 1355'ten modifiye edilmiştir).

2.8. KAH İçin Risk Faktörleri

1. Yaş

Erkekler için 45 yaş ve üzeri, kadınlar için 55 yaş ve üzeri

2. Cinsiyet

Koroner arter hastalıkları erkeklerde 3–5 kat daha sık gözlenir.

3. Sigara

Endotelde fonksiyon bozukluğuna neden olur. HDL kolesterolü düşürür, sekonder polisitemi yapar, fibrinojen düzeylerini ve trombositlerin işlevsel olamayan endotel üzerindeki etkilerini artırır. Koroner olay riski sigara içenlerde ölümcül hadiselerde %70, ölümcül olmayan hadiselerde ise %300 oranında artar.

4. Hipertansiyon

Endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotelin üretimi ve lökosit adezyonunu artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur.

5. Aile öyküsü

Ailede birinci derece akrabalarda erkek bireylerde 55 yaşından önce, kadın bireylerde ise 65 yaşından önce KAH öyküsü bulunması risk faktörüdür. Ailede erken koroner olay mevcut ise bireyin koroner olay geçirme riski 12 kat artar.

6. DM

PAI–1, FGF, PDGF gibi faktörlerin yapımını artırır. Hiperinsülinemi yapar. İnsülin direnci mevcuttur. Hastalarda tromboza eğilim artar. DM’li hastaların yaklaşık %80’i kardiyovasküler hastalıktan ölür.

7. Hiperkolesterolemi (LDL kolesterol yüksekliği)

Özellikle LDL kolesterol okside olduğunda endotelde hasar meydana getirir. Sonuçta ateroskleroz süreci başlar. LDL kolesterolün düşürülmesi ile KAH komplikasyonları önemli ölçüde azalmaktadır. Sağlıklı genç bireylerde LDL’nin 160 mg/dL, üçten az risk faktörü olanlarda 130 mg/dL, 45 yaş üzeri, üç ve daha fazla risk faktörü olanlarda ise 100 mg/dL’den düşük olması bireyin koroner arter olay geçirme olasılığı yönünden koruyucudur.

8. HDL kolesterol düşüklüğü

HDL, aterosklerozdan koruyucudur. 60 mg/dL'nin üzerinde olması koroner olay geçirme ihtimalini azaltır. TEKHARF çalışmasına göre total kolesterol/HDL kolesterol oranının 5'den büyük olması gelecekteki koroner olayı gösterme açısından en önemli belirteçtir.

9. Trigliserit yüksekliği

10. Şişmanlık

Şişmanlık aterojenik adipokinlerin adipoz dokuda üretimi, oksidatif stress ve kronik inflamasyonun düzenleyicisi olarak görülmektedir. Ayrıca şişmanlık insülin direnci meydana getirerek glukoz metabolizmasını bozmaktadır.

11. Fiziksel inaktivite

12. Stres (10)

Son dönemlerde apo B ve non-HDL kolesterolün KAH riskinin saptanmasında LDL kolesterol ölçümünden daha değerli bir belirteç olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. ApoB ölçümü toplam aterojenik partikül yükünü LDL'den daha iyi yansıtır. LDL partiküllerine ek olarak IDL, Lp(a), VLDL ve VLDL kalıntılarını da içermektedir. Klinik pratikte sık kullanılmayan apo B ölçümü yerine non HDL kolesterolün kullanılması (T.kolesterol-HDL kolesterol) apo B düzeyi ile ilgili yaklaşık bir fikir vermektedir. Kılavuzlara göre non-HDL kolesterol hedefi, LDL kolesterol hedefine 30 mg/dL eklenmesi ile elde edilmektedir (19).

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III) çalışmasına göre, KKH gelişen hastaların %90'dan fazlasında en az bir kardiyovasküler risk faktörü saptanmıştır (19). 52 farklı ülkeden hastayı içeren bir çalışmada ise, ilk Mİ için popülasyona atfedilen riskin %90'ından fazlasından değiştirilebilir dokuz risk faktörü sorumlu tutulmuştur (Tablo 1) (20). Kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunması kardiyovasküler hastalık gelişme riskini her bir risk faktörünün toplamı kadar değil, çok daha fazlası ile kliniğe yansıtır. Örneğin sadece kan basıncında (KB) Evre 2 yükseklik olan bir hastanın KKH gelişme riski normotansiflere göre 1.5 kat fazla iken, bu oran Evre 3 hipertansiyonlu hastada artarak 3 katına çıkmaktadır. Sadece hiperlipidemisi

(örneğin, Total kolesterol 260 mg/dL) olan hastada KVH gelişme riski lipid düzeyleri normal olan kişilere oranla 2.3 kat fazla iken, bu oran total kolesterol düzeyi 335 mg/dL olunca 5 kat artmaktadır (21).

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
- Yaş - Cinsiyet - Birinci derece akrabalarda KAH öyküsü	- Diyabet ve kötü kan şekeri regülasyonu - Sigara kullanımı - Hipertansiyon - Dislipidemi - Sedanter yaşam, obezite veya viseral yağlanma - Psikososyal faktörler - Meyve ve sebze tüketiminin az olması - Düzenli alkol kullanımı - Fiziksel aktivitenin az olması

ABD'nin 2007 yılında yayınlanan ulusal sağlık raporuna göre KAH'nın ilk prezentasyonu %20 ani ölüm ve %80 AKS şeklinde olmaktadır (22). Bu nedenle risk öngörüsü çok önemlidir. Toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan risk olasılık modelleri Framingham KKH risk modeli, WHO Modeli, SCORE, JBS-2, QRISK ve ASSIGN olarak sayılabilir. Framingham risk modeli; 1998 yılında oluşturulan bu skorlamada yaş, cinsiyet, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri, KB yüksekliği (tedavi alsın ya da almasın), sigara kullanımı ve DM olup olmaması değerlendirilerek 10 yıllık KKH (MI, koroner kalp hastalığına bağlı ölüm, anjina) gelişme riski tespit edilmektedir. 2002 yılında NCEP/ATP III kılavuzunda skorlama sistemi tekrar güncellenmiştir. Bu güncellemede risk skalasından DM çıkarılmış, bağımsız bir risk faktörü olarak KKH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda yaş aralıkları geniş tutulmuş, sigara içenlerde yaşa özel skorlama yapılmıştır (23). **SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation);** Avrupa'da

hazırlanarak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2007 yılında risk hesaplama modeli olarak kullanılması önerilmiştir. Bu modelde risk hesabında yaş, cinsiyet, SKB, T.kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi ve sigara kullanımı değerlendirilmektedir. SCORE risk hesabı ile 10 yıllık fatal aterosklerotik olay (inme veya abdominal aort anevrizma rüptürü vb.) riski değerlendirilmektedir. Sadece 10 yıllık fatal olaylar değil, aynı zamanda KKH'dan ölüm riski de hesaplanmaktadır (24). **JBS-2 (Joint British Society-2)**; 2005 yılında oluşturulan bu modelin, diğer risk skorlamalarından farkı sadece 10 yıllık KKH riskini değil, 10 yıllık KVVH (KAH, inme ve geçici iskemik atak) riskini de hesaplamasıdır. Kullanılan major faktörler; yaş, cinsiyet, SKB, sigara kullanımı, T.kolesterol/HDL kolesterol oranıdır. Yüksek risk grubunda bulunan ve kardiyovasküler risk hesaplamasına gerek olmayan hastalar; aterosklerotik KVVH'ler (KAH, beyin damar hastalığı ve periferik damar hastalığı), tip 1 ve 2 DM, T.kolesterol/HDL kolesterol ≥ 6 olanlar, HT'na bağlı hedef organ hasarı, diyabetik nefropati dahil KBY, kalıtsal dislipidemi ve metabolik sendromu bulunanlar olarak değerlendirilmiştir (25).

KAH'nin ve Mİ'nin risk göstergelerinden birinin de Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) olduğu belirtilmektedir. MPV değerlerinin Mİ sırasında ve takip eden birkaç haftalık süreçte yüksek olduğu saptanmıştır (26). KAH olan hastaları kapsayan bir çalışmada ise, daha yüksek MPV değerlerine sahip hastaların koroner lezyonların dağılımına bakılmaksızın, düşük değerleri olanlara göre Mİ geçirme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (27,28).

2.9. Diabetes Mellitus (DM)

İnsan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik dokularda etkisizliği sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

2.10. DM Patofizyolojisi

DM hiperglisemik metabolik durum ile seyreden, multisistemik ve kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalık pankreasta insülin

Üretim eksikliği, periferik insülin direnci veya bu iki durumun birlikteliği şeklinde oluşabilmektedir.

Tip 1 DM; insülinin mutlak yetmezliği sonucunda daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta olup, tüm DM'lerin %5-8'ini oluştururlar. Etyolojisinden otoimmün süreç sorumlu tutulmakta ve T hücre aracılıklı ̢-hücre yıkımı sonucunda hastalık gelişmektedir. Hastalığın semptomatik duruma gelmesi için toplam ̢-hücre harabiyetinin %80-90 oranında gerçekleşmesi gerekmektedir. Hastalık başlangıcı genelde ani olur ve hastalar çoğunlukla diabetik ketoasidoz kliniği ile başvururlar.

Tip 2 DM ise temelde uzun süreli insülin direnci ile başlayıp, üzerine ̢-hücre yetmezliğinin eklenmesi ile gelişir. Tüm DM hastalarının %90'ını oluşturur. İnsülin direncinin ilişkili olduğu durumlar; şişmanlık, genetik faktörler, diyet ve hareketsiz yaşam olarak sayılabilir. İnsülin direnci pankreasta adacık hücrelerinin fonksiyonlarını engellemekte, hastalarda ̢-hücrelerinden salgılanan insülin miktarı azalmaktadır. İnsülin salınımının azalması ile glukoneogenez hızlanarak, glikojenoliz üzerindeki baskı azalmaktadır. Sonuç olarak net etki, karaciğerden glukoz salınımının artmasıdır. Ayrıca insülin miktarının azalması ile kas ve adipoz dokuda glukoz alınımları azalmaktadır. Bütün bu fizyopatolojik mekanizmalar sonucunda hiperglisemik metabolik durum oluşmaktadır (29).

2.11. ADA 2012 DM tanı kriterleri

- 1) Bir hafta arayla ölçülen, en az 8 saatlik tam açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) veya üzerinde saptanması.
- 2) Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi klinik bulguların eşlik ettiği, rastlantısal (herhangi bir saatte veya toklukta) venöz plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dL (11.1 mmol/L) zerinde olması.
- 3) OGTT testinde 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması.
- 4) HbA1c $\geq 6,5$ olması.

ADA'ya göre yukarıdaki dört kriterden herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli olmaktadır. AKŞ ve OGTT 2.saat değerlerine göre yapılan glukoz metabolizması değerlendirmesi Tablo 2'de belirtilmiştir (29).

Tablo 2. ADA'ya göre 2012 DM tanı kriterleri

	AKŞ (mg/dL)	2. saat kan şekeri (mg/dL) (post- prandial)	HbA1c (%)
Normal	<100	<140	
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100 – 125	–	
Glukoz Tolerans Bozukluğu (GTB)	–	140 – 199	
Diabetes Mellitus (DM)	≥126	≥200	≥%6,5

2.12. DM İçin Risk Faktörleri

- Fiziksel inaktivite
- 1. derece akrabalarda DM varlığı
- Yüksek riskli etnik köken (Pasifik adaları, Latin, Afrikoamerikan)
- Öyküsünde Gestasyonel DM varlığı veya 4 kg üzerinde bebek doğurma olması
- Hipertansiyon (≥140/90 mmHg)
- Polikistik Over Sendromu
- Öyküde BAG veya GTB mevcudiyeti
- İnsülin direnci yapabilen hastalık mevcudiyeti (Akantozis Nigrikans, vb.)
- KDH mevcudiyeti
- HDL ≤ 35 mg/dL veya trigliserit ≥ 250 mg/dL olması
- Diyetle lifli gıdaların azlığı, doymuş yağların fazlalığı, fast-food tarzı beslenme
- Şişmanlık (VKİ > 30 kg/m²)
- 45 yaşın üzerinde olmak (29)

2.13. ADA'ya göre Asemptomatik Bireylerde OGTT Endikasyonları

- VKİ ≥ 25 kg/m² olan ve 45 yaş veya üzerindeki tüm bireylere OGTT taraması yapılmalıdır. Sonucu normal olanlara her üç yılda bir kontrol planlanmalıdır.
- VKİ ≥ 25 kg/m² olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden birine sahip bireylerde OGTT taraması daha erken yaşlarda yapılmalı, kontrol aralıkları daha sık olmalıdır (29).

OGTT Endikasyonları:

1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG)
2. Ailesinde çoklu DM öyküsü olanlar
3. 50 gr glukoz taraması bozuk çıkan gebeler
4. Yüksek kilolu bebek doğurma öyküsü olan bayanlar (4 kg ve üzeri)
5. Kronik vulvovajinit öyküsü
6. Ölümcül şişmanlık (VKİ > 40 kg/m²)
7. Polikistik over sendromu
8. Genç yaşta impotans mevcudiyeti
9. Genç yaşta açıklanamayan retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
10. Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek amacıyla (29)

2.14. DM ve KAH İlişkisi

DM hastalarında KAH sıklığının normal topluma göre arttığı bilinmektedir. KAH, DM hastalarında daha şiddetli ve hızlı seyretmekte, mikrovasküler- makrovasküler komplikasyon ve ölüm oranları normal topluma göre daha yüksek oranda saptanmaktadır. Bu duruma yol açan pek çok patofizyolojik mekanizma belirtilmiştir.

KAH için risk artışına neden olan metabolik hastalıklardan en önemlisi DM'dir. "Multiple Risk Factor Intervention Trial" çalışmasında; DM hastası olanlarda olmayanlara kıyasla, koroner vasküler ölüm rölatif riski 3 kat, koroner kalp hastalığı gelişme riski 3,2 kat artmış olarak saptanmıştır (30).

Prospektif olarak yapılan Whitehall çalışmasında ise glukoz tolerans bozukluğu (GTB) olan hastalar ile benzer özellikteki normal glukoz toleransı olan hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar 4,6 yıl süre sonunda incelendiğinde GTB olanlarda, olmayanlara göre KDH gelişme riskinin iki kat arttığı gözlenmiştir (32).

2.15. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

İlerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir. Altta yatan böbrek hastalığının etyolojisine bakılmaksızın, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumudur. Böbrek hasarı olup olmadığına dair kanıtlar yapısal veya fonksiyonel özellikte olabilir. Bu kanıtlar böbrek biyopsisi, idrar ve kan testleri, görüntüleme yöntemlerinden elde edilebilir. KBY'nin tanımı ve evreleri ile ilgili kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında bu konu ile ilgili bilgiler Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansı'nda modifiye edilmiştir. K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarında belirtilen KBY'nin evreleri, bu evrelerdeki klinik yaklaşım şekli Tablo 3'de özetlenmiştir (33).

