

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER
ARTER EKTAZİSİ VE RESİSTİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih SİVRİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Ufuk ERYILMAZ

AYDIN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hasan GÜNGÖR olmak üzere tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tez planlanması, yürütülmesi ve hazırlanılması konusunda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez hocam Doç.Dr Ufuk ERYILMAZ hocama bir kez daha teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında her türlü desteğini esirgemeyen biyokimya anabilim dalından Prof.Dr Aslıhan KARUL hocama ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım servis, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, asistanlık süresince her türlü desteğini esirgemeyen başta hayat arkadaşım Ferah Sivri olmak üzere, anneme, babama ve ablama çok teşekkür ederim.

Dr.Fatih SİVRİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojisi ve Fizyolojik Özellikleri.....	3
2.2. Koroner Arter Ektazi	4
2.2.1. Koroner Arter Ektazisi Sınıflandırılması.....	5
2.2.2. Etiyoloji	6
2.2.3. Histopatoloji	8
2.2.4. Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri ve Anjiyografik Özelliklerin İskemi İle İlişkisi.....	9
2.2.5. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptom, Prognoz ve Tedavi	10
2.2.5.1. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler	12
2.2.5.2. Resistin Tanım ve Tarihçesi	12
2.2.5.3. Resistinin Obezite, Tip 2 DM ve İnsülin Direnci ile İlişkisi	13
2.2.5.4. Resistin ve İnflamasyon İlişkisi.....	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Olgular	16
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	16
3.3. Çalışmanın Dizaynı	16
3.4. Koroner Anjiyografi ve Kantitatif Koroner Ölçümler.....	17
3.5. Resistin düzeyi ölçümü.....	17
3.6. İstatistiksel Analiz	18

4. BULGULAR	19
4.1. KAE bulunan hastaların anjiyografik özellikleri.....	21
4.2. Koroner Arter Ektatik Damar Sayısı ile Resistin Arasında İlişki.....	21
5. TARTIŞMA.....	23
ÖZET	27
ABSTRACT	29
KAYNAKLAR.....	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi	21
Şekil 2. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi	22



TABLULAR DİZİNİ

Tablo I Koroner Arter Ektazisi Nedenleri	7
Tablo II. Koroner Arter Ektazisi Ve Normal Koroner Arter Hastalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması	20
Tablo III. Koroner Arter Ektazisi Ve Normal Koroner Arter Hastalarının Resistin Düzeylerinin Karşılaştırılması	21
Tablo IV Koroner Arter Ektazisinin Bölgesel Dağılımı.....	21
Tablo V. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi	22



KISALTMALAR DİZİNİ

KAH	: Koroner arter hastalığı
KAE	: Koroner arter ektazisi
HT	: Hipertansiyon
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
DM	: Diyabetes mellitus
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Mİ	: Miyokard infarktüsü
BKİ	: Beden kitle indeksi
RAAS	: Renin-Anjiyotensin Aldosteron sistemi
CRP	: C reaktif protein
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
MMP	: matrix metalloproteinaz
CASS	: Coronary artery surgery study
LMCA	: Sol ana koroner arter
RCA	: Sağ ana koroner arter
LAD	: Sol ön inen arter
NO	: Nitrik oksit
CX	: Sol sirkumfleks arter
PTKA	: Perkutan transluminal koroner anjiyografi
EKG	: Elektrokardiyografi
TIMP-2	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
TIMI	: Trombolysis in Myocardial Infarction
MI	: Miyokardiyal infarktüsü

VCAM-1 : *Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)*.

TZD : thiazolidinedione

PPAR gama : Peroxisomproliferator aktive reseptor



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı(KAH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir.KAH büyük oranda ateroskleroz zemininde meydana gelmektedir. Koroner arterektazisi (KAE) nadir görülen koroner arter hastalıklarındandır(1). Koroner arterlerin anormal olarak, komşu normal segment çapından 1.5 veya daha fazla genişlemesidir.Bazı çalışmalarda 1.5-2 kat genişlemeektazi, 2 kattan fazla genişlemeanevrizma olarak adlandırılır (1, 2). İzole veya tıkayıcı KAH ile birlikte, bölgesel veya yaygın olabilir.Koroner anjiyografi yapılan hastalarda % 0.3-4.9 arasında bildirilmiştir (1, 2, 3, 4).

Koroner arter ektazisi doğuştan ya da edinsel olabilir.Ektazilerin büyük kısmı (%50). koroner ateroskleroz sonucu olmaktadır.Daha önceki yayınlarda kawasaki sendromu gibiinflamatuar hastalıklar, Ehlerdanlos sendromu, bağ dokusu hastalıkları, Marfan sendromu, Takayusu arteriti ile ilişkili olduğundan bahsedilmiştir.Klinik olarak önemi açık olmamakla birlikte genellikle aterosklerotik kalp hastalığının farklı şekli olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada tıkayıcı koroner arter hastalığından daha yaygın bir inflamasyonun varlığını düşündüren bulgular elde edilmiştir (1, 2, 3, 4).

KAE ve koroner arter anevrizmalarında tipik klinik semptom özellikle KAE'nindiffuz fazında gözlenen egzersiz anjinasıdır.Dilate koroner segment veya dilate damarların trombotikoklüzyonuna bağlı olarak miyokard infaktüs gelişebilir.Darlık yapan lezyon olmasa bile ektatik koroner arterlerdeki yapısal değişiklikler(damar duvarının kırılganlığı, arteryaldilatasyonvs). nedeni ile trombüs, vazospazm veyaspontandiseksiyon oluşabilir.Obstrüktif koroner arter hastalığı olmadan sadece KAE'ninmortalitesi, 3 damar obstrüktif KAH ile aynı tespit edilmiş ve yıllık mortalitesi %15 olarak bulunmuştur.Yapılan çalışmalarda efor testi ile KAE hastalarında iskemi geliştiği gösterilmiştir (2, 5).

Resistin;adipokin ailesinden olan 108 aminoasitten oluşan, sisteinden zengin bir polipeptittir.Adipoz dokudan salınan resistin tip 2 diyabet ve morbidobezite ile ilişkilidir.İnsüline bağlı glukoz alımını inhibe ettiği, hepatik glukoz üretimi üzerine insülinin etkisini bozduğu ve hepatositleringlukoz alımını inhibe ettiği bilinmektedir (7, 8, 9).

Resistin, yağ dokusu dışında, inflamatuvar hücrelerden salınıp inflamasyonun devamında ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-6, IL-12, TNF-alfamatrixmetalloproteinaz(MMP)., endotelin-1) salınımında rol oynarlar.Ek olarak

endotelgeçirgenliğinin artmasında, nitrik oksit sentetazinihibe ederek protrombotik etki yaratır. Resistin;ateroskleroz, artrit, tip 1 diabetusmellitus ve Chron gibi inflamatuvar barsak hastalığı bulunan hastalarda da artmış şekilde bulunur (7, 8, 9, 10, 11).

Bu çalışmanın amacı, koroner anjiyografide KAE saptanan olgularda resistin düzeyinin koroner arterleri normal olan olgular ile karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojisi ve Fizyolojik Özellikleri

İnsan vücunda arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak elastik ve müsküler arterler olarak ikiye ayrılırlar.Elastik arterler genellikle büyük arterler olup, yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir.Sistol sırasında genişleyen arterler, diastol sırasında tekrar eski haline dönerek kan akımını devamlılığı sağlarlar.Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir (12).

Müsküler arterler orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücreleri içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterden farklı olarak damar apınıotoreglasyonla arttırıp azaltabilmektedirler.Muskulerarterlere rnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir.

Koroner arterler iyi gelimi, üç tabakalı bir yapıya sahiptir.Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media, adventisya tabakaları oluşturur.İntima i kısımdaendotel tabakası, dışta elastik lamina tarafından sınırlanır.Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır.Adventisya ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır.

Endotel, damarsal yapıların i yüzeyini deyen kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyu travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parankim organı olarak tanımlanabilecek, ite ekstraselllermatrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır.İntimanın i yüzeyini der ve metabolik olarak aktiftir.Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstraselllermatriks, tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dıımatricks moleküllerinden oluşur.Bu matriks damar düz kas tarafından üretilir.

Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde AntitrombinIII'nTrombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan Trombomodulin, Trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir.

Trombus oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojenaktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar. Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince oluşur. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Diğer bir fonksiyonu da yukarıda belirtilen ekstrasellülmatriks proteinlerini üretmektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Her katman arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasavazomlar tarafından beslenmektedir. Adventisya; gevşek konnektif dokudan meydana gelir ve arterlerin en dış tabakasını oluşturur. Fibroelastik doku, vasavazom ve sinir dokusunu içerir (12, 13).

