

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP II DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONUNUN VE KAROTİS İNTİMA MEDIA  
KALINLIĞININ KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN  
ÖNGÖRDÜRÜCÜ YERİ VAR MIDIR?**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ZEHRA İLKE AKYILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SEMA GÜNERİ**

İZMİR-2007

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her an yararlandığım değerli hocalarım DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ'ye, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ'ye, Prof. Dr. Ömer KOZAN'a, Prof. Dr. Önder KIRIMLI'ya, Doç. Dr. Özer BADAK'a, Doç. Dr. Özgür ASLAN'a, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Nezih BARIŞ'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve tüm kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini gördüğüm tez danışmanım DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ'ye teşekkürü bir borç bilirim. Yine bu süreçteki katkılarından dolayı Hematoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN'a ve hematoloji laboratuvarı çalışanlarına, koroner anjiyografi ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim. Uzmanlığa hazırlık sürecimde mutluluğumu olduğu kadar sıkıntılarımı da paylaşan, sevgi ve desteğini sunan sevgili eşim Dr. Serdar Akyıldız'a teşekkür ederim.

Dr. Zehra İlke Akyıldız

Mart 2007

# İÇİNDEKİLER

<b>1-GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
<b>TİP II DİABETES MELLİTUS.....</b>	<b>1</b>
<b>ATEROSKLEROZ.....</b>	<b>1</b>
<b>ENDOTEL.....</b>	<b>2</b>
<b>1- Normal endotel.....</b>	<b>2</b>
<b>2-Endotel Fonksiyonları.....</b>	<b>4</b>
<b>A-Damar tonusunun regülasyonu.....</b>	<b>4</b>
<b>1-Nitrik oksit.....</b>	<b>5</b>
<b>2-Prostaglandinler.....</b>	<b>8</b>
<b>3- Anjiyotensinler ve kininler.....</b>	<b>8</b>
<b>4- Endotelinler.....</b>	<b>9</b>
<b>5- Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör.....</b>	<b>11</b>
<b>B-Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu.....</b>	<b>11</b>
<b>C-Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi.....</b>	<b>13</b>
<b>3-Endotel Disfonksiyonu.....</b>	<b>14</b>
<b>A-Endotel Disfonksiyonu ve Sistemik Tutulum.....</b>	<b>16</b>
<b>B-Endotel Disfonksiyonu ve Risk Faktörleri.....</b>	<b>17</b>
<b>C-Diabet ve Endotel Disfonksiyonu.....</b>	<b>18</b>
<b>D-Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz.....</b>	<b>21</b>
<b>E-Endotel Disfonksiyonu Tedavisi.....</b>	<b>21</b>
<b>4-Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>23</b>
<b>A-Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Fonksiyonel Testler.....</b>	<b>24</b>
<b>1-Girişimsel Provakatif Testler.....</b>	<b>24</b>
<b>Girişimsel koroner testler.....</b>	<b>24</b>
<b>Ön kol pletismografi metodu.....</b>	<b>24</b>
<b>2-Pozitron emisyon tomografisi.....</b>	<b>25</b>
<b>3-Akım Aracılı Dilatasyon .....</b>	<b>26</b>
<b>a) Akım Aracılı Vazodilatasyon Ölçüm Tekniği.....</b>	<b>27</b>
<b>1- Uygun Cihaz.....</b>	<b>27</b>

2- Yöntem.....	27
b) AAD Ölçümü Yapılacak Kişinin Hazırlanması.....	27
c) Endotel Bağımlı Vazodilatasyon.....	28
d) Nitrogliserin ile Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon.....	32
<b>B-Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Dolaşımdaki Belirteçlerden biri olan Asimetrik Dimetilarjinin.....</b>	<b>32</b>
<b>YÜKSEK DUYARLI C REAKTİF PROTEİN.....</b>	<b>34</b>
<b>SOLUBLE CD40 LİGAND.....</b>	<b>37</b>
<b>ANA KAROTİD ARTERLERİN İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (İMK)....</b>	<b>39</b>
<b>2- AMAÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>3- GEREÇ ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>42</b>
Çalışma popülasyonu ve protokolü.....	42
Hastanın Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	43
Hastanın Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	43
Laboratuar Testleri.....	43
Ultrasonografik İncelemeler.....	44
<b>4- İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....</b>	<b>45</b>
<b>5- BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>6- TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>7- SONUÇ.....</b>	<b>66</b>
<b>8- ÖZET.....</b>	<b>67</b>
<b>9-SUMMARY.....</b>	<b>68</b>
<b>10- KAYNAKLAR.....</b>	<b>70</b>
<b>11-EK-I:GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU.....</b>	<b>90</b>
<b>12-EK-II:KISALTMALAR.....</b>	<b>94</b>