KBY çok farklı hastalıklar sonucunda oluşabilen klinik bir tablodur. Dünyada ve Türkiye'de böbreklerin geri dönüşümsüz fonksiyon kayıplarının sebepleri, benzer hastalıklardan ve sayısal olarak da benzer oranlardadır. Hemen tüm ülkelerde birinci sırada DM, ikinci sırada hipertansiyon (HT) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar bulunmaktadır. Bu üç neden tüm olguların %60-80'ini kapsamaktadır (33,34).

Tablo 3. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)'e göre Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

EVRE	TANIM	ŞİDDET GFH(mL/dk)	SINIFLANDIRMA	KLİNİK YAKLAŞIM
1	Yüksek veya normal GFH'li böbrek hasarı	≥ 90	Albuminuri, proteinüri hematuri	Tarama KBY riskinin azaltılması İlerlemenin yavaşlatılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFH'li böbrek hasarı	60-89	Albuminuri, proteinüri hematuri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFH	30-59	Kronik renal yetmezlik	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFH	15-29	Kronik renal yetmezlik Geç renal Yetmezlik	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Renal yetmezlik, Üremi, Son dönem böbrek yetmezliği	Diyaliz veya transplantasyon

GFH'nin azalmasının bir göstergesi olarak serum üre ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Ancak GFH normalin %30 altına inmediği süreçte hastalarda semptom görülmeyebilir. Bunun yanında çok dikkatli bir öykü ve yapılan fizik muayenede, böbrek yetmezliğinin erken dönem klinik ve laboratuvar bulguları saptanabilir. Hafif güç kaybı, iştah azalması, erken beslenme bozuklukları, noktüri, hafif düzeyde anemi bunlardan en önemlileridir. Laboratuvar değerleri incelendiğinde, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anormallikler saptanabilir. GFH %30'un altına indiğinde klinik durum belirginleşir ve ağırlaşır. Laboratuvar değerleri bozulur. Hafif ve orta düzeydeki böbrek yetmezliği; hipovolemi, kontrolsüz HT, nefrotoksik ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve radyokontrast maddeler nedeniyle hızla ilerleyebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu KDH ve buna ikincil gelişen komplikasyonları içeren klinik tabloların habercisidir (35).

Türk Nefroloji Derneği verilerine göre, ülkemizde son 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansı iki ve prevelansı beş kat artmıştır. SDBY'nin en önemli nedenleri yetişkinlerde DM ve HT, çocuklarda ise vezikoüreteral reflü (VÜR) ve primer glomerüler hastalıklardır.

2.16. KBY ve KAH İlişkisi

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda diyaliz tedavisinin henüz başlangıcında bile KVH sıklığı yüksek saptanmıştır. Bu sonuç kardiyovasküler sisteme yönelik bozulmaların KBY'nin daha erken safhalarında başladığını düşündürmektedir (36). Framingham Kalp Çalışması'nda Levy ve ark. erişkin yaş grubundaki 6223 bireyi 15 yıl süre ile izlemiş; erkeklerin %9'unda, kadınların da %8'inde, çalışma başında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin normal değeri erkeklerde 1.5-3 mg/dL, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dL) belirlemişlerdir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansının %20 olduğu ve bu kişilerin KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerini daha fazla taşıdığı vurgulanmıştır. KVH ve buna ait risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin böbrek yetmezliği gelişiminde de önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada saptanan diğer önemli sonuç ise, KVH oluşumunu engellemede, KBY'nin erken dönem risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının önemidir (37).

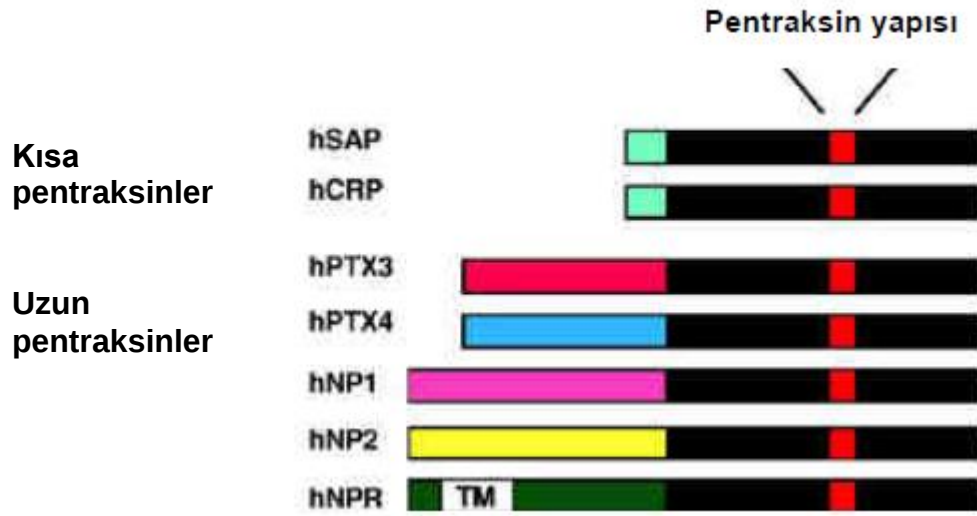
KVH'nin gelişimindeki önemli risk faktörlerinden HT, DM, hiperlipidemi KBY'li hastalarda da sıkça gözlenmektedir. Bu risk faktörlerinden başka böbreğin kendisine ait problemler de bu hasta grubunda saptanmaktadır. KBY'nin komplikasyonları olarak sayılabilecek; anemi, volüm yüklenmesi, HT, proteinüri, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, malnütrisyon gibi durumlar KVH gelişimine yardımcı olur. KBY ve KVH ilişkisi çeşitli fizyopatolojik mekanizmaların rol aldığı karışık bir klinik durumdur. Bu ilişkinin başlangıç noktasında KBY ve KVH için yüksek riskli hastalar bulunurken, sonlanım noktasında ise mortalite oranı yüksek SDBY ve KY birlikteliği yer almaktadır (38).

2.17. Pentraksin-3 (PTX-3)

Pentraksinler yapısal bir motifle karakterize evrimsel olarak korunmuş bir proteinler süperailisidir (39,40,41,42). Boyutlarına göre kısa pentraksinler ve uzun pentraksinler olarak iki gruba ayrılırlar. Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyeleri C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAP) olup

özellikle CRP koroner olaylar ile ilgili olarak en çok araştırılmış molekülüdür (43). Uzun pentraksinler ailesinin ilk sentezlenen prototip üyesi PTX-3'dür. PTX-3 temelde yapısal olarak kısa pentraksinlere benzer ve CRP ve SAP gibi multimerik inflamatuvar mediyatördür (44).

İlk sentezlenen uzun pentraksin olan PTX-3 doksanlı yıllarda spesifik dokularda (örneğin endotelyal hücreler) ekprese edilen moleküller (45,46) veya sitokin sentezini uyarabilen genler (47) olarak tanımlanmıştır. Takip eden süreçte farklı uzun pentraksinler de sentezlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7: İnsan (h) kısa ve uzun pentraksinler.

PTX-3 yapısal olarak kısa pentraksinler ile ortak C-terminale sahip iken, farklı bir N-terminal uca (174 aminoasitlik) sahiptir. Yapısal olarak mevcut olan bu benzerlik gen yapısı ve lokalizasyonu, üreten hücreler ve uyarıcılar açısından ayrılmaktadır (48). CRP ve SAP primer olarak IL-6 uyarısına yanıt olarak karaciğerde üretilir. PTX-3 ise bakteriyel ürünler, IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi (IL-6 hariç) inflamatuvar uyarılara cevap olarak makrofajlar, vasküler endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi pek çok hücrede (karaciğer hariç) üretilir (48,49,50,51).

2.18. PTX-3 Geni ve Proteini

İnsan PTX-3 geni, insan kromozomu 3 bandı q 25'de lokalize olup, 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekson kodu sırasıyla lider peptid

ve proteinin N-terminal alanı içindir ve 3. ekzon pentraksin alanını kodlar ki bu da pentraksin ailesinin diğer üyelerini kesin olarak ayırt etmemizi sağlar (52).

PTX-3 proteini, 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 381 aminoasit uzunluğundadır. Olgun sekrete protein yaklaşık 40,165 dalton moleküler ağırlığındadır ve diğer bilinen aminoasitlerle ilişkisiz, 178 aminoasitlik N-terminal parça ile eşlenmiş 203 aminoasitlik C-terminal pentraksin-benzeri bölgeden oluşur. Korunmuş aminoasitlerin %57'si ile ve özdeş aminoasitlerin %17' sini içeren önemli bir sıra, PTX-3 C- terminal bölgesi ve klasik kısa pentraksinler arasında gözlenmiştir. C-terminal bölgesi klasik pentraksinlere benzer. PTX-3'ün 210 ve 217'inci aminoasit pozisyonundaki 2 sistein, pentraksin ailesinin tüm üyelerinde korunmuştur. Doğal koşullar altındaki jel elektroforez; PTX-3 protomerlerinin multimerik formlarının bir araya gelmesi ile oluştuğunu göstermiştir. İnsan ve murin PTX-3'ü kromozom 3'ün (q24-28) aynı bölgesinde lokalize olarak, yüksek oranda korunmuştur. Her iki protein 381 aminoasit uzunluğunda ve %82 özdeş aminoasit, %92 korunmuş aminoasiti paylaşmaktadır. Modele göre, PTX-3 pentraksin alanı ile SAP'ın 3 bükümünde "β-strain" ve "alfa-helikal" segmentlerinin hemen hemen tümü korunmuş olarak birbiri ile uyumludur (48,53).

2.19. Ürün ve Ligandlar

Bunlar endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositleri, fibroblastları, mononükleer fagositleri ve dentritik hücreleri içermektedir (45,53,54,55,56,57,58,59,60).

Vasküler endotel ve düz kas hücreleri; oksidize LDL içeren inflamatuvar sinyallere cevaben PTX-3'ü bol miktarda üretirler (49,57). Makrofajlar, endotelial düz kas hücrelerince üretilen PTX-3'ler insan aterosklerotik lezyonlarında saptanmıştır (61). Bu sonuçlar, vasküler patolojilerde PTX-3'ün yeni bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Farelerde Lipopolisakkaritin (LPS) invivo enjeksiyonu PTX-3 ekspresyonunu indükler ve kan düzeyinde artışa neden olur. İlk olarak; yüksek miktarda PTX-3'ün kalp ve iskelet kasında eksprese olduğu saptanmıştır. İkinci olarak, SAP'ın aksine PTX-3'ün karaciğerde düşük

düzeyde eksprese olduğu belirlenmiştir. Bundan dolayı birçok dokunun PTX-3'ü eksprese ettiği görüşü ortaya çıkmıştır (53,58).

Nöronal uzun pentraksinlerden farklı olarak, PTX-3 santral sinir sisteminde saptanmaz. Ancak; santral sinir sisteminin inflamatuvar sinyallere [LPS, interlökin-1, tümör nekrozis faktör (TNF- α)], enfeksiyöz ajanlara (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*) ve otoimmün reaksiyonlara (deneysel alerjik ensefalomyelit) maruziyeti veya limbik nöbet sonrasında, SSS'de PTX-3 üretimi gerçekleşir (59,62).

PTX-3'ün ilk tanımlanmış ve en iyi karakterize edilmiş ligandı, kompleman komponenti olan C1q'dur (63,64). Klasik pentraksinlerden farklı olarak, PTX-3 öncesinde protein agreagasyonu olmaksızın, kalsiyumdan bağımsız olarak C1q ile etkileşime girer. PTX-3'ün plastik yüzeye sabitlenmiş C1q ile etkileşimi ile klasik kompleman yolunu aktive ettiği C3 ve C4 birikimi ile gösterilmiştir. Bunun aksine, sıvı faz PTX-3'ün C1q'ya bağlanması, bağlanma bölgesini yarışmalı olarak bloke ederek kompleman aktivasyonunu inhibe eder (64).

CRP ve SAP'a benzer olarak, PTX-3, dentritik hücreler tarafından tanınmayı inhibe eden apoptotik hücrelere bağlanır (65). Bağlanma apoptotik süreçte geç oluşur ve klasik kısa pentraksinlerden farklı olarak kalsiyumdan bağımsızdır. Ek olarak, PTX-3'lü apoptotik hücrelerin pre-inkübasyonu C1q bağlanmasını ve hücre yüzeyindeki C3 deposunu artırır. Bu durum, apoptotik hücrelerin kompleman aracılı klirensinde PTX-3'ün rol oynadığını düşündürmektedir (64,65).

PTX-3 *Aspergillus fumigatus* konidiası, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Paracoccidioides brasiliensis* gibi seçilmiş patojenlere de bağlanırken; *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Listeria monocytogenes* ve *C. Albicans* 'a bağlanmaz (66,67). Yine PTX-3, Fibroblast büyüme faktörü 2'ye (FBF2) bağlanırken FBF ailesinin diğer üyelerine, sitokinlere veya kemokinlere bağlanmaz. FBF2'nin anjiyogenik aktivitesi in vitro ve in vivo olarak PTX-3 tarafından bloke edilir (68).