2.2. Koroner Arter Ektazi

Bu koroner anomali, ilk olarak 1761'de Morgagni tarafından tanımlanmıştır.1958 yılında Munker ve ark. koroner anjiyografide ilk kez koroner ektaziyi göstermişlerdir (14).

Ektazi terimi ilk olarak Bjork tarafından dilate koroner arterleri tanımlamak için kullanılmıştır.

TANIM: Anjiyografik olarak koroner arterlerin bir bölümünün normal koroner arter çapına göre 1, 5-2 kat genişlemesi KAE, 2 katından daha fazla genişlemesi koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (1-2-14).

KAE izole olabileceği gibi, aterosklerotik koroner arter hastalığı ile birlikte de olabilir (1).

EPİDEMİYOLOJİ: Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ve yeni tanı yöntemleri daha fazla KAE vakalarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Hastaların çoğu asemptomatik ve rutin koroner anjiyografi işlemi sırasında tespit edildiği için gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Koroner arter ektazisi ile çalışmaların en büyüğü Coronary Artery Surgery Study (CASS)'de 20087 hastanın 978'inde (%4.9) ektazi saptanmıştır (15). Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada izole KAE sıklığı %1.08 olarak saptanmıştır (16).

Hartnell ve ark'nın yaptığı çalışmada, sağ koroner arter(RCA). %40 oranında en sık tutulan damar olarak tespit edilmiştir.Ardından %30 sirkümfleks arter(CX), %20 solanteriorinen arter, %2 LMCA da görülür (18). Ancak başka bir çalışmada da lokalize diskrektektazilerin daha sıklıkla sol anteriorinen koroner arteri(LAD) tuttuğu ve arterlerin proksimal kısımlarının en çok etkilendiği gösterilmiştir (18, 19).

2.2.1. Koroner Arter Ektazisi Sınıflandırılması

Markis ve ark (20). KAE'i tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır. Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: İki veya daha fazla damarda diffüzeektazi,

Tip 2: Bir damarda diffüzeektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi,

Tip 3: Bir damarda diffüzeektazi,

Tip 4: Bir damarda lokalize ektazi.

B. Morfolojik sınıflandırma(21).

1. Fuziformektaziler

2. Sakkulerektaziler

3. Sferikektaziler

4. Diffüzeektaziler

5. Miks tip

İlia ve ark'nınKAE'ni komşu normal koroner segmente göre olan genişlemelerini üç dereceye ayırmışlardır. (22).

Birinci derece: Komşu normal segmentten 1, 2-1, 5 kat daha fazla genişleme,

İkinci derece: Komşu normal segmentten 1, 5-2 kat daha fazla genişleme,

Üçüncü derece: Komşu normal segmentten 2 kattan daha fazla genişleme.

2.2.2. Etiyoloji

KAE'nin en sık nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır (%50). Diğer etiyolojik nedenler arasında, %20-30 konjenital koroner arter anomalileri, %10-20 inflamatuvar ve bağ doku hastalıkları yer alır (1, 2, 20).

Koroner arter genişlemelerinin anevrizma formunda ise sıklıkla LAD'de daha çok görülen konjenitalarteriyovenöz fistüller bulunur (23, 24). İnflamatuvar hastalıklardan Kawasaki hastalığı, Takayasu arteriti, sifiliz ve mikotik hastalıklar diğer etyolojik nedenlerdir.Kollajen doku hastalıklarından poliarteritiznodosa(PAN). sistemik skleoderma, sistemik lupuseritematozus, romatoidartritKAE'ye neden olabilir (1, 2, 3).

KAE'nin nadir nedenleri arasında direksiyonelateroktomi, perkutantransluminal koroner anjiyografi(PTKA). ve stentimplantasyonu gibi perkutan koroner invazif girişimler ve travma sayılır.Perkutan koroner girişimlerin artması ile birlikte iyatrojenik nedenlere bağlı oluşan KAE vakalarında artış olmuştur.Koroner girişim sonrası olan anevrizmalar genellikle gerçek anevrizmalardır (25, 26).

KAE ile ilgili en büyük çalışma olan CASS' da KAE hastalarının %90.8 sinde, diğer alt grup çalışmasında ise %82'sinde anlamlı darlık saptanmıştır.Koroner arter hastalığı ile bu sık birliktelik, KAE'ninKAH'infarklı yansıması olduğunu ve etyopatogeneizde ortak mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir (4).

Tablo I Koroner Arter Ektazisi Nedenleri

KONJENİTAL NEDENLER	
1	Konjenital kalp hastalıkları
2	Arteriyovenöz malformasyonlar
3	Koroner fistüller
4	Genetik veya kalıtsal hastalıklar
a	Genetik ve kalıtsal hastalıklar
b	Marfan sendromu
c	Polikistik böbrek hastalıkları
d	Hereditær hemorajik telenjektazi
e	Fibromusküler displazi
KAZANILMIŞ HASTALIKLAR	
1	Ateroskleroz
2	Kawasaki hastalığı
3	Kimyasal ajanlar (kokain, herbisid).
4	Konnektif doku hastalıkları
a	SLE
b	Behçet hastalığı
c	Takayusu hastalığı
d	Poliarteritiz nodosa
5	Enfeksiyonlar
6	Travma
7	İyatrojenik

Retrospektif bir araştırmada Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisid sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki bulunmuştur. Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri ile uzun süreli maruziyet koroner arter intersistimda asetilkolin (ACh) konsantrasyonu yükseltmek yoluyla, NO (nitrit oksid) kontrastasyonunu arttırmaktadır (5).

Hiperlipidemide KAE arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada 197 ailesel hiperlipidemisi olan ve 198 ailesel hiperlipidemisi olmayan 2 grup karşılaştırılmıştır. Ailesel hiperlipidemi olan grupta KAE %15 kontrol grubunda %2.5 oranında saptanmıştır. KAE'in erkeklerde üç kat daha fazla çıktığı bu çalışmada yaş, hipertansiyon, sigara ve ırkın ektazi gelişiminde etkili olmadığı gösterilmiştir. Düşük HDL kolesterol düzeyinin ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Bu alışma lipoprotein metabolizmasında bozukluğun KAE gelişiminde önemli olduğunu düşündürmektedir (28).

Markıs ve ark'nın yaptığı çalışmada tıkayıcı olmayan fakat KAE saptanan hastaların ailelerinde sık KAH yküsü olduğu ve bu hastalar elektrokardiyografilerinde(EKG). soldal bloğu, sol ventrikülhipertrofisi, geçirilmiş myokardinfaktüs belirtileri bulunmaktadır (20, 29, 30).

alışmalar, diğer vasküler yapılardaki genişlemeler ile koroner arter ektazisinin sıklıkla birlikte olduğunu göstermektedir.KAE'li hastalarda abdominal, asendan aorta, popliteal ve pulmoner arter anevrizmalarının sık olduğunu bilinmektedir. Stajdurve ark.'ın yaptığı retrospektif incelemede abdominal aort anevrizması nedeni ile opere edilen hastaların %20.8 inde KAE bulunmaktadır (31).

3900KAG'ın incelendiği bir çalışmada, KAE ve kritik koroner arter darlığı olan hasta grubu ie KAE ve kritik koroner arter hastalığı olmayanhasta grupları incelendiğinde, gruplar arasında hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetusmellitus sıklığı bakımından fark saptanmamıştır.Bu alışmada KAE'nin her iki cinste eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir(32). Bir başka çalışmada 4332 hastanın KAG verileri retrospektif olarak incelenmiş ve KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KAE hastalarının çoğunlukla erkek(%91.2) sigara içicisi(%56.5) ve genç olduğu saptanmıştır (33). Koroner arter hastalığı eşit değer kabul edilen diabetusmellitus ile KAE arasında korelasyon saptanmamıştır.KAE ile tanımlanmış başka bir çalışmada KAE ile hipertansiyon, sigara içen, hiperlipidemi arasında ilişki gösterilmiştir. KAE ile artmışC reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. (34).

2.2.3. Histopatoloji

KAE'ninpatogenizinde hangi lokal veya genel faktörlerin etkili olup olmadığı bilinmemektedir (2). KAE, koroner arterlerin irregüler, diffuz, sakkuler, fusiformdilatasyonu ile karakterizedir.KAE sıklıkla diffuzdr ama diskret veya lokalize olabilir (1, 2).