2.20. Vasküler Patolojide Pentraksin-3

KKH'larının tanısında başta CRP olmak üzere birçok belirtecin kullanıldığı bir Rönesans devri yaşanmaktadır (62,70). Bu amaçla kullanılmak üzere yeni belirteçler geliştirmek için yapılan çalışmalarda, gen modifiye farelerden elde edilen bilgiler insanların benzer patolojik durumlarında PTX-3'ün de kullanılabileceğini gösterdi. Önceki ve devam eden çalışmaların hipotezi; PTX-3'ün, CRP'den (karaciğerde yapılan ve IL-6 tarafından indüklenen) farklı olarak, doğal bağışıklığın ve inflamasyonunun primer lokal aktivasyonu için hızlı bir belirteç olduğudur. Gerçekte, çok uzaktan bağlantılı tüm klinik çalışmalarda, PTX-3 ve CRP seviyeleri arasındaki korelasyon zayıf veya anlamsızdı (71,72). Murin ve insan patolojik durumlarında kan örneklerinde yapılan çalışmalara göre; CRP ile kıyaslandığında PTX-3'ün sentezi daha hızlıdır (71). Plazma PTX-3 düzeylerinin; sepsise neden olan *A.fumigatus* enfeksiyonları, tüberküloz ve dang ateşi gibi enfeksiyöz hastalıklarda arttığı gözlemlendi (67,72). Bunların bazılarında, PTX-3 düzeyi hastalığın aktivitesi veya şiddeti ile korele idi. Artmış PTX-3 düzeyleri sınırlı sayıda otoimmün hastalıklarda gözlemlendi (örneğin küçük damar vaskülitindeki kanda, romatoid artritteki sinoviyal sıvıda); ama SLE ve Crohn hastalığında gözlenmedi (73,74). Küçük damar vaskülitinde, PTX-3 düzeyleri hastalığın klinik aktivitesiyle koreledir ve hastalık izlemi için aday bir belirteçtir (74). İnflamasyon iskemik kalp hastalıklarının kritik bir komponentidir. CRP prognostik ve diagnostik bir tanı testi olarak kabul edilmiştir (42). İnflamatuar reaksiyonlar esnasında kalpteki ekspresyonunun yüksek düzeyde olması, vasküler hücreler tarafından inflammatuar sinyallere cevap olarak üretilmesi (46) ve oksidize LDL etkisiyle (58) ve aterosklerotik lezyonlarda artmış olarak tespit edilmesi (75), akut MI'da PTX-3 düzeyi ile ilgili çalışmalara teşvik etmiştir (44,71). İlk çalışma PTX-3'ün, semptomların başlangıcından 6-8 saat içinde, erkenden plazmada pik yaptığını ve CRP ile korele olmadığını gösterdi (76). 748 hastanın izlendiği bir çalışmada, semptomların görüldüğü ilk gün içinde ve CRP de dahil edilerek ölçülen PTX-3, mortalitenin yegane bağımsız göstergesi olarak ortaya çıktı (44). Yine 1583 katılımcıyla yapılan

başka bir çalışmada, subklinik kardiyovasküler hastalığı olanlarda PTX-3 seviyeleri hastalığı olmayanlara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (77).

2.21. Pentraksin-3 ve Diğer Klinik Durumlardaki Önemi

Çetin I ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada normal gebelerde PTX-3 seviyelerinin gebe olmayan kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu, preeklampsi hastalığı olan gebelerde de normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Orta ve ciddi preeklampsi hastaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanarak PTX-3'ün preklampsi varlığını tespit etme ve takipte bir belirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (78).

Tang M ve ark.'ının böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre; böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde PTX-3 seviyeleri böbrek yetmezliği olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. En yüksek PTX-3 seviyelerine de evre 5 kronik böbrek hastalarında rastlanmıştır. PTX-3 GFH ile negatif korelasyon gösterirken, inflamatuvar belirteçler ile pozitif korelasyon göstermiştir (79).

İntestinal iskemi-reperfüzyon, yüksek volümlü mekanik ventilasyon veya ciddi bakteriyel enfeksiyon gibi belirgin deneysel durumlar ile oluşturulan akciğer hasarında, He X ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda, artmış PTX-3 ekspresyonu daha ciddi akciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur (51).

PTX-3'ün belirteç olarak kullanım alanı olabileceği düşünülerek çalışma alanlarından bir diğeri de subfertil kadınlar olmuştur. Varoni ve ark. yaptıkları çalışma ile PTX-3'ün periovülatuar dönemdeki kumulus hücresi-oosit etkileşiminde önemli rol oynadığını ortaya çıkarmışlardır. Bu veriye dayanılarak yapılan araştırmalar ile de oosit kalitesini göstermede PTX-3'ün bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (80).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Araştırmamız, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD.'de Temmuz 2011 – Haziran 2012 tarihleri arasında KAH şüphesi ile elektif şartlarda koroner anjiyografi işlemi geçiren 95 hasta üzerinde yapılmıştır. Araştırmaya katılan hastalar ile koroner anjiyografi işleminin hemen sonrasında gözlem odasında yüz yüze görüşülmüştür. Araştırmanın amacı hastalara yüz yüze görüşme esnasında anlatılmış, araştırmaya katılma davetini kabul eden hastalara onam formları imzalatılmıştır. Anjiyografi öncesi istenilen rutin biyokimya ve tam kan tetkik sonuçları da kayıt edilmiştir.

Hasta örneklemi oluşturulurken, anjiyografi sonuçlarına göre hastalar KAH varlığı ve şiddeti yönünden iki şekilde de değerlendirilmiştir. Buna göre hastalar 3 gruba ayrılarak; koroner damarlarında %50 ve üzerinde darlık (en az bir damar) olan 35 hasta, %50'den az darlık olan 36 hasta ve KAH yönünden sağlam olan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları

1. Elektif şartlarda koroner anjiyografi geçiren hastalar
2. OGTT sonucuna göre herhangi bir glukoz metabolizma bozukluğu (DM, GTB, BAG) saptanmayan hastalar
3. Koroner anjiyografi öncesi (en az 3 ay) akut koroner olay (Mİ, inme vb.) geçirmemiş olan hastalar
4. Aşıkır böbrek yetmezliği bulunmayan hastalar ($GFH \geq 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$)
5. Akut enfeksiyonu olmayan hastalar
6. Öyküsünde otoimmün hastalık ve/veya kanser olmayan hastalar
7. 20–70 yaş aralığında olan hastalar
8. Araştırmaya katılmak isteyen hastalar

3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Koşulları

1. Daha önceden bilinen herhangi bir glukoz metabolizması bozukluğu (DM, GTB, BAG) mevcudiyeti

2. OGTT sonucuna göre herhangi bir glukoz metabolizma bozukluğu (DM, GTB, BAG) saptanan hastalar
3. Aşikar böbrek yetmezliği bulunan hastalar ($GFH \leq 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$)
4. Koroner anjiyografi öncesi (3 ay içinde) akut koroner olay (MI, inme vb.) geçirmiş olan hastalar
5. Anjiyografi öncesi rutin istenen sedimentasyon değeri 20 mm/saat'ten yüksek olan hastalar
6. Öyküsünde otoimmün hastalık ve/veya kanser olan hastalar
7. Mental veya kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar
8. < 20 yaş ve > 70 yaş olan hastalar
9. Araştırmaya katılmak istemeyen hastalar

Çalışmaya dahil olma koşullarına uygun olup çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların, yazılı onamları sonrasında sosyodemografik özelliklerini ve tıbbi özgeçmişlerini sorgulayan değerlendirme formu doldurulmuştur. Değerlendirme formunda hastaların cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo, sigara ve alkol kullanım durumu, kullandığı ilaçlar, anjiyografi öncesi eforlu EKG testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) yapılıp yapılmadığı ve yapıldı ise sonucu, anne, baba ve kardeşlerin hipertansiyon, DM, KDH yönünden hastalık öyküleri, bireyin kendisinin mevcut hastalıkları, daha önce anjiyografi işlemi uygulanıp uygulanmadığı, KAH nedeni ile açık kalp cerrahisi işlemi geçirip geçirmediği sorgulanmıştır. Ayrıca hastaya koroner anjiyografi işleminin hangi nedenle (göğüs ağrısı, dispne, geçirilmiş akut koroner sendrom, stent kontrolü, diğer nedenler) uygulandığı sorulmuştur. Bu değerlendirme aşamasından sonra hastalardan anjiyografi öncesi rutin olarak istenilen açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, sedimentasyon, ürik asit ve tam kan parametreleri kayıt edilmiştir. Koroner anjiyografi işlemi sonrası metabolik fonksiyonların belirli bir dengeye gelmesinin sağlanması amacı ile ilk 5 gün beklenerek 5–10. günler arasında hastalar için uygun tarih belirlenip GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniğine sabah 08.00'de aç karnına başvurmaları

istenmiştir. Beraberinde anjiografi sonuç raporlarını getirmeleri de belirtilmiştir.

Hastalar OGTT işlemi için GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD. Diyabet polikliniğine geldiklerinde, aynı sorumlu doktor tarafından sistemik fizik muayeneleri yapılmıştır. Ayrıca 15 dakika dinlendirilerek sessiz bir ortamda tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Herhangi bir problemi saptanmayan hastalara OGTT işlemi uygulanmıştır. OGTT işlemi sırasında alınan 0. ve 2. saat venöz kan örnekleri GATA Biyokimya AD. laboratuvarında incelenmiştir. 0.saat venöz kan örnekleri serum ve plazmasına ayrılarak, -80 °C soğukluk sağlayan ortamda daha sonra çalışılmak üzere saklanmıştır.

3.4. Laboratuvar Parametrelerinin İncelenmesi

OGTT işlemi için hastalara üç gün normal gıdalarını tüketmeleri, işlem için özel bir diyet yapmamaları özellikle hatırlatıldı. Ayrıca hastalara testin yanlış negatifliğinden korunmak için üç gün boyunca en az 150 g/gün karbonhidrat almaları söylendi. Hastalara test öncesi fiziksel bir sınırlama getirilmedi. En az 10 saat açlığın ardından alınan ilk kan örneğinden glukoz ve diğer parametrelerin seviyeleri incelendi. Hastalara 75 gr glukoz içeren 300 cc sıvı beş dakika içerisinde oturur pozisyonda içirtildi. İlk yudumdan 2 saat sonra ikinci kan örnekleri alınıp tekrar kan glukoz seviyeleri incelendi. 2012 ADA kriterleri dikkate alınarak hastaların glukoz metabolizma durumları değerlendirildi.

Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin Hesaplanması:

Katılımcıların boy ve vücut ağırlıkları, GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD.'da yapılan fizik muayene sırasında sorumlu hekim tarafından düzenli kalibre edilen ölçüm cihazları ile ölçülerek kaydedildi. Boy ölçümünde uygun şartların sağlanması için hastanın ayakkabılarını çıkartması istendi. Vücut ağırlığı ölçümünde de hastanın ağırlığına etki edebilecek kıyafetler ve aksesuarların çıkartılması sağlandı. Vücut kitle indekslerinin hesaplanmasında (VKİ) DSÖ'nün önerdiği aşağıdaki formül kullanıldı.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)= Ağırlık (kg) / Boy²(m²)

Bu formüle göre;

< 18,5 kg/m² (zayıf)

18,5 kg/m² – 24,9 kg/m² (normal kilolu)

25 kg/m² – 30 kg/m² (kilo fazlalığı)

30,1 kg/m² – 35 kg/m² (sınıf-1 şişman)

35,1 kg/m² - 40 kg/m² (sınıf-2 şişman)

> 40 kg/m² (sınıf-3, ölümcül şişman) olarak değerlendirildi.

Glomerüler Filtrasyon Hızı Hesaplanması:

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan belirteç serum kreatinin seviyesidir. Bununla birlikte serum kreatinin konsantrasyonları tübüler sekresyon, yaş, cinsiyet, kas kitlesi, fiziksel aktivite ve diyet özelliklerinden etkilendiğinden kreatininin böbrek fonksiyonlarını göstermedeki güvenilirliği azalmaktadır. Serum kreatinin seviyelerine dayanan, ancak kreatinin ölçümleri sırasındaki bazı kısıtlamaların üstesinden gelen, Cockcroft-Gault ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülleri sıklıkla kullanılmaktadır. Biz de hastalarımızda böbrek fonksiyonlarını göstermede her iki formülü de kullandık.

Cockcroft ve Gault formülünde (GFH_{C&G}) serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak mL/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp olanlarda yanıltıcı sonuçlar verebilir. Böbrek yetmezliği değerleri ani değişim gösteren hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

$$GFHC\&G = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ideal kilox F}}{\text{serum kreatinin (mg/dL)} \times 72}$$

$$\begin{aligned} \text{Hasta kadınsa } F &= 0,85 \\ \text{Hasta erkekse } F &= 1 \end{aligned}$$

The Modification of Diet in Renal disease çalışmasında serum kreatinin değeri kullanarak GFH tahmini için daha doğru bir formül saptanmaya çalışılmıştır (GFH_{MDRD}). Bu eşitliğin avantajları; boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesinin gerekmemesidir. Etnik faktörün eşitlikte yer almasının sebebi kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta daha sık görülmesidir.

Bizim araştırmamızda ise etnik köken gereği hastalarımızın tümü beyaz ırktandı. Bu formülasyonda ölçüm için 24 saat idrar biriktirme de gerekmez. Kas kitlesi azalanlarda, karaciğer yetmezliği ya da malnutrisyonu olanlarda, yaşlı, gebe ve çocuklarda sonuçlar çelişkili olabilir.

$$GFH_{MDRD} = 170 \times (Pcr)^{0.999} \times (yaş)^{0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (BUN)^{0.170} \times (Alb)^{+0.318}$$

3.5. Pentraksin-3  l  m Yöntemi

Hastalar KAH şiddetine göre 3 gruba (KAH ≥ %50, KAH < %50, KAH yönünden sağlam) ayrıldı. KAH ≥ %50 grubu için 35 hasta, KAH < %50 grubu için 36 hasta, KAH yönünden sağlam grup için 24 hasta alındıktan sonra, serum PTX-3  l  mleri ELISA yöntemi ile Quantakine DPTX 30 marka “Human Pentraxin-3 ELISA” kiti kullanılarak GATA Biyokimya AD. laboratuvarında Bio-Tek okuyucusunda aynı anda çalışılmıştır.

Human Pentraxin-3 ELISA kiti “sandwich enzyme immunoassay” prensibi doğrultusunda PTX-3 değerlerini serum, plazma (EDTA, sitrat, heparin)  rneklerinde ölçmektedir. Standart, kalite kontrol ve çalışılacak örnekler poliklonal anti-human PTX-3 antik rları ile kaplı kuyucuklarda inkübe edilir. Uygun sürelerle yapılan inkübasyon, yıkama, konjugasyon işlemleri sonrasında; PTX-3 konsantrasyonuna paralel oluşan absorbands derecesine bağlı standart eğrisi çizdirilir. Değeri bilinmeyen örneklerin PTX-3 değerleri bu eğriye göre hesaplanır. Human PTX-3 ELISA kitinin PTX-3 için referans aralığı 7-116 pg/mL’dir.

3.6. Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu

Farklı belirtiler (göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma) ve EKG bulguları nedeniyle veya stent kontrolü için GATA Kardiyoloji AD.’da koroner anjiyografi işlemi planlanan hastalara, uygulama standart yöntemler kullanılarak sağ femoral arter yolu kullanılarak yapıldı. Alt ekstremitede periferik arter hastalığı varlığı veya kılavuz telin ilerletilemediği hastalarda, sol femoral arter veya radial arter kullanıldı. Koroner anjiyografi işlemi Philips Integris 3000 markalı koroner anjiyografi cihazı ile yapıldı. İşlem

öncesi intravenöz yoldan 10.000 IU anfraksiyone heparin verildi. Bütün hastalarda iyonik olmayan kontrast madde (Omnipaque) kullanıldı.