Koroner arter ektazilerde, medianınmuskuler elastik elementlerinde değerren derecelerde atrofi ve destrüksiyon saptanmıştır.Otopsi serilerinde, etyolojilerinde ağırlıklı olarak ateroskleroz olduğu belirlenmiştir (2, 3).Markıs ve ark'nın yaptığı çalışmada mikroskop ile mediada geniş kalsifikasyon ve damar duvarlarında palpe edilebilen kalsifikasyon alanları olduğunu belirlemişlerdir (20).

Histopatolojik olarak KAE'nin aterosklerotik olmayan formlarında ise damar intiması sağlamdır. KAE'de primer patofizyolojik mekanizma medianın dejenerasyonudur (35). Koroner arter mediasında muskuloelastik komponentlerin fonksiyon kaybı söz konusudur. Aşırı medial dejenerasyon, elastinin dejenerasyonu ve hyalinöz kollajen ile düz kas hücrelerinin yer değiştirmesi nedeni ile damar duvarı incelmektedir (34).

Berkoff ve ark'nın yaptığı çalışmada KAE'lerde ilk olarak medianın atrofiye uğradığını ve intimanın ikincil olarak etkilendiğini öne sürmüştür. İntimada elastin ve kollajen fibrillerin çevresinde immünohistokimyasal olarak LDL'nin temel proteini olan apolipoprotein B gösterilmiştir. Aterogenez oluşumunda LDL'nin oksidasyonu temeldir. Köpük hücre oluşumu ve arter duvarı bağ dokusunun zayıflaması arasında temel bir bağlantı vardır. Koroner arter duvarının bağ dokusunun özellikle proteaz aktivitesi ile zayıflaması pozitif koroner yeniden biçimlendirmeye neden olur. KAE yeniden biçimlendirmenin abartılı sonucu olarak kabul edilir (2, 36).

Bir çalışmada; 19 yıldır KAE ve ailesel hiperkolesterolemisi olduğu bilinen ve akut miyokard infarktüsü sonucu ölen hastanın otopsi sonrası yapılan koronerlerinin mikroskopik muayenesinde; bol miktarda plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerle intima ve tunika media tabakasının infiltrasyonu edilerek hasara uğratıldığı göstermiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle de; düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve vasa vasorum veya yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde matrix metalloproteinaz MMP-1 ve MMP-2'nin immünoaktivitesinde artış tespit edilmiştir. MMP-9'un immünoaktivitesi ise adventisya ve media tabakasının intimal köpük makrofajlarında ve çevre adventisya hücrelerinde (makrofajlar ve lenfositler) lokalize kaldığını göstermiştir. MMP-1'in ektatik arterlerin lümen çapıyla orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP). -2 ise lümen çapı daha küçük arterlerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre MMP-TIMP sisteminin KAE gelişmesinde anlamlı rol oynadığı düşünülmektedir (37).

2.2.4. Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri ve Anjiyografik Özelliklerin İskemiyle İlişkisi

Koroner arter ektazilerinin anjiyografik olarak değerlendirilmesi, ektazinin boyutu, lokalizasyonu gibi anatomik özelliklerin yanında koroner akım ve mikrosirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde etmemizi sağlar (2, 16).

KAE saptanan bir anjiyografide, bozulmuş kan akımının göstergesi olarak 3 akım paterni izlenir.

- 1). Segmental ileri-geri akım paterni (backflow, milkingphenomenon).
- 2). Radyopak madenin dolması ve boşalmasında gecikme(slow-flow).
- 3). Dilate koroner segmentteradyopak maddenin birikimi (staz).

Koroner arter ektazisi hastalarında, ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde mikrovasküler düzeyde bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. Ektatik segmentlerde, kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyel akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektatik bölgelerde oluşan trombojenite artışı ve trombüslerindistalembolizasyonu, koroner arter ektazi ile mikrovaskülerperfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (36). Akyürek ve ark'nın yaptığı çalışmada izole diffüz KAE olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların 16'sında anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığı olduğunu ve bu hastaların tamamında efor testinde iskemi oluştuğunu saptamışlardır (39, 40).

KAE'li hastaların ektatik arterleri, ektatik olmayan arterleriyle veya kontrol grubuyla kıyaslandığında "Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)", kare sayısı ve miyokardiyal blush grade'i (MBG), mikrovaskülerperfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunmuştur (2, 18).

Sonuç olarak, KAE'li hastalarda miyokardiskemisi ve angina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovaskülerperfüzyon olarak kabul edilmektedir (2, 41).

2.2.5. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptom, Prognoz ve Tedavi

Koroner arter ektazili hastalar genellikle asemptomatik olarak seyrederek (2). Semptomatik olgular genellikle efor anjinası şeklinde ortaya çıkarlar ve beraberinde kararsız angina ve miyokardinfaktüs ile karşımıza gelebilir. KAE tanısı çoğunlukla miyokardiskemisi araştırılması sırasında koroner anjiyografi ile konur (1, 2).

Dilate damarların trombotik oklüzyonu sonrası ektatik (anevrizmatik) segment distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak miyokardinfaktüsü gelişebilir (41, 42). Ektatik koroner arterlerin stenotik lezyon olmasa bile

spontandiseksiyon, vasospazm ve trombüs oluşumuna yatkın olduğu bilinmektedir. Bhargava ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada ise KAE saptanan hastaların % 51'inde geçirilmiş miyokardinfarktüsü bulgusu tespit edilmiştir. İzole KAE'de akut miyokardinfarktüsü ile gelen vakalar bile bildirilmiştir (43).

Suzuki ve ark. KAE ile birlikte önemli darlığı olan daha büyük hasta grubunda, ergonovin ve asetilkolin aracılı spazmı değerlendirerek bu ajanlara bağlı koroner spazmın ektatiksegmentte komşu normal segmentte göre daha fazla olduğu saptamışlardır (45).

KAE'li hastalarda prognoz tartışmalıdır. İzole KAE'li hastaların, birlikte stenotik KAH olanlarla karşılaştırıldığında prognozu daha iyidir. KAE'de en çok korkulan komplikasyon rüptürdür. Stenotik KAH olmayan ektazili hastalarda koroner olay sıklığı, normal koroner arterlere sahip hastalara göre daha fazladır (2).

Demopoulos ve ark'nın yaptığı çalışmada KEA olup tıkalı koroner arter hastalığı olmayan hastalarda, 2 yıllık gözlemlerde MI, ani kardiyak ölüm veya girişimi bilinen koroner arter hastalığı olan gruba göre daha az olarak bulunmuştur (45). Markis ve ark'nın yaptığı bir çalışmada kritik KAH olmadan KAE'nin yıllık mortalitesi %15 olarak bulunmuştur. (20). Hartnell ve ark' nın yaptığı çalışmada ise 3-5 yıllık mortalite medikal tedavi ile %13-16 arasında tespit edilmiştir (6). Baman ve ark'nın yaptığı çalışmada 276 hastanın 5 yıllık takibinde mortalite oranını %29.1 olarak belirtmiştir. Çalışmalar aterosklerotik ektazilerde prognoz KAH'ın ciddiyeti ile korele olduğunu göstermiştir. Bhargava ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada ise KAE saptanan hastaların %51'inde geçirilmiş miyokardinfarktüsü bulgusu tespit etmişlerdir. İzole KAE'de akut miyokardinfarktüsü ile gelen vakalar bildirilmiştir. KAE'nin prognozu medikal olarak tedavi edilen 3 damar KAH olan hastalar ile aynı bulunmuştur (44, 48).

Ciddi koroner arter hastalığının eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur. Trombüs oluşumu ve mikroemboliye bağlı iskemik semptomları önlemek için profilaktik trombosit inhibitörlerinin kullanılması gerekmektedir. Warfarin ile antikoagülasyon kullanılsa da aspirine kıyasla üstünlüğü gösterilmemiştir. Tedaviye ek olarak nitrat eklemek iskemiye arttıracığından kontraendikedir (49, 50, 51).

Trimetazidin ve betablokerlerin iskemik semptomları azalttığına ve efor kapasitesini arttırdığına yönelik çalışmalar vardır. Kalsiyum kanal blokerlerinin efor kapasitesi üzerinde etkisi yoktur (50, 51, 52).

Koroner arter ektazisinin ileri formu olan dev anevrizmalarda ise en çok korkulan komplikasyon rüptürdür. Farmakolojik tedaviye ek olarak girişimsel tedavide kullanılabilir. Cerrahi eksizyon (koroner bypass ile ligasyon yapılması) greftstent konulması veya koilembolizasyonu düşünülebilir (53, 54, 55).

2.2.5.1. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler

Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağı olup, bu enerji açlıkta ve ihtiyaç duyulduğu anda hızla dolaşıma geçebilecek şekilde (trigliserid) depolanmıştır (56).

Enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgılandığı maddelerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol yağ hücrelerine etki eden hormonlar olarak kabul edilir. İnsülin hücrelerde lipogenizi hızlandırırken diğerleri, lipolizi aktive eder (56).

Yağ hücresinden salınan leptinin keşfi ile yağ hücrelerinin merkezi sinir sistemini etkileyen periferik sinyal olarak leptini oluşturduğu bulunmuştur. Çünkü leptinin reseptörleri beyinde hipotalamusta bulunmaktadır. Yağ hücrelerinden leptin dışında adiponektin, TNF-alfa, IL-6, plazminojenaktivatör inhibitörleri, transformin büyüme hormonu, angiotensinojen, metalotion, resistin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (56, 57).

2.2.5.2. Resistin Tanım ve Tarihçesi

Resistin son yıllarda keşfedilen, adipositlerden salgılanan ve adipogenezini inhibe eden 92 amino asitli sisteinden zengin bir peptid hormondur. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114-amino asitli polipeptit, mRNA'ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir ve 11.cys artığı içeren, 92 amino asitli polipeptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir (7, 8, 9).

Steppan ve arkadaşları 1998'de, FIZZ1 olarak adlandırdıkları resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır (7, 8, 9).

Uluslararası komite tarafından resistin adı; FIZZ3, ADSF, RELM, FIZZ1, Retn1, adipofilin isimleri arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle seçilmiştir.

Resistinantidiyabetik ilaç thiazolidinedione (TZD). 'lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır (7, 10).

2.2.5.3.ResistinObezite, Tip 2 DM ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Geçtiğimiz on yılda, adipoz doku, hem endokrin içeriği hem de immünolojik aktivitesi açısından ilgi görmüştür (7, 55).Bu durum göz önüne alınırsa, adipoz dokudan salınan leptin, TNF-alfa, IL-6, adiponektin, resistin ve visfatin gibi faktörlerin, obezite ile ilişkili inflamasyon, insülin direnci ve tip2 DM oluşumuna sebep olduğu ortaya çıkmaktadır (55, 56, 57). Özellikle resistin, obezite ile ilişkili tip2 DM için potansiyel bir faktör olarak ilgi çekmektedir (57, 58, 59).

Resistinantidiyabetik ilaç thiazolidinedione (TZD). 'nin etki mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücrenin yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını düşüren ve insüline hassasiyeti artırarak insulin direncini ortadan kaldıran, antidiyabetik etkili bir ilaçtır (60).

TZD'nin fonksiyonel özellikleri:

1-Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir.

2-Peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPARd) affinitesini artırır.

3-İnsüline hassasiyeti düzenler.

TZD ile resistinantidiyabetik etkilerini gen ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirir. PPAR γ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür. TZD'ninantidiyabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisi, 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalması ile resistin seviyesinin azalmasına yol açtığı görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır. Bu hücrelerinotokrin ve parakrin mekanizmalarını açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur. 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında mRNA'nın indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar. Bu hücrelerin fonksiyonu insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra 2-deoksiglukoz alımı ölçümleri yapılarak ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etki resistin-

antiserum ile görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresinde, resistin ve resistinmRNA seviyesinin, antidiyabetik TZD uygulaması ile down regülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (60, 61, 62).

Resistin kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, monositler, lökositler, makrofajlar, myeloid hücreler, plösent, pankreas, sinoviyal sıvıda ve plazmada bulunurlar. Resistin fare plazma ve insan plazmasında ölçülebilir. Resistin seviyesinin normal aralığı 0, 125-8 ng/ml arasında kabul edilmektedir (60).

Büyüme hormonu infüzyonu, hiperglisemi, steroid hormonu, gonadal hormonlar, nöropeptit Y gibi peptidlerle yaşlı insanlar ve farelerde resistin gen ekspresyonunu arttırmaktadır.

TZD kullanımı, somatotropin, hipertiroidi, epinefrin, izoproteronol, PPAR γ ekspresyonu ise resistin gen sekresyonunu azaltmaktadır (60).

Sonuçta resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin obezite ve tip-2 diyabet ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olup, obezitede adipogenezini inhibe eder (60, 61).

2.2.5.4. Resistin ve İnflamasyon İlişkisi

Resistin başlıca insülin direncine katkıda bulunduğu varsayılmakla birlikte, resistinin inflamatuvar süreçte karıştığı gösteren bulgular da mevcuttur (62, 63).

Bazı patofizyolojik durumlarda serum resistin düzeyinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Sağlıklı insanlara göre ciddi inflamasyonlu kişilerin resistin konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. TNF alfa, IL-6 ve lipopolisakkarit gibi proinflamatuvar maddelerin resistin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (10, 64).

Farelerin beyaz yağ doku ve lökositlerinde lipopolisakkaritlerin, insan periferik mononükleer hücrelerinde ise TNF-alfa ile IL-6'nın resistinmRNA'sında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlar rekombinant insan resistin eklenmesi ile TNF-alfa ve IL-6 sekresyonunda artış gözlenmiştir. (64, 65).

Resistin inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar arasında birçok patofizyolojik durumda plazma resistin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeyi arasında görülen korelasyon bulunur. Özellikle inflamasyon belirteçlerinden en önemlisi olan CRP düzeyi ile resistin düzeyi arasında korelasyon varlığı kanıtlanmıştır. Birçok çalışmada şiddetli inflamasyon belirtisi gösteren olgularda sağlıklı insanlara göre plazma resistin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obstruktif solunum yolları olan hastalarda plazma resistin düzeyi ile IL-6 ve ICAM-1 düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (66, 67, 68).

Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun rolü bilinmektedir. Son çalışmalarda resistin vasküler endotel hücrelerini aktive ederek ateroskleroza yol açabileceği gözlenmiştir. Verma ve ark'nın yaptığı çalışmada resistin endotelin-1 salınımını, VCAM-1 ve MCP-1 düzeyinin arttırdığı göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise resistin vasküler endotel hücrelerinde inflamasyon belirteci olan VCAM-1, ICAM-1 ve long pentaksin-3 düzeyini arttırdığı bulunmuştur (69, 70, 72).

Otoimmün bir hastalık olan Tıp 1 DM'li hastalarda plazma resistin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Crohn hastalığı ve nonalkolik yağlı hastalığında da plazma resistin düzeyi yüksek bulunmuştur (71).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalındayapılmıştır. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış ve çalışmayı kabulettiklerine dair onam alınmıştır. Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundatarihinde 2012/207-03 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

Çalışmaya; 1 ARALIK 2018- 1 ARALIK 2019 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Katater Laboratuvarında prospektif olarak, normal koroner anatomi ve izole KAE (eşlik eden koroner arter hastalığı >%50 den fazla darlık olmayan) tanısı alan toplam 64 olgu rastgele yöntem ile seçildi. KAE epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edildi. KAE tanısı alan 34 birey (26 erkek, 8 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak da normal koroner anatomiye sahip 30 birey (19 erkek, 11 kadın) alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Böbrek yetmezliği veya böbrek kilerensini bozan herhangi bir böbrek hastalığı olanlar,
3. Konjestif kalp yetmezliği tanısı almış hastalar,
4. Malignite tanısı almış hastalar,
5. Karaciğer yetmezliği tanısı almış hastalar,
6. Gebe veya gebelik ihtimali olan hastalar,
7. KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olan hastalar,
8. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olanlar,
9. Akut myokard enfarktüsü tanısı ile yatan hastalar,
10. İnme geçirmiş olanlar,

3.3. Çalışmanın Dizayını

Çalışmaya izole KAE'li 34 hasta ve normal koroner anatomiye sahip 30 bireyalındı. Tüm hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, geçirilmiş MI, aile hikayesi ve kullandığı ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastalar 30 dakika dinlendirilerek uygun boyutta manşon kullanılarak civalısfıgmomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkoff seslerinin güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşincisi diyastoliktansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basınçları sonucu 3 farklı ölçümde $>140/90$ olanlar veya antihipertansif kullananlar hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamandabakılan açlık lipid profilinin LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veyatrigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi risk faktörü olarak kabul edildi. Kilo ve boy ölçüldü. Kliniğimizde daha önce rutin kontroller sırasında bakılan seri lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri vehemogram sonuçları incelendi.