Sol koroner arteri görüntülemek için çoğu hastada JL 4, nadir olarak da JL 3.5 – 4.5 kataterler kullanıldı. Sol koroner arter anatomisinde sırasıyla RAO Kaudal, RAO Kraniyal veya AP Kraniyal, SAO Kraniyal (60'-30'), SAO Kaudal ve gerektiğinde lateral projeksiyonlar kullanıldı. Alınan görüntülerin sayısı ve açılandırılması koroner damarların anatomisine göre işlemi yapan hekimin isteğine bırakıldı.

Sağ koroner arter için JR 4, AR 1 kateteri ile LAO ve RAO (% 45') görüntüleri kullanıldı. PDA - RCA ayrımı için AP Kraniyal projeksiyonlar alındı. Aynı şekilde koroner arter görüntülenmesi işlemi yapan hekimin isteğine bırakıldı.

Anjiografide Kullanılan Tanımlar:

- LAD: Sol Ön İnen Arter
- RCA: Sağ Koroner Arter
- CX: Sirkumfleks Arter
- LCA: Sol Koroner Arter

3.7. Koroner Anjiografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm hastaların anjiografi görüntüleri, GATA Kardiyoloji AD.'de uzman kardiyolog tarafından değerlendirilerek raporlandı. Kritik (ciddi) koroner arter hastalığı derecesi; herhangi bir epikardiyal arterde çapı ≥ 2.5 mm, gelişmiş ve büyük bir miyokard alanını besleyen yan dalda $\geq$ %50 darlık olması olarak tanımlandı. KAH olanlar tutulan damar sayısına göre tek damar, iki damar, üç damar şeklinde gruplara ayrıldı. Anjiografi sonuçlarına göre, hastalardaki KAH varlığı, ciddiyeti, tutulan damar sayısı ve darlık oranları ayrı ayrı kaydedildi.

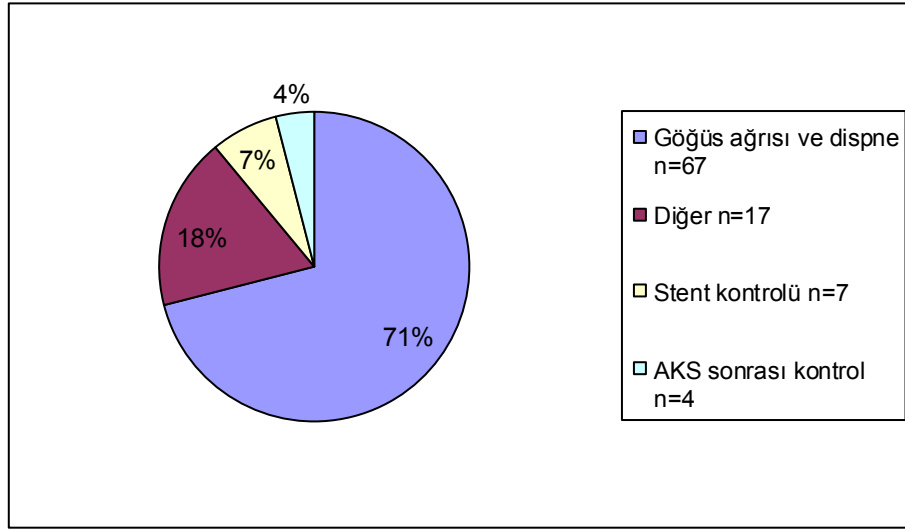
3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS 15.0 for Windows (Chicago-USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodlar kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler şeklinde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minumum-maksimum) şeklinde verildi. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Simirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan parametrelere çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA, posthoc testi olarak bonferroni testi uygulandı. İki grup karşılaştırmasında ise Student-t testi uygulandı. Normal dağılıma uygun olmayan parametrelerde ise çoklu grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ileri ikili grup karşılaştırmalarında bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmasında ise Mann Whitney-U testi kullanılarak gerekli istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon testleri ile incelendi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin KAH durumuna etkisini tahmin etmek amacı ile ROC eğrisi çizdirildi. KAH'ye etki ettiği düşünülen faktörler Bacward LR lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya elektif şartlarda koroner anjiyografi işlemi uygulanan 95 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 52.68 ± 9.40 idi. Çalışmaya katılan hastaların %81.05'si (n=77) erkek, %18.95'ü (n=18) kadındı. Hastalar statüleri yönünden incelendiğinde; %73'ü (n=69) subay-astsubay ve ailesi, %18'i (n=15) askeri sivil memur ve ailesi, %9'u (n=9) sivil hastaydı. Anjiyografi işlemi uygulanan hastalarımızın tümü ayaktan kardiyoloji polikliniğine başvurmuştu.

Koroner anjiyografi işlemi uygulanan hastalar değerlendirildiğinde; göğüs ağrısı ve dispne, stent kontrolü, daha önce geçirilmiş (en az 3 ay önce) AKS sonrası kontrol ve diğer sebepler (primer PTCA, çarpıntı, eforlu EKG'de şüpheli sonuç, kuvvetli aile öyküsü) başvuru nedeni olarak belirlenmiştir. Hastaların bu nedenlere göre dağılımı Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Hastalara koroner anjiyografi uygulama nedenleri.

Hastalarla yapılan görüşme sırasında, koroner anjiyografi işlemi öncesi non-invaziv test olarak eforlu EKG ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) uygulanıp uygulanmadığı; uygulandı ise sonuçlarının pozitif mi? negatif mi? olduğu sorgulandı. Buna göre hastalar eforlu EKG yönünden değerlendirildiğinde, hastaların %75.6'una (n=71) koroner anjiyografi öncesi eforlu EKG uygulanmıştı. MPS açısından incelendiğinde ise hastaların

sadece %11.8'ne MPS uygulanmıştı. Eforlu EKG ve MPS uygulaması yapılan hastaların sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. Hastalara uygulanan eforlu EKG ve MPS sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p=0.853).

Tablo 4: Anjiyografi öncesi non-invaziv testlerin yapılma durumu ve sonuçları.

	Eforlu EKG	MPS
	n (%)	n (%)
Yapılmadı	24 (25,3)	83 (87,4)
Pozitif	52 (54,7)	5 (5,3)
Negatif	19 (20,0)	7 (7,3)
Toplam	95 (100)	95 (100)

Hastalar KAH açısından daha önceden geçirilen olay ve işlemler açısından değerlendirildiğinde; %58.8'inde (n=56) daha önceden herhangi bir KAH işlem veya öyküsünün mevcut olmadığı görüldü. Hastaların %11.8'inde (n=11) öncesinde AKS öyküsü, %25.9'unda (n=25) daha öncesinde PTCA işlemi öyküsü, %3.5'inde (n=3) ise daha önceden koroner arter bypass cerrahisi öyküsü mevcuttu.

Hastalar sigara kullanımı yönünden değerlendirildiğinde; %27'si (n=26) yaşamları boyunca hiç sigara kullanmamış, %51.8'i (n=49) daha önce kullanmış ama şu an bırakmış (en az bir yıl öncesi), %21.2'si (n=20) ise halen kullanmaktaydı. Sigarayı bırakanlar, öncesinde ortalama 18.66 ± 8.71 yıl süre ile günde yaklaşık 23 adet (2-60) içmişti. Halen sigara kullanmaya devam edenler ise ortalama 22.39 ± 9.94 yıl süre ile günde 17.50 ± 12.91 adet sigara tüketiyordu.

Hastalarla yapılan görüşmelerde özellikle bugüne kadar ki tıbbi öyküleri sorgulandığında, hiçbirinin bilinen aşikar DM veya başka bir glukoz metabolizma bozukluğu yoktu. Ancak hastaların %28.2'si (n=27) hipertansiyon hastası idi. Bu grup hastaların hipertansif olma durumu ortalama 6.29 ± 6.16 yıl süreliydi.

Hastaların KAH, hipertansiyon ve DM yönünden aile öyküleri değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre hastaların anne, baba ve kardeşlerine ait belirtilen hastalık durumları Tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5: Anjiyografi geçiren hastaların KAH, Hipertansiyon, DM yönünden aile öyküsü durumları.

	Anne		Baba		Kardeş	
	Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)
KAH	21 (22.3)	74 (77.7)	41 (43.5)	54 (56.5)	20 (21.0)	75 (79.0)
HT	31 (32.9)	64 (67.1)	9 (9.4)	86 (90.6)	9 (9.4)	86 (90.6)
DM	23 (23.8)	72 (76.2)	6 (5.9)	89 (94.1)	11 (11.8)	84 (88.2)

Hastaların kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar kullanım durumları sorgulanarak Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: Koroner anjiyografi uygulanan hastaların ilaç kullanım durumları.

İlaç Adı	Kullanıyor	Kullanmıyor
	n (%)	n (%)
Aspirin	46 (48.2)	49 (51.8)
Klopidrogel	7 (7)	88 (93)
Statin	19 (20)	76 (80)
Fibrat	1 (1.05)	94 (98.95)
ACE inhibitörü	15 (16.1)	80 (83.9)
AT2 Bloker	12 (12.9)	83 (86.1)
Ca Kanal Bloker	9 (9.4)	86 (90.6)
Beta Bloker	22 (23.5)	73 (76.5)
Alfa Bloker	2 (2.3)	93 (97.7)

Çalışmamızda hastalarımızın koroner anjiyografi raporları incelenerek dört koroner damardaki (RCA, LCA, CX, LAD) darlık düzeyleri kayıt edildi. Buna göre tüm hastalar tutulum gösteren toplam damar sayısı açısından değerlendirildiğinde; %27.4’ünde (n=26) hiç tutulum olamazken, %17.9’unda

(n=17) tek damar, %24.2'sinde (n=23) iki damar, %28.4'ünde (n=27) üç damar, %2.1'inde (n=2) dört damarda aterosklerotik darlık saptandı.

Koroner damarlardaki %50 ve üzerindeki darlıklar (en az bir damar) ciddi KAH olarak, %50'den az olan darlıklar ise KAH olarak sınıflandırıldı. Hastalar KAH şiddet düzeyine bakılmaksızın değerlendirildiğinde; %25,3'ü (n=24) KAH yönünden sağlam iken, %74.7'sinde (n=71) KAH vardı. KAH saptanan 71 hastanın ise yaklaşık yarısında (n=35) %50 ve üzeri darlık, geri kalanında (n=36) ise %50'den düşük düzeyde darlık mevcuttu.

KAH saptanan hastalar cinsiyetleri açısından değerlendirildiğinde; %83.1'si (n=59) erkek, %16.9'u (n=12) kadındı. KAH yönünden sağlam olanların ise %75'i (n=18) erkek, %25'i (n=6) kadın idi.

Hastalar anjiyografi sonuçlarına göre, %50 ve üzeri ciddi darlık gösteren toplam damar sayısı bakımından tekrar değerlendirildiğinde; %20'sinde (n=19) tek damar, %16.7'sinde (n=12) iki damar, %3.2'sinde (n=3) üç damar, %1.1'inde (n=1) dört damar tutulumu mevcuttu.

KAH şiddeti açısından üç gruba ayrılan hastaların, anjiyografi sonuçlarına göre dört ana koroner damardaki tutulum sayıları Tablo 7'de gösterilmiştir. KAH varlığı saptanan hastalar, KAH'nın şiddet derecesi %50 ve üzeri ile %50'den düşük olarak iki gruba ayrıldığında dört ana koroner arterin tutulum ortalamaları Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 7: KAH şiddetine göre aterosklerotik darlık gösteren damar sayıları.

	LCA	LAD	CX	RCA
	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)
Normal	92 (96.8)	33 (34.7)	48 (50.5)	52 (54.7)
< 50 darlık	2 (2.1)	36 (37.9)	29 (30.5)	32 (33.7)
≥ 50 darlık	1 (1.1)	26 (27.4)	18 (18.9)	11 (11.6)
Toplam	95 (100)	95 (100)	95 (100)	95 (100)

Tablo 8: KAH şiddetine göre koroner arterlerin tutulum oranları.

	LCA Ortanca (min-max)	LAD Ortanca (min-max)	CX Ortanca (min-max)	RCA Ortanca (min-max)
KAH ≥ %50	0 (0–50)	80 (0–100)	50 (0–100)	30 (0–100)
KAH < %50	-	10 (0–40)	5 (0–40)	5 (0–40)

Üç grubun yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; KAH derecesi ≥%50 olan grupta yaş ortalaması 57.2±9.95, KAH derecesi <%50 olan grupta yaş ortalaması 54.19±9.44, KAH yönünden sağlam olan grupta yaş ortalaması 46.67±8.81 idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamda fark saptandı (p<0.001). Bu fark; KAH derecesi ≥%50 olan grup ile KAH derecesi <%50 olan grubun yaş ortalamasının, sağlam hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Tüm hastaların yaşları ile tutulum gösteren damar sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde; orta düzeyde pozitif yönde (r=0.370) istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) korelasyon saptandı. Hastaların yaşları ile ciddi tutulum (≥%50) gösteren damar sayısı karşılaştırıldığında orta düzeyde pozitif yönde (r=0.253) istatistiksel anlamlı (p=0.002) korelasyon saptandı. Ayrıca hastaların yaşları ile serum üre düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif yönde (r=0.385) istatistiksel anlamlı (p=0.001) korelasyon saptandı.

Tüm hastaların VKİ'leri değerlendirildiğinde; %25.26'sı (n=24) normal kilolu, %53.68'i (n=51) kilo fazlalığı, %14.7'si (n=14) evre-1 şişman, %5.26'sı (n=5) evre-2 şişman ve %1.02'si (n=1) ölümcül şişman olarak saptandı. KAH %50'den fazla grubun VKİ ortalaması 27.62±2.86, KAH %50'den düşük grupta VKİ ortalaması 27.72±7.28, KAH yönünden sağlam grupta VKİ

ortalaması 27.22 ± 3.78 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($p > 0.05$).

KAH şiddet düzeyine göre üç gruba ayrılan hastalar; tam kan parametreleri açısından değerlendirildiğinde, trombosit sayıları dışında herhangi bir parametrede istatistiksel anlam saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların KAH şiddeti düzeyine göre tam kan parametreleri ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

	KAH $\geq$ %50	KAH $<$ %50	KAH (-)	p*
	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	
Hgb	14.68 $\pm$ 1.22	15.31 $\pm$ 1.23	14.72 $\pm$ 1.43	>0.05
Hct	43.17 $\pm$ 3.13	44.87 $\pm$ 3.76	43.02 $\pm$ 3.86	>0.05
Mcv	88.98 $\pm$ 6.41	90,86 $\pm$ 2.9	88.63 $\pm$ 5.13	>0.05
Mch	30.36 $\pm$ 2.62	31.05 $\pm$ 1.47	30.54 $\pm$ 1.98	>0.05
Mpv	8.45 $\pm$ 0.97	8.39 $\pm$ 1.12	7.98 $\pm$ 0.63	>0.05
Plt	230.20 $\pm$ 57.20	234.97 $\pm$ 67.32	277.04 $\pm$ 72.88	0.018

* : One Way ANOVA

KAH şiddet düzeyi yönünden üç gruba ayrılarak incelenen hastaların rutin biyokimya parametrelerinin değerlendirmesinde; lipid paneli (kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid), üre, kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel anlamda fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 10). Ürik asit değerleri açısından ise anlamlı fark vardı ($p = 0.009$). Bu farkın tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığını tespit ettik.