3.4. Koroner Anjiyografi ve Kantitatif Koroner Ölçümler

Hastaların koroner anjiyografileri PhilipsAlluraXper FD10 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak iodixanol veya iohexol kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4, sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görsel olarak koroner arterleri ektazik olduğu düşünülen hastalarda kantitatif ölçümler yapıldı (Ölçümler PhilipsAlluraXper FD10 cihazının ölçüm programı kullanılarak yapıldı). Gerçek koroner arter lümen genişliği değerini elde etmek için de katater çapından faydalanılarak kalibrasyon yapıldı. Koroner arter ektazisi, epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1, 5 kattan daha fazla genişlemesi olarak tanımlandı. Normal segment, koroner anjiyografiye göre stenoz ve ektazi olmaksızın koroner arter segmenti olarak tanımlandı.

3.5. Resistin düzeyi ölçümü

Koroner anjiyografi sonrası düz tüpe alınan serum örnekleri 8000 devirde 5 dakika boyunca santrifüjlendikten sonra -70 dereceden analiz yapılabilmek için saklandı. Hasta alımı bittikten sonra bu örnekler soğuk zincir kurallarına uygun şekilde resistin düzeyi ölçümünün yapılacağı ilgili laboratuara ulaştırıldı. Resistin düzeyi analizi Human Resistin Elisa kiti

kullanılarak ELİSA yöntemi ile yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısaldeğişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen resistin düzeyleri için istatistik analizleröncesi logaritmik dönüşüm uygulandı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcıistatistikler ortalama \pm standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzdeolarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasıfarklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Parametrik verilerin analizinde independentsemple T testi uygulandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda anjiyografik olarak normal koroner arter anatomi tespit edilen 30 kontrol grubu ile [yaş ortalaması 60 idi. %63.7 (N:19) Erkek, %36.3(N:11) kadın]ve belirtilen ektazi kriterlerine uyan 34 KEA [yaş ortalaması 62 %76.5 (N:26). erkek %23.5(N:8). kadın] olmak üzere 64 hastanın resistin seviyeleri incelendi.Normal koroner anatomiye sahip bireyler KAE grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p: 0, 273).

Gruplarda cinsiyet açısından incelendiğinde ektazilive normal koroner anatomili hastalarda erkek cinsiyet belirgin olarak fazla idi. KAE'de %76.5 erkek hasta varken, normal koroner anatomiye sahip bireylerde %63, 7 olarak gözlenmiş olup istatistiksel olarak iki grup açısından fark saptanmamıştır (p:0, 251).

Gruplar hiperlipidemia açısından değerlendirildiğinde KAE grubunda %14.7 olarak gözlenmiştir. Ancak normal koroner arter anatomi grubunda hiperlipidemi gözlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0, 036).

Sigara içiciliği, sistolik hipertansiyon, diastolik hipertansiyon, boy ve ağırlık, diabet, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. (p>0.05).

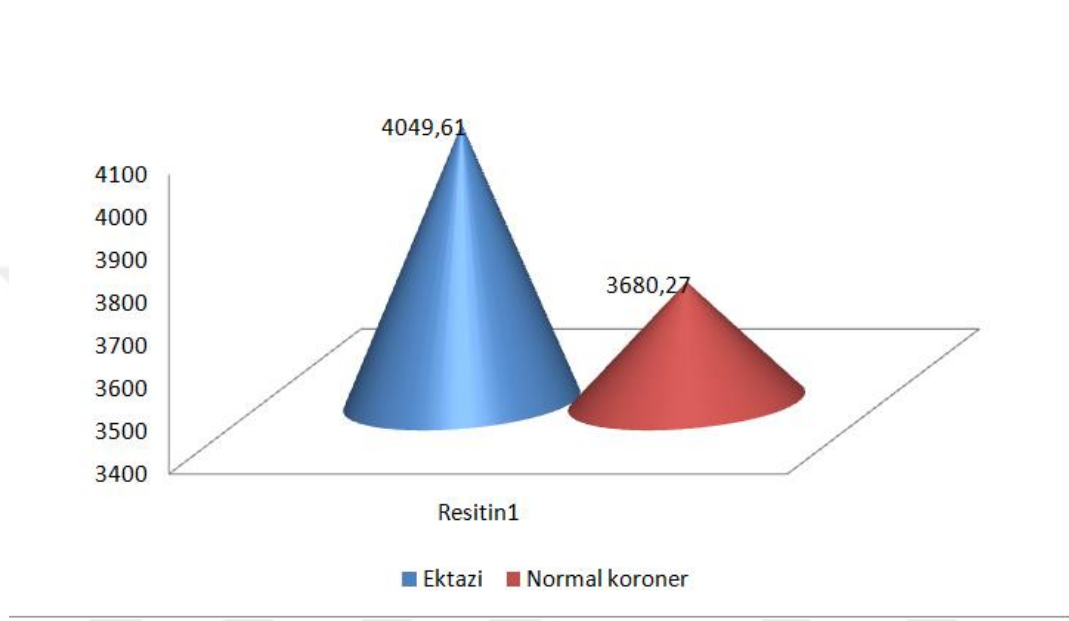
Tablo II. Koroner Arter Ektazisi Ve Normal Koroner Arter Hastalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Grup				p
		Ektazi		Nk		
		n	%	n	%	
DM	Yok	18	52,9	16	53,3	0,975
	Var	16	47,1	14	46,7	
HT	Yok	18	52,9	15	50,0	0,814
	Var	16	47,1	15	50,0	
Sigara	Yok	20	58,8	22	73,3	0,223
	Var	14	41,2	8	26,7	
SVO	Yok	34	100,0	29	96,7	0,469
	Var	0	0,0	1	3,3	
KOAH	Yok	32	94,1	30	100,0	0,278
	Var	2	5,9	0	0,0	
HL	Yok	29	85,3	30	100,0	0,036
	Var	5	14,7	0	0,0	
PDH	Yok	33	97,1	30	100,0	0,531
	Var	1	2,9	0	0,0	
Cinsiyet	Erkek	26	76,5	19	63,3	0,251
	Kadın	8	23,5	11	36,7	
Ekg Ritmi	SR	32	94,1	30	100,0	0,278
	AF	2	5,9	0	0,0	
	Pace Ritmi	0	0,0	0	0,0	

KEA olan 34 hasta ve NKA olan 30 hasta serum resistin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Grupların ölçülen resistin düzeyleri KAE'li grupta sayısal olarak daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi. (Ortalama değerleri 4049,61 karşın 3680,27 ve p:0,020 idi).

Tablo III. Koroner Arter Ektazisi Ve Normal Koroner Arter Hastalarının Resistin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup												p
	Ektazi						Nk						
	n	\bar{X}	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	n	\bar{X}	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	
Resistin1	34	4049,61	3932,78	1391,99	8166,66	1075,54	30	3680,27	3797,98	2692,36	4235,26	393,97	0,020*



Şekil 1. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi

4.1. KAE bulunan hastaların anjiyografik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 34 KAE hastasının %64 RCA, %47 LAD, %32 CX'deektazibulunmakta idi. KAE bulunan hastaların 21'inde tek damarda KAE mevcut iken, 13'ünde birden fazla damarda ektazi vardı (8 tane hastada 2 damarda, 5 tane hastada 3 damarda ektazi vardı.).

Tablo IV. Koroner Arter Ektazisinin Bölgesel Dağılımı

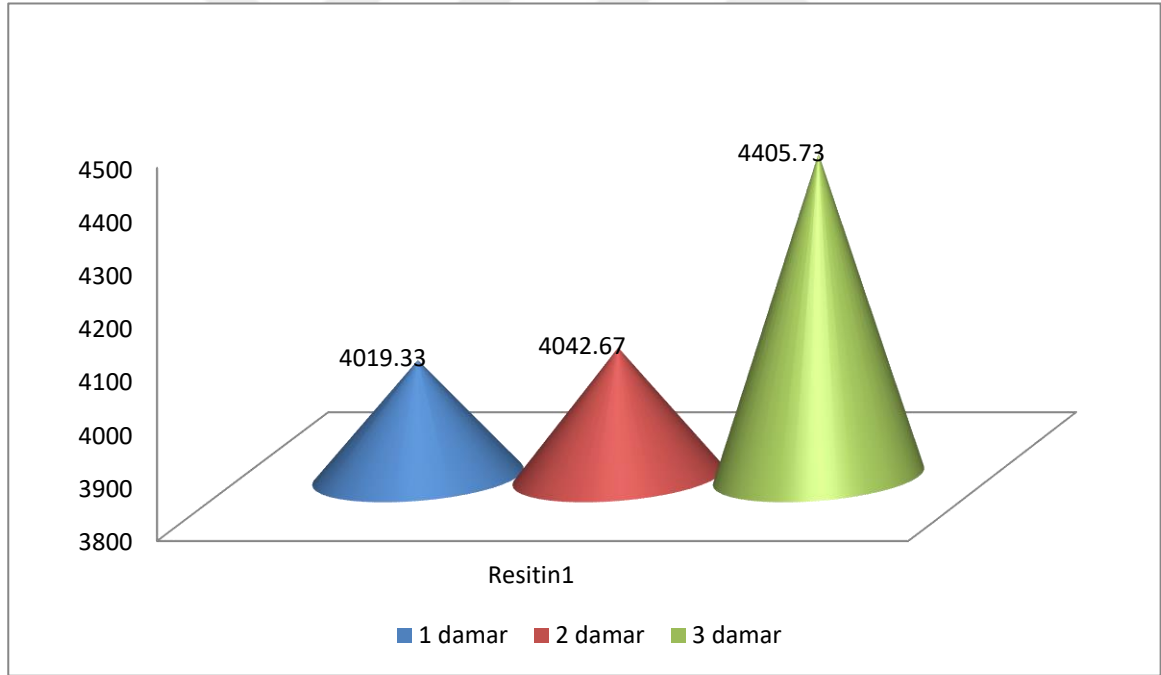
Ektazi bölgesi	Sayısı	yüzdesi
RCA ektazi	22	%64,7
CX ektazi	11	%32,4
LAD ektazi	16	%47,1

4.2. Koroner Arter Ektatik Damar Sayısı ile Resistin Arasında İlişki

KAE bulunan hastalarda yapılan alt grup analizinde tek bir koroner arter ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç damarda ektazi saptanan hastaların resistin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Sayısal olarak 3 damarında ektazi olan hasta grubunda resistin sayısal olarak anlamlı idi. Ancak istatistiksel anlamda anlamsızdı (p:0,356).

Tablo V. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi

	n	\bar{x}	Ortanca	Minimum	Maksimum	SS	p
Resistin1	1 damar	21	4019,33	1391,99	8166,66	1258,90	0,356
	2 damar	11	4042,67	3297,69	6256,16	778,18	
	3 damar	2	4405,73	4133,35	4678,10	385,20	



Şekil 2. Koroner Arter Ektazisi Olan Hastaların Alt Grup Analizi

5. TARTIŞMA

Koroner arter ektazi doğuştan yada kazanılmış nadir koroner arter anomalisidir. Epikardiyal koroner arterlerin lokalize yada diffuz olarak normal koroner arter çapına göre 1, 5 katından fazla genişlemesidir. Etiyoloji, prognoz, tedavi halen tartışmalıdır. (1, 2).

KAE ile ilgili en büyük çalışma Coronary Artery Surgery Study (CASS)'da KAE hastalarının %90'ında, diğer çalışmalarda ise %82'sinde anlamlı darlık saptanmıştır. Koroner arter hastalığı ile bu sık birliktelik, KAE'nin koroner arter hastalığının farklı yansıması ve etyopatogenizinde ortak noktalar olduğunu düşündürmektedir (1, 15).

KAE izole konjenital lezyon olabileceği gibi, koroner ateroskleroz, sifiliz, konjenital kalp hastalıkları, Skleroderma, PAH, Ehler-danlos, bakteriyel enfeksiyon, Kawasaki sendromu ile oluşabilmektedir. Koroner arter ektazi veya anevrizmaların gelişmesinde %50 ateroskleroz, %20-30 konnektif bağ doku hastalıkları %10-20 arasında konjenital hastalıklar neden olmaktadır. (2, 73, 74).

KAE'nin nadir nedenleri arasında direksiyonalateroktomi, perkutan transluminal anjiyografi ve stentimplantasyonu gibi perkutan koroner invazif girişimler sayılabilir (25, 26).

Koroner arter ektazisinde histopatolojik olarak medianın müküler elastik elementlerinde değişen derecelerde atrofi ve destrüksiyon saptanmıştır. Otopsi serilerinde, etiyolojilerinde ağırlıklı olarak ateroskleroz olduğu belirlenmiştir. Markıs ve ark'nın yaptığı çalışmada mikroskopi ile mediada geniş kalsifikasyon ve damar duvarlarında palpe edilebilen kalsifikasyon alanları olduğu belirlemişlerdir (20, 75).

Histopatolojik olarak KAE'nin nonaterosklerotik formlarında damar intiması sağlamdır. KAE'de primer patofizyolojik mekanizma medianın dejenerasyonudur. Koroner arter mediasında muskuloelastik komponentlerin fonksiyon kaybı söz konusudur. Aşırı medial dejenerasyon, elastinin dejenere olması ve hyalarinüzekollajen ile düz kas hücrelerinin yer değiştirmesi nedeni ile damar duvarı incelmektedir. Hipertansiyonda arter duvarında elastin zayıflaması sonucu dilatasyon ve diseksiyon gelişebilir (20, 75, 78).

Berkoff ve ark'nın yaptığı çalışmada KAE'lerde ilk olarak median intima trofiye uğradığını ve intimanın ikincil olarak etkilendiğini öne sürmüştür. İntimada elastin ve kollajen fibrillerin çevresinde immünohistokimyasal olarak LDL'nin temel proteini olan apolipoprotein B gösterilmiştir. Aterogenez oluşumunda LDL'nin oksidasyonu temeldir. Köpük hücre oluşumu ve arter duvarı bağ dokusunun zayıflaması arasında temel bir bağlantı gösterilmiştir. Koroner arter duvarının bağ dokusunun özellikle proteaz aktivite ile zayıflaması, koroner arterin yeniden biçimlendirilmesine neden olur. KAE pozitif yeniden biçimlendirmenin abartılı sonucu olarak kabul edilir. 19 yıllık bir çalışmada ailesel hiperlipidemi ve KAE olduğu bilinen akut miyokardiyal infarktüs sonrası ölen hastaların otopsilerinden alınan koroner arterlerin mikroskopik incelemesinde, intima ve media tabakasında çok sayıda inflamatuvar hücre ve köpük hücrenin var olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda koroner arter ektazili grupta hiperlipidemi anlamlı olarak daha fazla idi (p:0, 036). (37, 78, 79).

Hipertansiyon bilinen en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden bir tanesidir. Daha önceki çalışmalarda hipertansiyon ve KAE arasında ilişki belirsizdir. 3900 hastanın alındığı bir çalışmada izole KAE'li hastalar ile koroner arter hastalığı olan hastalar arasında hipertansiyon açısından fark saptanmamıştır. Ancak başka çalışmalarda KAE'li hastalarda çoğunlukla genç, hipertansiyonu olan, sigara içen hastalar olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KAE olan hastalarda %47 hipertansiyon saptanırken, normal koroner anatomili hastalarda %50 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak bu fark anlamsız bulunmuştur (p:0, 814). (2, 28, 29, 32).

İlerleyen yaş ile birlikte koroner arter hastalığı arttığı için koroner arter ektazi daha fazla gözükmektedir. Ancak bizim çalışmamızda koroner arter ektazi ile normal koroner arter grupları arasında yaş açısından fark saptanmamıştır. (p:0, 273). Koroner arter ektazi erkeklerde daha sık görülmektedir. Cinsiyet açısından fark saptanmadığı belirten çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda her iki grupta erkek sayısı fazla idi ancak cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0, 251). Sigara kullanımı koroner arter ektazi arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda koroner arter ektazi ve normal koroner arter grupları arasında fark saptanmamıştır (p:0, 223). Koroner arter hastalığında sigara, yaş, cinsiyet gibi kanıtlanmış risk faktörlerinin KAE ile normal koroner arterde istatistiksel olarak anlamlı olmayışının nedeni yetersiz hasta sayısına bağlanmıştır (2, 32, 33).

KAE anjiyografik olarak incelendiğinde en sık sağ koroner arterde gözlenir. Ardından bu sırayı CX ve LAD izler. Ana koroner arter en az oranda gözüktüğü yerdir. Bizim çalışmamızda anjiyografik olarak genel dağılıma benzer idi. En sık RCA'da %64.7 olarak görülmüştür. Bunu %47, 1 ile LAD ardından %32, 4 ile CX izlemiştir (1, 18, 19).