Tablo 10: Koroner anjiyografi uygulanan hastaların KAH şiddeti düzeyine göre bazı rutin biyokimya parametrelerinin ortalama değerleri.

	KAH $\geq$ %50	KAH $<$ %50	KAH (-)
	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss
T.kolesterol	184.63 $\pm$ 36.95	205.75 $\pm$ 44.37	208.92 $\pm$ 46.39
Trigliserid	156.43 $\pm$ 104.30	136.50 $\pm$ 94.04	142.50 $\pm$ 61.23
HDL	42.71 $\pm$ 6.86	44.41 $\pm$ 9.58	45.96 $\pm$ 8.85
LDL	111.85 $\pm$ 33.74	131.93 $\pm$ 35.99	134.62 $\pm$ 43.88
Üre	30.26 $\pm$ 9.06	30.55 $\pm$ 8.09	27.96 $\pm$ 6.11
Kreatinin	1.06 $\pm$ 0.12	1.01 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.13
Ürik asit	6.08 $\pm$ 0.91	5.29 $\pm$ 1.02	5.16 $\pm$ 0.94

Lipid profili değerleri (kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol) yukarıda belirtilen hastalardan; KAH %50 ve üzeri darlık olan grupta 35 hastanın %40'ı (n=14), KAH %50'den az darlık olan grupta 36 hastanın %14'ü (n=5), KAH yönünden sağlam grupta ise 24 hastanın %4.2'si (n=1) antihiperlipidemik kullanıyordu.

Hastaların KAH gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilen diğer iki parametre non-HDL kolesterol (T.kolesterol–HDL kolesterol) düzeyi ve T.kolesterol/ HDL kolesterol oranıdır. Hastaların KAH şiddeti düzeyine göre non HDL kolesterol ve T.kolesterol/HDL kolesterol oranı arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Hedeflenen non HDL kolesterol değeri; LDL kolesterol değerine 30 mg/dl eklenerek elde edilir. Buna göre KAH şiddeti düzeyine göre; KAH $\geq$ %50 olan grupta hedef değerden yüksek hasta sayısı %42.9 (n=15), KAH $<$ %50 olan grupta hedef değerden yüksek hasta sayısı %61.1 (n=122), KAH yönünden sağlam olan grupta hedef değerden yüksek hasta sayısı %58.3 (n=14) oranındaydı.

Tablo 11: Hastaların KAH şiddeti düzeyine göre non HDL kolesterol seviyesi ve T.kolesterol/HDL kolesterol oranı.

	KAH $\geq$ %50	KAH $<$ %50	KAH (-)
	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss
Non-HDL- K	142.85 $\pm$ 36.22	156.94 $\pm$ 43.16	162.96 $\pm$ 44.29
T.kol. / HDL-K	4.43 $\pm$ 1.02	4.75 $\pm$ 1.47	4.65 $\pm$ 1.13

Hastalar OGTT 0.saat ve OGTT 2.saat değerleri yönünden incelendiğinde; OGTT ile DM ve pre-diyabet durumları dışlansa bile, OGTT 2.saat değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel fark mevcuttu ($p=0.008$) (Tablo 12).

Tablo 12: KAH gruplarının OGTT 0.saat ve OGTT 2.saat değerleri ve karşılaştırılması.

	KAH $\geq$ %50	KAH $<$ %50	KAH (-)	p*
	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	
OGTT 0.saat	96.49 $\pm$ 17.14	93.86 $\pm$ 8.15	93.71 $\pm$ 8.4	0.592
OGTT 2.saat	114.43 $\pm$ 22.81	105.25 $\pm$ 22.38	108.25 $\pm$ 21.18	0.008

* : One Way ANOVA

Hastaların 2012 ADA kriterlerine göre OGTT 0 ve 2.saat glisemi düzeyleri normal sınırlarda tespit edilmesine rağmen, her iki saat glisemi düzeyi ortalaması ile dört ana koroner arterdeki darlık düzeylerinin korelasyonu incelendi. Buna göre OGTT 0.saat glisemi değerleri ile RCA, LAD ve CX arterler arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla $r=0.338$, $r=0.254$ ve $r=0.235$) istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.013$ ve $p=0.022$) korelasyon saptandı (Tablo 13). OGTT 2.saat glisemi değerleri ile LCA ve RCA dışındaki ana koroner damarlarda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 14).

Tablo 13: OGTT 0. saat glisemi düzeylerinin koroner ateroskleroz ile ilişkisi.

Koroner Damar	r	p*
LCA	0.141	0.176
LAD	0.254	0.013
CX	0.235	0.022
RCA	0.338	0.001

*: Spearman korelasyon testi

Tablo 14: OGTT 2. saat glisemi düzeylerinin koroner ateroskleroz ile ilişkisi.

Koroner Damar	r	p*
LCA	0.148	0.153
LAD	0.276	0.007
CX	0.262	0.010
RCA	0.161	0.119

*: Spearman korelasyon testi

OGTT 0.saat glisemi düzeyleri ile koroner tutulum gösteren toplam damar sayısı ilişkisi incelendiğinde; orta düzeyde ($r=0.187$) bir korelasyon mevcuttu. OGTT 2.saat glisemi düzeyleri ile toplam damar sayısı arasında orta düzeyde ($r=0.236$) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.022$) korelasyon saptandı.

Koroner tutulum oranı %50 ve üzerinde olan damarlar ciddi tutulum gösteren damarlar olarak tanımlandığında; OGTT 0.saat glisemi düzeyleri ile ciddi tutulum gösteren damar sayısı arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptandı ($p=0.057$). Ancak OGTT 2.saat glisemi düzeyleri ile ciddi tutulum gösteren damar sayısı arasında orta düzeyde ($r=0.348$) istatistiksel anlamlı ($p<0.001$) korelasyon mevcuttu.

KAH değerlendirmesi amacı ile anjiyografi öncesi efor testi yapılan hastalardan efor (+) çıkan 48 hastanın; %39.6'sında ($n=19$) %50 ve üzeri koroner tutulum, %35.4'ünde ($n=17$) %50'den az koroner tutulum, %25'inde ($n=12$) normal koroner arter anatomisi saptandı. Efor (-) çıkan 17 hastanın; %29.4'ünde ($n=5$) %50 ve üzeri koroner tutulum, % 47.1'inde ($n=8$) %50'den az koroner tutulum, %23.5'inde ($n=4$) normal koroner arter anatomisi saptandı. Eforlu testi uygulanan 65 hastanın, test sonucu ile toplam tutulum gösteren damar sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=0.489$).

KAH şiddet derecesine göre üç gruba ayrılan hastalar; sigara içmeyen, sigara içmiş ama bırakmış ve sigarayı halen içen olarak gruplandırıldığında arada saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.069$) (Tablo 15). Ancak sigara içmiş olanlar ile halen içenleri hiç içmemişler ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.042$). Sigarayı halen içen ve içip bırakan hastaların tükettikleri günlük sigara sayısı ile ciddi tutulum gösteren ($\geq\%50$) damar sayısı arasında, orta düzeyde ($r=0.237$) korelasyon saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.258$).

Tablo 15: KAH grupları ile sigara kullanımının karşılaştırılması.

	Hiç içmemiş	İçmiş, ama bırakmış	Halen içiyor	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
KAH $\geq$ %50	5 (13)	24 (67.7)	6 (19.3)	>0.05
KAH < %50	10 (29)	15 (42)	11 (29)	
Sağlam	11 (44.2)	10 (43.5)	3 (12,3)	
Toplam	26 (27.4)	49 (51.6)	20 (21)	

* : Ki-kare testi

Hastaların böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) hesaplandı. GFH hesaplamasında en çok kullanılan Cockcroft-Gault ve MDRD (Modification of Diet in Renal disease) formülasyonu kullanıldı. Hastaların KAH şiddetine göre üç gruba ayrılarak yapılan GFH ortalamalarının değerlendirilmesinde her iki formülasyonda da istatistiksel anlamlılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.286$ ve $p=0.185$). Ancak istatistiksel anlam olmasa da, KAH şiddeti arttıkça GFH ortalama düzeylerinin azaldığı gözlemlendi (Tablo 16) (Şekil 9,10). Hastalar KAH var ve yok şeklinde gruplandığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p=0.160$). Hastaların GFH&CG ve GFH&MDRD değerleri ile yaşları arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r= -0.544$ ve $p<0.001$; $r= -0.282$ ve $p=0.006$). Hastaların GFH&CG ve GFH&MDRD değerleri ile serum kreatinin değerleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r= -0.348$ ve $p=0.001$; $r= -0.563$ ve $p<0.001$). Ayrıca GFH&CG değerleri ile serum üre düzeyi arasında negatif yönde ($r= -0.185$; $p=0.073$) korelasyon belirlendi.

Tablo 16: GFH düzeylerinin KAH şiddet derecesi ile karşılaştırılması

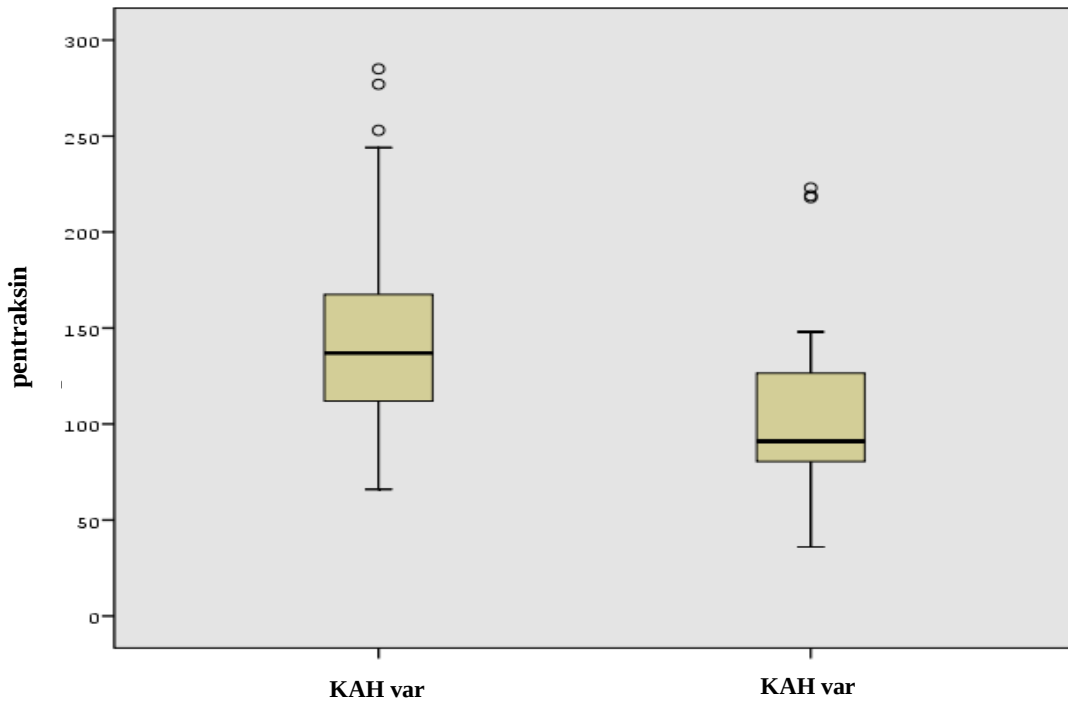
	KAH $\geq$ %50	KAH < %50	Sağlam	p*
	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	Ort. $\pm$ ss	
GFH&CG†	89.85 $\pm$ 16.50	93.42 $\pm$ 22.64	98.52 $\pm$ 22.52	>0.05
GFH&MDRD‡	71.74 $\pm$ 7.98	75.97 $\pm$ 10.86	75.83 $\pm$ 13.20	>0.05

* : One Way ANOVA

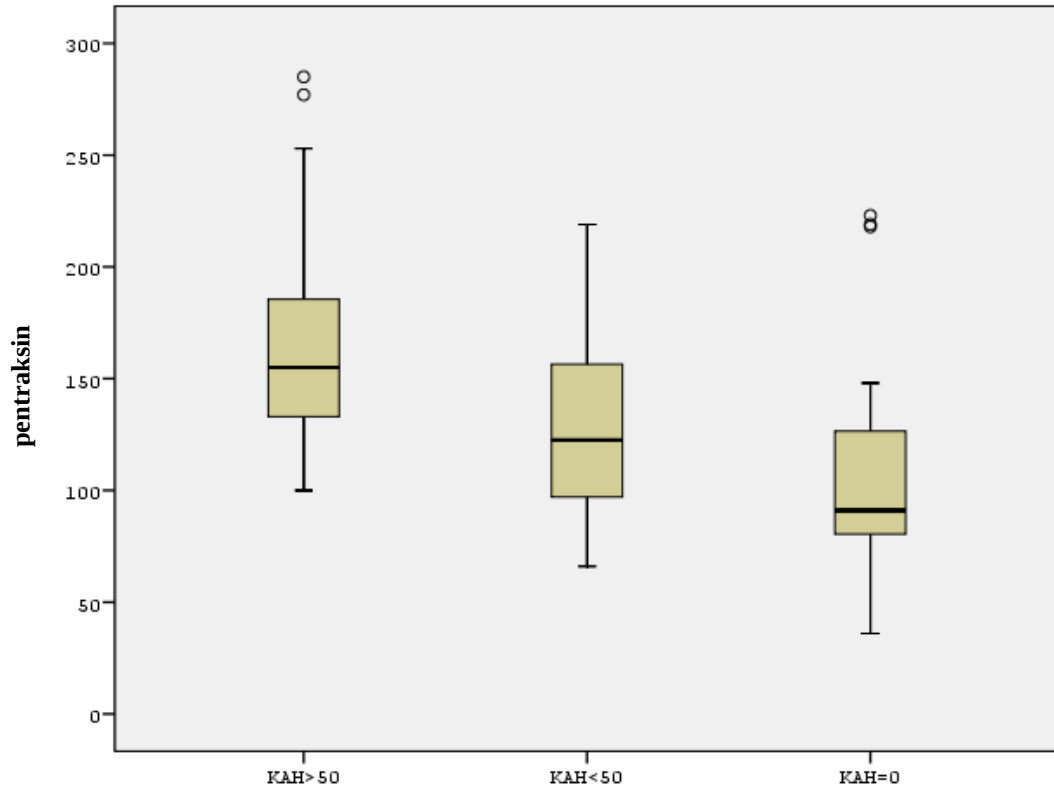
† : Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFH değerleri

‡ : MDRD (Modification of Diet in Renal disease) formülü ile hesaplanan GFH değerleri

Hastalar KAH varlığına göre PTX-3 düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde; KAH (-) olan grupta PTX-3 düzeyleri ortalaması 109.83 ± 49.06 ; KAH (+) olan grupta PTX-3 düzeyleri ortalaması 146.48 ± 48.52 idi. Gruplar arasında PTX-3 düzeyleri ortalaması açısından istatistiksel anlamda fark saptandı ($p=0.002$) (Şekil 11). Hastalar KAH şiddeti yönünden üç gruba ayrıldığında PTX-3 düzeyleri ortalaması; %50 ve üzeri darlığı olan grupta 165.66 ± 49.10 ; %50'den az darlığı olan grupta 127.83 ± 40.51 ; KAH açısından sağlam olan grupta 109.83 ± 49.06 olarak saptandı. Üç grup arasında PTX-3 düzeyleri ortalamaları açısından istatistiksel anlamda fark saptandı ($p< 0.001$) (Şekil 12). İstatistiksel anlamlı bu farkın; KAH açısından sağlam olan grubun PTX-3 ortalama değerlerinin, %50 ve üzeri darlığı olan grubun PTX-3 ortalama değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı tespit edildi.