Resistin son yıllarda keşfedilen, adipositlerden salgılanan ve adipogenezini inhibe eden 92 amino asitli sisteindenzen bir peptid hormondur. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114-amino asitli polipeptit, mRNA'ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir, 11.cys artığı içeren, 92 amino asitli polipeptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir (7). Stepan ve arkadaşları 1998'de, FIZZ1 olarak adlandırdıkları resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Resistin'in başlıca insülin direncine katkıda bulunduğu varsayılmakla birlikte, inflamatuvar süreçte karıştığını gösteren bulgular mevcuttur (80, 81).

Bazı patofizyolojik durumlarda serum resistin düzeyinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Sağlıklı insanlara göre ciddi inflamasyonlu kişilerde resistin konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. TNF alfa, IL-6 ve lipopolisakkarit gibi proinflamatuvar maddelerin resistin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (82). Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun rolü çok iyi bilinmektedir. Son çalışmalarda resistinin vasküler endotel hücrelerini aktive ederek ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (83, 84). Verma ve ark'nın yaptığı çalışmada resistin endotelin-1 salınımını, VCAM-1 ve MCP-1 düzeyini arttırdığı göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise resistin, vasküler endotel hücrelerinde inflamasyon belirteci olan VCAM-1, ICAM-1 ve long pentaxin-3 düzeyini arttırdığı bulunmuştur (85, 86).

Daha önceki çalışmalarda koroner arter ektazi ile aterosklerozun benzer patofizyoloji içerdiği gösterilmiştir (7). Her iki hastalığın patofizyolojisinde inflamatuvar sürece bağlı olarak intimanın hasarı, enzim aktivasyonu ile arter media tabakasındaki yıkım histopatolojik olarak benzerdir. Resistinin inflamatuvar süreçte matrix yıkımında özellikle matrix yıkım enzimlerinin düzeyini arttırdığı bilinmektedir (87, 88).

Bizim çalışmamızda etyopatogenizi tam olarak net olmayan KAE ile resistin

düzeyini araştırdık. Literatürde daha önce bu şekilde yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda bu ilişki ilk defa gösterilmiştir.Çalışmamızda KAE olan 34 hasta ile normal koroner arter olan 30 hastanın serum resistin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.Gruplar arasında KAE grubunda serum resistin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(ortalama değerleri 4049, 61'a karşın 3680, 27 ve p:0, 020 idi).

Sonuç olarak etyopatofizyolojisinde inflamasyonun ve aterosklerozunok önemli bir süreç olduğu koroner arter ektazili hastalarda; serum resistin seviyesinin hem hastalığın etyopatogenizinde hemde hastalığın uzun dönem risk sınıflamasında yüksek riskli hastaları belirleyip daha etkin tedavi protokollerinin sağlanması için önemli yere sahip olabileceğini düşünmekteyiz.Bizim çalışmamızın bu alanda yapılacak olan diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER ARTER EKTAZİSİ VE RESİSTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve amaç: Koroner arter hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde ölüm ve morbiditenin en önde gelen sebeplerinden birisidir. Koroner arter ektazisi (KAE), etyopatogenizi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Koroner arter ektazisi, koroner arterin bir bölümü veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak koroner arter çapının 1.5 katından daha fazla genişlemesidir. Koroner arter ektazi ve anevrizmaların genişlemesine %50 ateroskleroz, %20-30 konnektif bağ doku hastalıkları, %10-20 konjenital hastalıklar neden olmaktadır. Koroner arter ektaziler genellikle asemptomatiktir ancak miyokardiyaliskemi veya infakta sebep olabilirler

Resistin son yıllarda keşfedilen, yağ dokudan salgılanan sisteinden zengin protein ailesine mensup bir hormondur. Beyaz yağ dokusundan salgılandığında başka dokulardan da salgılanmaktadır. Son yıllarda inflamasyon ilişkili hastalıklarda rol oynadığı ve serum CRP ile arasında ilişki gösterilmiştir.

Literatürde koroner arter ektazi ile resistin arasında bir çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı koroner arter ektazi ile resistin arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: İzlemde ARALIK 2018 –ARALIK 2019 yılları arasında koroner anjiyografi olan 34 koroner arter ektazi ile 30 tane normal koroner arter anatomisine sahip hasta alındı. Serum resistin seviyesi analizi için kanlar alınıp saklandı. Yaş cinsiyet, boy, kilo ve diğer biyokimyasal parametreler kaydedildi.

Bulgular: 34 koroner arter ektazi hastası ile 30 adet normal koroner arter hastasının resistin seviyesi karşılaştırıldı. Gruplar arasında koroner arter ektazi grubunda serum seviyesi sayısal olarak daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (ortalama değerleri 4049, 61 karşın 3680, 27 ve p:0, 020 idi).

Sonuç olarak koroner arter ektazinin etyopatogenizi tam olarak bilinmemektedir. Aterosklerozun ve inflamasyonun rolü çok önemli olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Serum resistin seviyesinin koroner arter ektazinin etyopatogenizini anlamamızda, tedavi modalitelerinde ve uzun dönem prognoz açısından önemli yere sahip

olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızın bu alanda yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:Resistin, İnflamasyon, Koroner Arter Ektazi



ABSTRACT

EVALUATION OF CORONARY ARTERY ECTASIA AND RESISTIN LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Background and aim: Coronary artery disease is one of the leading causes of death and morbidity in our country, as in the rest of the world. Etiology and pathophysiology of CAE is not fully elucidated. Coronary artery ectasia (CAE), is localized or diffuse enlargement of coronary artery more than 1.5 times in diameter in comparison with adjacent normal coronary artery. Mechanisms of coronary ectasia development include atherosclerosis by 50%, congenital causes by 20-30% and connective tissue diseases by 10-20%. Coronary artery ectasias are usually asymptomatic, but can cause myocardial ischemia or infarction. Resistin is a newly identified adipocyte secreted hormone belonging to a cysteine-rich protein family. It is secreted in white adipose tissue and also has been found in several other tissues in human. Recently it has been found to be relevant to inflammation-related disease and correlated with serum CRP level. The aim of this research is to investigate whether resistin level has a role in coronary artery ectasia etiology and pathogenesis.

Methods: During follow-up between DECEMBER 2018 - DECEMBER 2019, 34 patients with diagnosis of CAE and 30 normal coronary anatomy (NCA) were received. Details of baseline clinical characteristics, echocardiographic features, angiographic findings were recorded. Other necessary biochemical parameters were measured with autoanalyzer. Blood was collected and stored for serum resistin level analysis.

Results: 34 patients with CAE and 30 patients with normal coronary artery were compared. Resistin levels in CAE higher than normal coronary artery, were statistically significant (4049, 61 versus 3680, 27 and $p: 0,020$).

As a result etiology of coronary artery ectasia is not fully known. The role of atherosclerosis and inflammation has been shown to be very important in previous studies. We think that the level of serum resistin may have an important role in understanding the etiology and pathogenesis of coronary artery ectasia, treatment modalities and long-term prognosis. In our study, we think that it will shed light on other studies in this field.

Key Words: Resistin, Inflammation, Coronary Artery Ectasia

KAYNAKLAR

1. Dr. Hale Yılmaz, Dr. Nurten Sayar, Dr. Mehmet Yılmaz Koroner arter ektazisi: Klinik ve anjiyografik değerlendirme Türk KardiyolDernArş.-ArchTurkSocCardiol 2009;36(8):530-535
2. SubodhDevabhaktuni, Ana Mercedes, Jimmy DiepCoronaryArteryEctasia-A Review of CurrentLiteratureCurrentCardiologyReviews, 2016, Vol. 12, No. 4
3. UsamaBoles 1, 2,RobyRakhit 2, Man Fi Shiu 2Coronary arteryectasia as a culpritforacutemyocardialinfarction: review of pathophysiologyandmanagement Anadolu KardiyolDerg 2013; 13: 695-701696
4. PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmalcoronaryarterydisease. Circulation 1983; 67: 134-138.
5. Yetkin E, Waltenberger J. Novelinsightsinto an oldcontroversy: is coronaryarteryectasia a variant of coronaryatherosclerosis? ClinResCardiol 2007; 96: 331-339.
- 6). Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronaryarteryectasia. Itsprevalenceandclinicalsignificance in 4993 patients. BrHeart J 1985; 54: 392-395.
- 7.Steppan C et al. Thecurrentbiology of resistin. J InternMed 2004;255(4). 439-47
8. Steppan C et al. Thehormoneresistinlinksobesitytodiabetes. Nature2001;409(6818). 307-12.
9. Kim K et al. A cysteine-richadiposetissue-specificsecretoryfactorinhibitsadipocytedifferentiation. J BiolChem 2001;276(14). 11252-6.
10. Pang S et al. Role of resistin in inflammationandinflammation-relateddiseases.Cell MolImmunol 2006;3(1). 29-34
11. Holcomb I et al. FIZZ1, a novelcysteine-richsecreted protein associatedwithpulmonaryinflammation, defines a new gene family. EMBO J 2000;19(15). 4046-55.
12. KIRIŞ A.Kadir, İzole koroner arter ektazili olgularda arteryelstifnes incelenmesi,

uzmanlık tezi, 2008: 3

13. Kırış A, Kadir, İzole koroner arter ektazili olgularda arteryelstifnes incelenmesi, uzmanlık tezi, 2008: 4
14. Björk L. Ectasia of the coronary arteries. *Radiology* 1966; 87: 33-34.
15. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67:134-138, 1983
16. Natale Daniele Brunetti Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation Atherosclerosis Volume 233, Issue 2, April 2014, Pages 636-640
17. Mohamed S Aneurysmal coronary artery disease: An overview *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017 Oct 31; 2017(3). e201726. Published online 2017 Oct 31. doi:10.21542/gcsp.2017.26
18. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2008; 91: 996-999
19. Boztosun B, Güne Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern* 2005; 33:356-359.
20. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-222.
21. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 279-282.
22. Ilia R, Kafri C, Carmel S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86: 388-390
23. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000; 84:364.
24. Katoh T, Zempo N, Minami Y, Suzuki K, Fujimura Y, Tsuboi H, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Cardiovasc Surg* 1999;

25. Krolick, M.A., W.J. Bugni, and J.W. Walsh, *Coronaryarteryaneurysmformationfollowingdirectionalcoronaryatherectomy*. Catheterizationandcardiovascular diagnosis, 1992. 27(2). p. 117-121.
26. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al. An intravascularultrasoundclassification ofangiographiccoronaryarteryaneurysms. Am J Cardiol 88: 365-370, 2001.
27. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronaryarteryectasia. Lancet1996;347:136-37F
28. Sağlam M, Karakaya O, Barutcu I et al. Identifyingcardiovascular risk factors in a patientpopulationwithcoronaryarteryectasia. Angiology 2008;58:698-703
29. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneouscoronaryarterydissection, aneurysms, andpseudoaneurysms: a review. Echocardiography 2004; 21: 175-182
30. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronaryarteryaneurysms: Study of their etiology, clinicalcourseandeffect on leftventricularfunctionandprognosis. Am J Med 1977; 62: 597-607.
31. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DJ. Coronaryarterialectasia: ncreasedprevelance in patientswithabdominalaorticaneurysm as comparedtoocclusiveatheroscleroticperipheralvascular disease. AmHeart J 125:86-92, 1993
32. Mavrogeni Coronaryarteryectasia: diagnosisand treatment An articlefromthe e-journal of the ESC CouncilforCardiologyPractice
33. Bermudez EP, Oalop RL, Martinez-Luengas IL, Sanchez RC, Saez PC, et al. CoronaryEctasia: prevelance, andclinicalandanjiographiccharacteristics. Inter Cardiol 56:473-9, 2003.
34. Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link betweeninflammationandcoronaryarteryectasia, MedicalHypotheses, 2007; 69: 678-683.
35. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exerciseinducedmyocardialischemia in

- patientswithisolatedcoronaryarteryectasia. *Int J CardiovascImaging* 2004;20:3-17.
36. Berkoff HA, Rowe GG. Atheroscleroticulcerativediseaseandassociatedaneurysms of thecoronaryarteries. *AmHeart J* 1975;90:153-8.
37. Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronaryectasia in familialhypercholesterolemia: histopathologicstudyregardingmatrixmetalloproteinases. *ModPathol* 1999;12:1174-80
38. Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenitalcoronaryaneurysmswithanginapectorisandmyocardialinfarctiontreatedwithsaphenousvein bypass graft. *Am J Cardiol* 1972; 30: 906-909
39. Mücahid Yılmaz *CardiovascularDisordersandMedicineAn angiographiccuriosity: Coronaryarteryectasia. A review of possibleaetiologicalfactors, clinicalandhistopathologicalfeaturesandtreatment*
40. Turkmen M, Bitigen A, Esen MA. Coronaryarteryectasia: Review. *Turkiye KlinikleriJ MedSci* 2006; 26: 68-72.f
41. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioğlu C. Alteredcoronaryflowproperties in diffusecoronaryarteryectasia. *AmHeart J* 2003; 145: 66-72.
42. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. CoronaryArteryAneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16: 116-123
43. Tuncer C, Sokmen G, Sokmen A, Suner A. Diffusecoronaryectasiaandintracoronarythrombusinvolvingleftcircumflexcoronaryarterya ndpresenting as acutecoronarysyndrome: report of twocases. *Int J Cardiol* 2008; 128; 25-27.
44. Al-Harhi SS, Nouh MS, Arafa M, et al. Aneurysmaldilatation of thecoronaryarteries: diagnosticpatternsandclinicalsignificance. *Int J Cardiol* 1991;30:191-194.
45. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalenceandcincalsignificance of coronaryarteryectasia (an angiographicstudy). *IndianHeart J* 1989;41:284-87

46. Suzuki H, Taketama Y, Hamazaki Y, Namiki A, Koba S, Matsubara H, Hiroshige J, Murakami M, Katagiri T. Coronary spasm in patients with coronary ectasia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:1-7.
47. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41
48. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary aneurysms. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1549-1551. 20. 41
49. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombolysis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542
50. Dogan A, Ozaydin M, Gedikli O, Altinbas A, Ergene O. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003; 44:463-470.
51. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, Okano A, Yoneyama S, Ito K, Katoh S. Effectiveness of an antiplatelet agent for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 2001; 42: 249-254.
52. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977; 39: 829-833.
53. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, Takagi T, DiMario C, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 326-330.
54. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 2001; 86: 198.
55. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-1293
56. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-713.

57. Uysal K et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389(6651). 610-4.
58. Shuldiner A et al. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345(18). 1345-6.
59. Ling C et al. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett* 2001;507(2). 147-50.
60. Adeghate E et al. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(19-20). 2485-96.
61. Yin J, Gao H, Yang J, Xu L, Li M. Measurement of salivary resistin level in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2012;359724
62. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ* 2001; 322: 193
63. Patel Lve ark. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 300: 472-47. Stejskal D et al.
64. Resistin concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147(1). 63-9.
65. Bo S et al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(11). 1315-20.
66. Shetty G et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10). 2450-7.
67. Al-Daghri N et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4(1). 10.
68. Harsch I et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link

- to subclinical inflammation? *MedSciMonit* 2004;10(9). CR510-5.
69. Verma S et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108(6). 736-40.
70. Kawanami D et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314(2). 415-9
71. Lamblin N., Bauters C., Hermant X., Lablanche J-M., Helbecque N., Amouyel P. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(1):43–48
72. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-
73. Roberts W.C. Natural history, clinical consequences, and morphologic features of coronary arterial aneurysms in adults. *Am. J. Cardiol.* 2011;108(6):814–821.
74. Falsetti H.L., Carrol R.J. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest.* 1976;69(5). :630–636.
75. Antoniadis A.P., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int. J. Cardiol.* 2008;130(3). :335–343
77. Gulec S, Aras O, Atmaca Y et al. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003;89:213-4.
78. Nichols L., Lagana S., Parwani A. Coronary artery aneurysm: a review and hypothesis regarding etiology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008;132(5). :823–828
79. Takahito Doi, Yu Kataoka Coronary Artery Ectasia Predicts Future Cardiac Events in Patients With Acute Myocardial Infarction Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Volume 37, Issue 12, December 2017, Pages 2350-2355

80. Scheja L., Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol* 2019;15:507–524. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6
81. Ntaios G., Gatselis N.K., Makaritsis K., Dalekos G.N. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227:216–221. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.029.
82. Silswal N, ve ark. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101.
83. Endemann DH, Schiffrin EL (2004). Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 15: 1983–1992.
84. Kaser Sve ark. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286-290
85. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans 2005; *Circulation*. 2005; 111: 932-9.
86. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS (2007'a) Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin Med J (Engl)*. 120: 871–875
87. Calabro P, Cirillo P, Limongelli G, Maddaloni V, Riegler L, Palmieri R et al. (2011) Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- κ B-dependent pathway. *J Vasc Res* 48: 59–66
88. Pine GM Here, there and everywhere: Resistin-like molecules in infection, inflammation, and metabolic disorders. *Cytokine*. 2018 Oct;110:442-451. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.014. Epub 2018 Jun 1