Şekil 9: KAH varlığı açısından PTX-3 düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması.

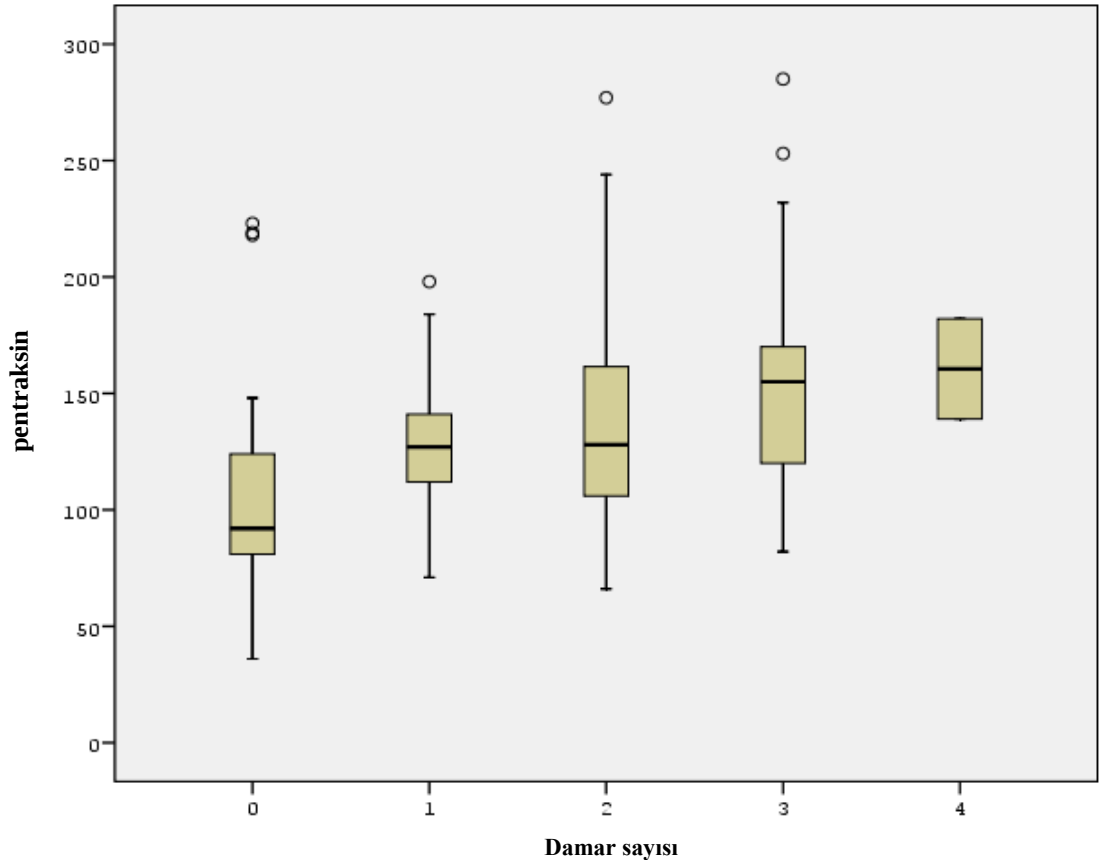


Şekil 10: KAH şiddet derecesine göre PTX-3 düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması.

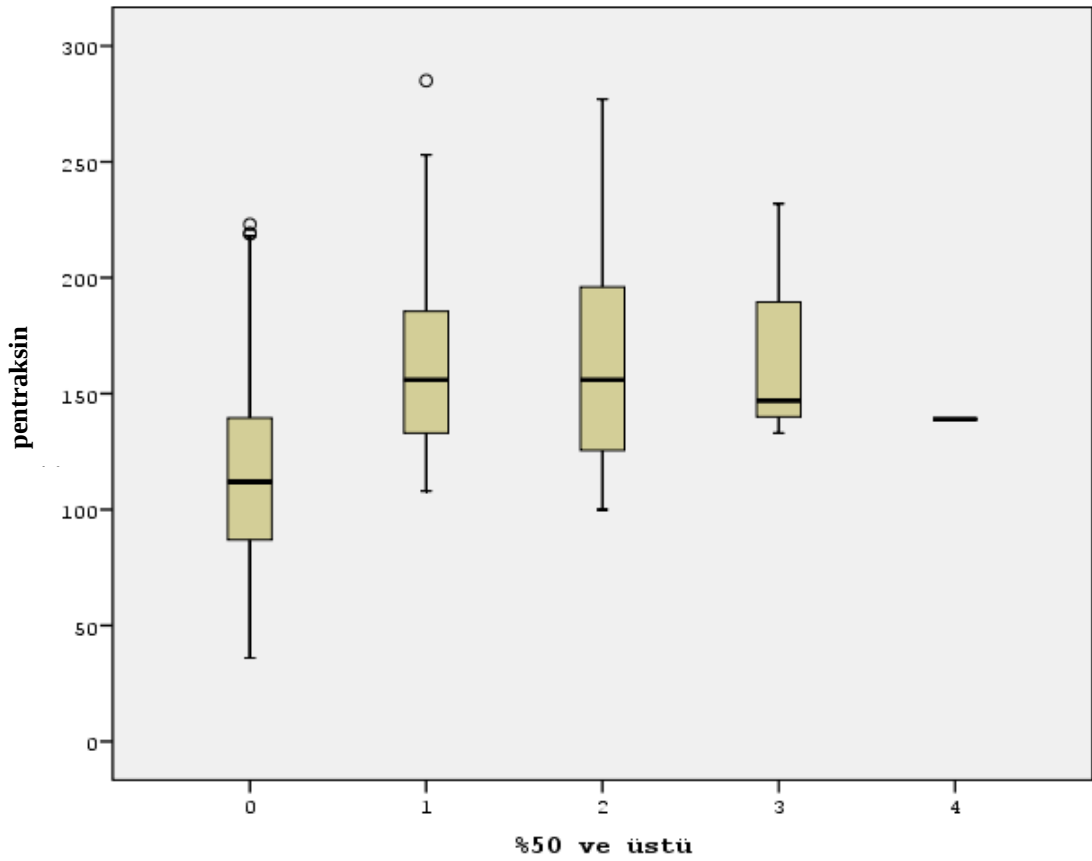
Hastaların aterosklerotik tutulum gösteren damar sayısına göre PTX-3 ortalama değerleri; koroner tutulum olmayan grupta 110.40 ± 48.11 ; tek damar tutulumunda 132.35 ± 32.96 ; iki damar tutulumunda 142.57 ± 55.88 ; üç damar tutulumunda 156.07 ± 50.53 ; dört damar tutulumunda 160.50 ± 30.41 olarak saptandı. Gruplar damar sayısı açısından ortalama PTX-3 değerleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamda farklılık saptandı ($p=0.018$). Gruplar arasındaki istatistiksel bu fark, üç damar tutulumu olan grupların ortalama PTX-3 değerlerinin koroner tutulum olmayan grubun ortalama PTX-3 değerlerinden daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Şekil 13).

Hastaların ciddi aterosklerotik tutulum (≥ 50) gösteren toplam damar sayısına göre PTX-3 ortalama değerleri incelendi. PTX-3 ortalama değerleri, ≥ 50 'den az tutulum gösteren grupta 120.63 ± 44.62 ; tek damar (≥ 50) tutulumu olan grupta 166.42 ± 47.96 ; iki damar (≥ 50) tutulumu olan grupta 165.42 ± 55.63 ; üç damar (≥ 50) tutulumu olan grupta 170.67 ± 53.58

ve dört damar ($\geq 50\%$) tutulumu 139 olarak saptandı. Dört damar tutulumu sadece bir hastada mevcuttu. Bu yüzden standart sapması hesaplanamadı. Ciddi aterosklerotik tutulum ($\geq 50\%$) gösteren toplam damar sayısına göre PTX-3 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) (Şekil 14).



Şekil 11: Koroner tutulum gösteren damar sayısına göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması.

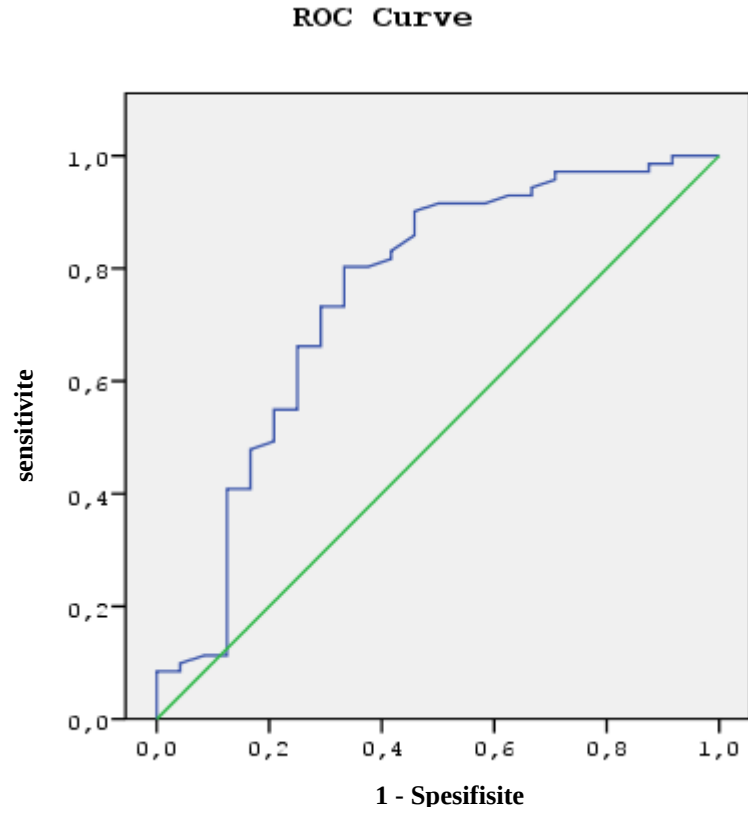


Şekil 12: Ciddi aterosklerotik tutulum ($\geq\%50$) gösteren toplam damar sayısına göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırması.

Hastalar KAH için risk taşıyan 50 yaş sınır kabul edilerek iki gruba ayrıldı. 50 yaştan küçük hasta sayısı %41.1 (n=39), 50 ve üzeri yaş hasta sayısı %58.9 (n=56) idi. Buna göre 50 yaştan küçük hastaların oluşturduğu grubun ortalama PTX-3 düzeyleri 125.85 ± 47.91 ; 50 ve üzeri yaş hastaların oluşturduğu grubun ortalama PTX-3 düzeyleri 145.15 ± 51.95 olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama PTX-3 düzeyleri yönünden istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($p=0.069$).

Hastaların ortalama PTX-3 düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerin oluşturduğu grubun ortalaması 143.90 ± 53.05 ; kadınların oluşturduğu grubun ortalaması 108.67 ± 26.92 idi. Gruplar arasında ortalama PTX-3 düzeyleri yönünden istatistiksel anlamda farklılık vardı ($p=0.008$).

KAH varlığını saptamada; sensitivite ve spesifite toplamının en yüksek değerini kesim noktası olarak belirlediğimizde; %73.2 sensitivite, %70.8 spesifite düzeyi için PTX-3 değeri 117 pg/ml olarak belirlenmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan 0.751 olarak bulunmuştur (Şekil 15).



Şekil 13: PTX-3 için sensitivite ve spesifite grafiği ve ROC eğrisi

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de ölüm nedenlerinde birinci sıraya yükselmiş olan KAH'nın erken tespiti ve tedavisi hakkında çok fazla çalışma yapılmaktadır. Biz de araştırmamızda koroner aterosklerozun varlığını ve şiddetini erken ve kolay bir şekilde tespit etmede faydalı olabileceğini düşündüğümüz PTX-3'ün; KAH şüphesi olan stabil hasta grubunda, hastalığın varlığı ve şiddeti ile bir ilişkisi olup olmadığını inceledik. Değerlendirme sonucunda; KAH varlığı durumunda KAH yönünden sağlam olanlara göre PTX-3 değerleri yüksek bulundu. KAH olan hastalarda ise; %50 ve üzeri darlık olan grupta %50'den düşük darlığı olan gruba göre PTX-3 değerleri daha yüksek olarak tespit edildi. Yine tutulan damar sayısı ve %50 ve üzeri darlığı olan ciddi tutulumlu damar sayısı yönünden karşılaştırdığımızda da KAH olan grubun PTX-3 değerleri, sağlam olan gruba göre yüksek saptandı. Yine KAH varlığı ile ilişkisi gösterilmiş olan serum ürik asit düzeyleri yönünden, %50 ve üzerinde darlık olan grupta en yüksek, sağlam olan grupta ise en düşük serum ürik asit düzeylerini tespit ettik.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda plazma PTX-3 miktarı artarken aterosklerotik olmayan lezyonlarda artmadığının ve PTX-3'ün lokalize damarsal inflamasyonun ve hasarın bir belirteci olduğunun gösterilmesiyle, klinik aterosklerotik olaylar ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması önem kazanmıştır. Ayrıca ST elevasyonlu miyokard infarktüsü olanlarda; yine subklinik KVH olanlarda olmayanlara göre PTX-3 düzeyinin yüksek bulunması da bu grup hastalarda plazma PTX-3 düzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur.

PTX-3'ün fonksiyonel kullanımı hakkında bilinenler, gün geçtikçe daha iyi anlaşılmakta ve klinik pratiğe yansımaktadır. Sadece aterosklerozun bir göstergesi olmayıp; böbrek yetmezliği (39,79), akut miyokard infarktüsü (44), akut akciğer hasarı değerlendirilmesi (51) ve preeklampsi (78) değerlendirmesinde iyi bir belirteç olduğu değerlendirilmektedir. Tüm bu klinik tabloların ortak yönü, hepsinde damar tutulumu olması ve PTX-3'ün endotelden salgılanan bir belirteç olması olabilir. PTX-3 ile ilgili ilk temel immünohistokimyasal çalışmalardan olan Maura Camozi ve arkadaşları

tarafından gerçekleştirilen çalışmada, PTX-3'ün düz kas hücrelerinde fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF 2) uyarısıyla oluşan proliferasyonu ve kemotaksisi inhibe ettiği gösterilmiştir. PTX-3'ün doğrudan damar endotelinden ve inflamasyona yanıt olarak salgılanması bu belirtiye olan ilgiyi artırmıştır. Michael S. Rolph ve arkadaşları da bu belirteci merak etmişler ve yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada tüm aterosklerotik plaklarda PTX-3 tespit ederken, aterosklerotik olmayan lezyonlarda ise hiç PTX-3'e rastlamamışlar. PTX-3 salgılayan hücreler olarak ta makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini göstermişler (75). Monica Salio ve arkadaşlarının koroner arter ligasyonu yoluyla akut Mİ oluşturdukları farelerde yaptıkları çalışmada; doku mRNA ekspresyonu ve dolaşan PTX-3 seviyelerinde artış görülmüştür. PTX-3 yetersiz olan farelerde %33 daha fazla miyokard hasarı olduğu tespit edildi. Bu hasarın nedeni olarakta yeniden akım sağlanamayan alanın daha geniş olması ve artmış apoptozis olarak gösterildi. İlave olarak, PTX-3 yetersiz farelerde akut Mİ sonrası dolaşan IL-6 ve lezyon dokusunda depolanan C3 miktarları da artmış olarak bulundu (83).

Bu temel çalışmaların ışığında PTX-3'ün klinik pratikte kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlandı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde düzenlenmiş olan bir çalışmada Kenji Inoue ve arkadaşları bir doktorun ofisinde hipertansiyon, hiperlipidemi, DM veya KVH nedeniyle takip edilen 162 hastayla bir üniversite hastanesinde koroner arter hastalığı değerlendirilmesi amacıyla anjiyografi uygulanan 252 hastanın kan örnekleri alınarak plazma PTX-3 düzeyleri ortalamasını karşılaştırmışlar. İskemik kalp hastalığı ön tanısıyla anjiyografi işlemi uygulanan hastaların PTX-3 ortalamaları bizim çalışmamız ile paralellik göstermiş ve anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Koroner arter hastalığı düşünülerek anjiyografi uygulanan hastaların ileri analizleri sonucunda; efor anjinası olan 52 hastayla UAP (Unstabil Anjina Pektoris) olan 16 hastanın kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda, UAP olan hasta grubunda PTX-3 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Efor anjinası olan grupta ise yüksek sonuçlar bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (82). Biz çalışmamızda, KAH

etyolojisinde rolü olan ve PTX-3 düzeylerini artıran DM, KBY gibi hastalıkları olanları dahil etmediğimiz için, tespit ettiğimiz PTX-3 düzeylerimizin KAH varlığı ve şiddetini göstermede daha anlamlı olabileceğini düşünüyoruz.

PTX-3 hakkında yapılan araştırmalar arttıkça yeni araştırmalar için de ilham kaynağı olmuştur. Örneğin Junichi Matsubara ve ekibi kalp yetmezliği olan hastalarda PTX-3'ün de dahil olduğu birçok belirtecin düzeylerini araştırmış ve sonuçta sadece PTX-3'ün yüksek düzeylerinin normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için bağımsız bir belirteç olarak kabul edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Nancy Swords Jenny ve arkadaşlarının yaptıkları ve 1583 hastanın katıldığı oldukça büyük ölçekli çalışmada subklinik KVH ve onun doğurduğu sonuçlar ile PTX-3 ilişkisi irdelenmiştir. Çalışma sonucunda subklinik KVH olanlarda PTX-3 düzeyleri hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş. KVH oluşumunu etkileyebilecek yaş, cinsiyet ve etnik özelliklere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra PTX-3 düzeyleri yeniden değerlendirildiğinde; PTX-3'teki yükselme KVH'tan ölümle ilişkili bulunurken, anjina ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak belirttikleri ise CRP ve KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak, PTX-3 KVH ve tüm nedenlerle ölümle ilişkili bulunmuştur (77). Dong-Hyeon Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ST elevasyonlu Mİ geçiren hastalar ile UAP tanısı konulan hastaların olduğu gruplar karşılaştırıldı. STEMI grubunun PTX-3 serum düzeyleri diğer gruptan anlamlı yüksek bulundu. Ancak NSTEMI grup ile UAP grup arasında PTX-3 düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamadı. Serum PTX-3 konsantrasyonu hastanedeki ölüm/ MI ve 6 aylık dönemdeki ölüm/MI ile yakın ilişki göstermiştir. Shigeru Matsui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise UA/NSTEMI nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 204 hastadan, 6 aylık izlem periyodunda kardiyak olay gelişen 26 hastada ölçümü yapılan PTX-3 ve NT-proBNP düzeyleri bağımsız olarak kardiyak olay gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (84). Bizim çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların izlemi yapılamamış ve kardiyak olay gelişip gelişmediği, kardiyak olay gelişimi ile PTX-3 düzeylerinin korelasyon gösterip göstermediği tespit edilememiştir.

Literatürdeki KAH ile PTX-3 değerleri ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde, daha çok AMİ gibi akut tablolar esnasında ve hemen sonrasında alınan kan örneklerinden PTX-3 değerleri ölçülmüştür. Bizim araştırmamızda ise KAH şüphesi olan hastaların elektif şartlarda anjiyografi uygulaması sonrası 5-10 gün süre geçtikten sonraki dönemde alınan serum örneklerinden PTX-3 değerleri ölçülmüştür. Araştırmamızda yukarıda belirtilen çalışmalarda olduğu gibi KAH olan hastalar prospektif olarak izlenemediği için, PTX-3 düzeylerine göre hastaların sonradan gelişen kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirmesi yapılamamıştır. Ancak KAH'a sahip hastaların anjiyografik olarak tespit edilen koroner arter darlık dereceleri ve inflamatuvar belirteçlerin PTX-3 değerleri ile ilişkisi diğer çalışmalarla paralellik göstermiştir. Diğer araştırmalar ile uyumlu olmak üzere üç gruba (koroner darlık oranı $\geq$ %50 , $<$ %50 ve normal koroner arter anatomisi olan hastalar) ayırdığımız hastalarda, PTX-3 değerleri anjiyografik olarak KAH tespit edilmeyen grupta en düşük, KAH olup aterosklerotik darlık oranı $\geq$ %50 olan grupta en yüksek tespit edildi.

Hastalarımızın LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid değerleri arasında KAH varlığı ve şiddeti açısından farklılık yoktu. Tam tersine özellikle KAH'lığı %50 ve üzeri olan grupta belirtilen parametrelerin ortalamaları diğer gruplara göre düşük çıkmıştır. Yapılan incelemede bu beklenmeyen lipid parametre değerlerinin, özellikle ciddi aterosklerotik darlığı olan ($\geq$ %50) grupta yaygın antihiperlipidemik kullanımından kaynaklandığı saptandı.

İnflamatuvar belirteçlerin dışında ileri dönem kardiyovasküler olay gelişiminde prognostik öneme sahip diğer bir risk faktörü de total kolesterol/HDL kolesterol oranıdır. Ülkemizdeki TEKHARF çalışmasında yapılan değerlendirmede, kardiyovasküler nisbi riski prospektif biçimde en iyi öngördüren değiştirilebilir iki parametreden biri SKB, diğeri de total kolesterol/HDL kolesterol oranı olarak belirlenmiştir (2). Arsenault ve ark. ise EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Norfolk çalışmasından alınan 870 kişinin hasta grubunu oluşturduğu yuvalandırılmış vaka-kontrol çalışmasında, total kolesterol/HDL kolesterol, Apo B/Apo AI, LDL_{NMR} / HDL_{NMR} (nuclear magnetic resonance spectroscopy) oranlarını

incelemiştir. Metabolik Sendrom varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak yüksek lipid parametreleri oranları artmış KVVH riski ile ilişkili bulunmuştur (85).

LDL kolesterol dışında ateroskleroz gelişiminde önemli olan bir diğer parametre non-HDL kolesteroldür. National Cholesterol Education Program (NCEP) rehberinde non HDL kolesterol, sadece hipertrigliseridemi varlığında ikincil hedef olarak önem taşısa da; yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada en az LDL kolesterol kadar, hatta ondan daha iyi KVVH risk belirteci olabileceği saptanmıştır (86). Kitamura ve ark.'nın yaptığı CIRCUS (Circulatory Risk in Communities Study) çalışmasında, non-HDL kolesterol değeri 140 mg/dL'nin üzeri değerlerde KVVH riski artmış olarak belirlenmiştir (87). Noda ve ark.'nın obezite sıklığının batılı ülkelere göre daha az olduğu Japonya kırsal kesiminden bir çalışma grubunda yaptığı araştırmada, artmış non-HDL kolesterol değerleri erkeklerde yüksek KVVH mortalitesi ile ilişkili iken, kadınlarda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak erkeklerin kadınlara göre KVVH risk faktörü olarak sayılan yüksek kan basıncı, glukoz değerleri ve sigara kullanım oranlarına sahip olmaları öne sürülmüştür (88). Araştırmamızdaki hastaların total kolesterol/HDL kolesterol oranı ve non-HDL kolesterol düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark saptanmadı. Araştırmamızın örneklem sayısının küçük olması başta olmak üzere, hastalarımızın bir kısmının antihiperlipidemik ajan kullanması ve diyetlerine toplumun diğer kesimlerine oranla daha fazla dikkat etmelerinin bu sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir.

KAH'nın ve MI'nin risk belirteçlerinden birinin de Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) olduğu belirtilmektedir. MPV değerlerinin MI sırasında ve takip eden birkaç haftada yüksek olduğu saptanmıştır (89). KAH'na sahip hastaları kapsayan bir çalışmada ise, daha yüksek MPV değerlerine sahip hastaların koroner lezyonların yaygınlığına bakılmaksızın, düşük değerleri olanlara göre MI geçirme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). Muscari ve ark.'ları MPV $\geq$ 8,4 olan hastalarla iskemik EKG değişiklikleri arasında ilişki saptarken; Pizzulli ve ark.'ları ise kanıtlanmış KAH olanlarda kontrol grubuna, unstabil anjinası olanlarda stabil anjinası olanlara göre yüksek MPV değerleri

saptamıştır (91). Bizim araştırmamızdaki hasta gruplarımızda da, mevcut literatür verilerine paralel olarak istatistiksel anlam ifade etmese de, KAH darlık şiddetine göre üç grup arasında ortalama MPV değerleri yüksekten düşüğe doğru sıralanmaktaydı. KAH ile MPV ilişkisini değerlendirdiğimiz bu sonuçlar, hasta sayısı yüksek araştırma gruplarında tekrar edildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Bickel ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, anjiyografik olarak KAH olduğu gösterilmiş 1017 hastanın serum ürik asit seviyelerini incelemişler. Ortalama 2.2 yıl süresince takip ettikleri KAH grubunu serum ürik asit seviyesi 5.1 mg/dL altında olanlar ile serum ürik asit seviyesi 7.1 mg/dL üzerinde olanlar şeklinde ikiye ayırmışlar. Sonuçta, serum ürik asit düzeyi 5.1 mg/dL altında olan grubun mortalite hızı %3.4 iken, 7.1 mg/dL üzerinde olan grubun mortalite hızını %17.3 bulmuşlar (92). Emrah İpek ve ark.'ları ise yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran ve KAH ön tanısı ile anjiyografi uygulanan 100 hastanın koroner arterlerinin kan akımını ve serum ürik asit düzeylerini incelemişler. Bu çalışmanın sonucunda serum ürik asit yüksekliğinin koroner kan akımını olumsuz yönde etkilediğini tespit etmişler (93). Biz de araştırmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde serum ürik asit değerlerinin, ciddi darlık grubunda en yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk. Serum kreatinin değerleri incelendiğinde ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da koroner darlık şiddeti ile orantılı olarak KAH %50 ve üzeri olan grupta en yüksek, KAH yönünden sağlam olan grupta en düşüktü.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Yukarıda belirtilen çalışmaların bir kısmında KAH olan hastalar prospektif olarak izlenerek, mevcut PTX-3 düzeyleri esas alınarak sekonder kardiyovasküler olay (Mİ, ölüm, inme) gelişme riski değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamız kesitsel olmasından dolayı böyle bir değerlendirme yapamadık. Ayrıca hasta örnekleminin seçiminde; glukoz metabolizması bozuklukları (BAG, GTB, DM) başta olmak üzere, KBY, tiroid disfonksiyonu, erken dönem Mİ (<3 ay) gibi hastalıklar dışlanarak KAH'ye etkili olabilecek faktörler azaltılmaya çalışılmıştır. Bu nedenle hasta örneklem sayısı düşüktür. İleri dönemde

KAH'ye etkili eşlikçi hastalık ve durumların dışlandığı yüksek örneklem sayısına sahip epidemiyolojik çalışmaların yapılması, PTX-3'ün KAH varlığı ve şiddeti hakkında bir belirteç olmasına ışık tutacaktır.

SONUÇ

Araştırmamız kapsamında elde ettiğimiz veriler değerlendirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1. Serum PTX-3 seviyeleri KAH'nin varlığını saptamada erken bir belirteç olabilir. Araştırma sonucunda; PTX-3 seviyeleri KAH olan grupta, KAH olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

2. Serum PTX-3 seviyeleri KAH varlığı durumunda koroner aterosklerotik tutulumun şiddeti hakkında bilgi verebilir. KAH tutulumu %50'nin üzerinde olan grupta, KAH tutulumu %50'nin altında olan ve sağlam gruplara göre PTX-3 seviyeleri daha yüksek saptanmıştır.

3. Hastalarda aterosklerotik tutulum gösteren toplam damar sayısı açısından PTX-3 değerleri incelendiğinde, tek ve üç damar tutulumu olan grupların ortalama PTX-3 değerlerinin hiç tutulumu olmayan hasta grubunun PTX-3 değerlerinden daha yüksek olduğu saptandı.

4. Hastalarda ciddi aterosklerotik tutulum ($\geq$ %50) gösteren toplam damar sayısı açısından PTX-3 değerleri incelendiğinde, %50 ve üzeri tutulum gösteren tek veya çoklu damar sayılı hasta gruplarının PTX-3 değerlerinin hiç tutulumu olmayan hasta grubunun PTX-3 değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı.

5. KAH'ye etki ettiği düşünülen değişkenler lojistik regresyon modeli ile birlikte değerlendirildiğinde; PTX-3'ün bu değişkenlerden bağımsız olarak KAH'yı belirlemede etkili olduğu saptandı.

6. Serum ürik asit düzeylerinin %50 ve üzeri darlık olan grupta en yüksek, sağlam grupta ise en düşük düzeylerde olduğu saptandı.

Öneriler

1. KAH, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de en sık ölüm nedenidir. Bu nedenle önlenabilir risk faktörleri açısından birinci

basamak sağlık hizmeti sunumunda görev alan hekimler olarak hastalarımıza gerekli yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve diyet önerilerinde bulunmalı ve onları teşvik etmeliyiz.

2. Anjiografi invazif ve belirli merkezlerde yapılabilen bir tanı yöntemi olduğundan dolayı çok tercih edilmemektedir. PTX-3 gibi belirteçler ise basit bir kan tahlili ile koroner ateroskleroz varlığı ve şiddetini tahmin etmede yol gösterici olabilir.
3. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ile anlamlı kabul edilebilecek PTX-3 değerlerinin tespit edilmesi, KAH hastaları için rutin kullanıma girmesini sağlayabilir.
4. Serum rik asit düzeyleri de koroner ateroskleroz varlığını tahmin etmede faydalı olabileceğinden, birinci basamak hizmet sunumunda kısıtlı laboratuvar imkanları olan aile hekimleri için yol gösterici bir tetkik olabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, World Health Organization,1999.
2. Prof. Dr. Altan ONAT. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf
3. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease, In: Braunwald E (ed). Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1010-1039.
4. Atherosclerosis: Molecular and Cellular Mechanisms. Edited by Sarah Jane George and Jason Johnson Copyright © 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN: 978-3-527-32448-4
5. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. J Nucl Med 2007;48:1800–1815.
6. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty RM. In the Elderly, Interleukin-6 Plasma Levels and the –174G>C Polymorphism Are Associated With the Development of Cardiovascular Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2002; 22: 2066-2071.
7. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115:169-171.
8. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of Associations of Pentraxin 3 With Cardiovascular Disease and All-Cause Death. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:594-9.
9. Houmond M. Coronary Artery Disease New England Medical Journal 2008;1:1–13.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology, and American Heart Association Committee on the Management of Patients With Unstable Angina ACC/AHA 2002 guideline update for the management

of patients with unstable angina and non–STsegment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002;40:1366.

- 11.**Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's the Heart. Part 3. 3th ed. U.S.A: Medical Publishing Division 2002:1065–1907.
- 12.**Andreoli T, Carpenter C, Bennet JC, Plum F. Cardiovascular disease. Cecil Essentials of Medicine, 4th Ed Philadelphia; W.B.Saunders Company 2000:3–5.
- 13.**Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004;109: III 27-32.
- 14.**Ekmekçi A: Koroner arter hastalığının tedavisinde damar endotel fonksiyonları. İstanbul1995. p.7.
- 15.**Cotran RS, Bnscoe DM. Endothelial cells in inflammation. In Kelly WN. Et al (eds): Textbook of Rheumatology. Philadelphia W.B.Saunders Company 1997;183-198.
- 16.**Heper C. Ateroskleroz. C:\Documents and Settings\PC\Desktop\ ATEROSKLEROZ - Dr_Cem Heper. Htm
- 17.**Farsak B, Yıldırım A, Akyon Y. Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. J Clin Microbiol 2000;38:4408-11.
- 18.**Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC: Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. Transplant Immunol 1997;5:104-111
- 19.**Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19):2486-2497.
- 20.**Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids,

apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002-9.

21. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937.
23. Koldaş L. Bir Bütün Olarak Kardiyovasküler Riskin Ele Alınmasının Önemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi No: 64 • Nisan 2008; s. 25–42.
24. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
25. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
26. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91:v1-v52.
27. Kilicli-Camur N, Demirtunc, R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11:CR387–92.
28. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399–404.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*. Suppl. 1:S:5–14, 2004.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes–2011, *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S11–61.

- 31.**Norhammar A, Malmberg K, Ryde'n L, Tornvall P. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838–44.
- 32.**Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulindependent diabetes mellitus. The Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750–54.
- 33.**Lewey AS, Eckardt KU, Isukamoto Y, Levin A. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney International 2005;67:2089–2100.
- 34.**United States Renal Data System. *USRDS 2002 annual data report*
- 35.**Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu
- 36.**Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. The McGraw- Hill Companies,inc .USA 1998;1513-20.
- 37.**Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron* 2000;85:9-14.
- 38.**Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
- 39.**Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22(6):459–73.
- 40.**Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity, *Vaccine* 2003;21(2):43–47.

41. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
42. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update, *J Clin Invest* 2003;111:1805–1812.
43. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res* 1997;16: 127-136.
44. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, et al. Prognostic Significance of the Long Pentraxin PTX3 in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;110:2349-2354.
45. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
46. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267(31):22190-7.
47. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL- 1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins, *J Immunol* 1993;150:1804–1812.
48. Hsu YC, Perin MS. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization, *Genomics* 1995;28:220–227.
49. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, et al. Establishment of a High Sensitivity Plasma Assay for Human Pentraxin3 as a Marker for Unstable Angina Pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:161-167.
50. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol* 2006;79(5):909-12.

51. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin PTX3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292(5):1039-1049.
52. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre, Y & Latini, R: The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006;45: 326-330.
53. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267(31):22190-7.
54. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzi B, et al. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87:1862–1872.
55. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, et al. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF- α -induced secreted protein of adipose cells. *J. Lipid Res* 2003;44:994–1000.
56. Doni A, Peri G, Chieppa M, Allavena P, Pasqualini F, Vago L, Romani L, et al. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells, *Eur. J Immunol* 2003;33:2886–2893.
57. Goodman AR, Levy DE, Reis LF, Vilcek J. Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages, *J Leukoc Biol* 2000;67:387–395.
58. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2004;175(2):221-8.
59. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1 inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins, *J Immunol* 1993;150:1804–1812.

60. Polentarutti N, Bottazzi B, Di Santo E, Ghezzi P, Introna M, Bartfai T, et al. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system, *J Neuroimmunol* 2000;106:87–94.
61. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes, *Blood* 1994;84:3483–3493.
62. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein, *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
63. Agnello V, Carvelli L, Muzio V, Villa P, Bottazzi B, et al. Increased peripheral benzodiazepine binding sites and pentraxin 3 expression in the spinal cord during EAE: relation to inflammatory cytokines and modulation by dexamethasone and rolipram, *J Neuroimmunol* 2000;109:105–111.
64. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, Gioia L De, Matteucci C, Peri G, Spreafico F, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3—similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component, *J Biol Chem* 1997;272:32817–32823.
65. Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Kishore U, Schwaebler WJ, et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q, *Eur J Immunol* 2003;33:465–473.
66. Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bottazzi B, Doni A, Bondanza A, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 2000;96(13):4300-6.
67. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, Acetis M. De, et al. Nonredundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response, *Nature* 2002;420:182–186.
68. Diniz SN, Nomizo R, Cisalpino PS, Teixeira MM, Brown GD, Mantovani A, Gordon S, Reis LF, Dias AA. PTX3 function as an opsonin for the

dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages, *J Leukoc Biol* 2004;75:649–656.

69. Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood* 2004;104(1):92-9.
70. Hirschfield GM, Pepys MB, C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med* 2003;96:793–807.
71. Peri G, Inrona M, Corradi D, Lacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102(6):636-41.
72. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404–1407.
73. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2841-50.
74. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000;119:196–202.
75. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):10-14.
76. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld H, Köhler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995. 73(3):374-9.
77. Jenny MS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Associations of Pentraxin 3 With Cardiovascular Disease and All-Cause Death, The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:594-599.

78. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, et al. Elevated Maternal Levels of the Long Pentraxin 3 (PTX-3) in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Am j Obstet Gynecol* 2006; 194(5):1347-1353.
79. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma Pentraxin 3 in Patients with Chronic Kidney Disease: Associations with Renal Function, Protein-Energy Wasting, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:889-897.
80. Varani S, Elvin JA, Yan C, Demayo J, Horton HF, Byrne MC, et al. Knockout of Pentraxin 3, a Downstream Target of Growth Differentiation Factor-9, Causes Female Subfertility. *Molecular Endocrinology* 2002;16:1154-1167.
81. Kimura S, Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, et al. The Relationship Between Plasma Pentraxin 3 and Coronary Plaque Morphologies in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Nature Medicine* 2002;8:1288 -1295.
82. Kenji Inoue, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a High Sensitivity Plasma Assay for Human Pentraxin3 as a Marker for Unstable Angina Pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:161-167.
83. Salio M, Chimenti S, Angelis ND, Molla F, Maina V, Nebuloni M, et al. Cardioprotective Function of the Long Pentraxin PTX3 in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;117:1055-1064.
84. Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, Kuno A, Hattori K, Ishikawa M, et al. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010;210:220–225.
85. Arsenault BJ, Després JP, Stroes ES, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk. *Eur J Clin Invest.* 2010 Dec;40(12):1081–93.

- 86.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Aug;24(8):e149-61.
- 87.** Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, Okada T, Imano H, et al. Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and the Incidence of Coronary Heart Disease among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-463.
- 88.** Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(1):30-6.
- 89.** Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11:387–92.
- 90.** Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399–404.
- 91.** Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or noncardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19: 80–4.
- 92.** Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Rippin G, Hafner G, Meyer J, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2002;89(1):12-7.
- 93.** İpek E, Yolcu M, Yaşar AS, Kasapkara HA, Yüksel İÖ, Ali S, Bilge M. Koroner Arter Hastalığı ve Metabolik Sendromu Olan Hastalarda

Serum Ürik asit Düzeylerinin Koroner TIMI Kare Sayıları Üzerine Etkisi.
TGKD 2012;16(1):9-14.

AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU

Koroner anjiyografi yapılacak Koroner Arter Hastalarındaki serum Pentraxin 3 düzeylerini incelemek üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘Koroner Arter Hastalarında Pentraksin-3 Düzeyi Ve Koroner Ateroskleroz İle İlişkisi’ dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde bu hastalığın bulunmasıdır. Size gerekli muayeneler yapıldıktan sonra sizden alınan kan örnekleri ile araştırma tetkikleri yapılacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz J.Tbp.Yzb. Polat NERKİZ tarafından kısaca genel sağlık ve hastalık durumunuz hakkında bilgileriniz sorularak kaydedilecektir. Bu çalışmayı yapabilmek için sizden OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) işlemi dışında ayrıca kan alınmayacaktır. Koroner anjiyografi işlemi öncesi yapılan en son kan ve idrar tetkikleri kullanılacağı için ayrıca kan ve idrar örneği alınmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Koroner arter hastalığının (KAH) sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle bu hastalık grubunda tarama testi olarak kullanılmak üzere pek çok belirteç üzerinde durulmaktadır. Pentraxin-3’ün KAH’da erken dönemde yükselen bir belirteç olduğunun saptanması, koroner arter darlığının şiddeti ile ilişkisi bu hastalığa bağlı ileri dönem komplikasyonlardan korunmada etkili olacaktır.

Hastanın Beyanı

Sayın J.Tbp.Yzb. Polat NERKİZ tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Ana Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak*

için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, ünvanı: J.Tbp.Yzb. Polat NERKİZ

Adres: GATA Aile Hekimliği AD.

Tel.: 0312 304 3147

İmza:

İSİM			DOĞUM YILI	
STATÜ	MUVAZZAF VEYA AİLESİ ☐	ASM VE AİLESİ ☐	SİVİL ☐	
GELİŞİ	AYAKTAN ☐	KYBÜ ☐	KLİNİK ☐	
ADRES				
TELEFON 1	Lütfen hastaya ulaşılabilir 2 telefon numarasını yazınız.			
TELEFON 2				

BOY	KİLO	BEL ÇEVRESİ	KALÇA ÇEVRESİ
SKB	DKB		

KORONER ANJİOGRAFİ SEBEBİ (Birden Fazla İşaretlenebilir)

GÖĞÜS AĞRISI ☐	GEÇİRİLMİŞ AKS ☐	STENT KONTROLÜ ☐
PTCA ☐ (Primer ☐)	DİĞER ☐	

KAG ÖNCESİ NONİNVAZİF TEST ?

YOK ☐	EST (+) ☐	EST (-) ☐	MPS (+) ☐	MPS (-) ☐
------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

DAHA ÖNCE GEÇİRİLMİŞ KORONER OLAY -İŞLEM ÖYKÜSÜ ?

YOK ☐	AKS ☐	PTCA ☐	CABG ☐
------------------------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

SİGARA

HİÇ İÇMEMİŞ ☐			
İÇMİŞ AMA BIRAKMIŞ ☐	 YIL	YAKLAŞIK	ADET/GÜN
HALEN İÇİYOR ☐	 YILDIR	YAKLAŞIK	ADET/GÜN

DM ☐	 YILDIR
HİPERTANSİYON ☐	 YILDIR

ANNE	HAYATTA ☐	 YAŞINDA	KAH ☐	DM ☐	HT ☐
	EX ☐	 YAŞINDA			

BABA	HAYATTA ☐	 YAŞINDA	KAH ☐	DM ☐	HT ☐
	EX ☐	 YAŞINDA			

KARDEŞLER	♂ ☐ ♀ ☐	 YAŞINDA	KAH ☐	DM ☐	HT ☐
(risk F. var ise!)	♂ ☐ ♀ ☐	 YAŞINDA	KAH ☐	DM ☐	HT ☐

T.KOL.	LDL	HDL	TG	AKŞ	KREAT. ...	Üre ...
-------------	----------	----------	---------	----------	------------	---------

KULLANILAN İLAÇLAR (.... Boşluklara ilaç ismini yazınız!!)

ASPIRİN ☐	STATİN ☐	ACE I ☐
CLOPIDOGREL ☐	DİĞER LİPİD ☐	AT BLOK. ☐
İNSÜLİN ☐	OAD ☐	BETA B. ☐
	ALFA B. ☐	Ca KB ☐
	(BPH için kullanılanlar dahil)	Diğer ☐
		(K.Vasküler)