## **1- GENEL BİLGİLER**

### **TİP II DİABETES MELLİTUS**

Diabetes mellitus, en sık rastlanılan endokrin hastalıktır. Günümüzde, birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede, epidemik hastalık olarak kabul edilmekte ve çoğu gelişmiş ülkenin, ilk beş ölüm nedeni arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Tip II diyabetikler, diyabeti olmayanlara göre 2-4 kez daha fazla KVH riski taşımaktadırlar (1). Dünyada iskemik kalp hastalığı halen mortalite sıralamasında ilk sırayı korumaktadır. Önceden miyokard infarktüsü geçirmemiş bir diyabetikte miyokard infarktüs riski, diyabeti olmayanlara göre %20 daha fazladır, bu da önceden miyokard infarktüsü geçirmiş diyabeti olmayan kişinin riskine denktir. Günümüzde aşikar diyabet varlığı, koroner arter hastalığı eş değeri olarak görülmektedir. Tip II diabetes mellitus hastalarındaki mortalite ve morbiditenin çoğundan vasküler hastalıklar sorumludur. Koroner, serebral, periferik arterlerdeki ateroskleroz %75 oranında hospitalizasyona ve %80 oranında mortaliteye neden olmaktadır (2,3).

Diyabetik anjiyopati, uzun yıllar yalnızca ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri üzerinden çözülmeye çalışılmıştır. Ancak endotelin, damar tonusunu ve damar geçirgenliğini kontrol eden, hatta ekstravasküler matriks proteinlerinin oluşumuna katılan aktif bir endokrin organ olduğunun anlaşılmasıyla birlikte diyabetik anjiyopatiye bakış değişmiştir. Hatta günümüzde koroner arter hastalığı eş değeri olan aşikar diabetes mellitus gelişiminden önceki aşamada, insülin direncinin endotel fonksiyonlarını bozduğu anlaşılmıştır (4).

### **ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki musküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup; 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise

morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır (5). Halbuki klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik olmaktadır ve bunlar ateroskerozu erken dönemde teşhis etmemize yardımcı olabilir. Koroner damar yatağı en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum asemptomatik dönemdeki teşhisi daha da önemli hale getirmektedir.

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve enflamasyonun birleşimi ile ortaya çıkan dinamik ve ilerleyici bir hastalıktır (6-11). Endotel, damar tonusunu ve damar geçirgenliğini kontrol eden, hatta ekstravasküler matriks proteinlerinin oluşumuna katılan aktif bir endokrin organdır. Damar endoteli, kan kaynaklı sinyallere hassastır ve vazoaaktif maddelerin sentez ve salınımını gerçekleştirir. Vasküler homeostaz endotel kökenli genişletici ve kasıcı faktörler ile denge halindedir. Bu dengenin enflamatuar ve bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile bozulması halinde; damar yapısı aterom plağı oluşumuna açık hale gelmektedir. Enflamatuar belirteçler aterosklerozun başlangıcı, gelişimi ve ilerlemesi ile nihai olarak aterosklerotik plağın yırtılmasında rol almaktadırlar. Aterogenez patofizyolojisinde enflamatuar sürecin önemi ortaya çıktıkça enflamasyon belirteçleri ve endotel disfonksiyonu hastanın kardiyovasküler riskini göstermede daha çok önem kazanmakta ve hatta tedavinin hedeflerini belirlemektedir (12,13).

## **ENDOTEL**

### **Normal Endotel**

İnsan vücudunda bulunan endotel hücrelerinin yaklaşık toplam ağırlığı 1 kg.'dır ve yüzey alanı olarak 4000-7000 cm<sup>2</sup>'lik bir alanı kaplamaktadır (14). Endotel hücreleri vasküler ağın içindeki tüm kan damarlarının iç yüzeyini kaplamaktadır

(örneğin: endokard, arterler, arterioller, kapillerler, venüller ve venler). Vasküler endotel, hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (15,16). Yapılan çalışmalar sonucunda endotel tabakasının önemli otokrin, parakrin ve endokrin işlevlere sahip olduğu anlaşılmıştır (17). Tek katlı basit yapısına rağmen vücut homeostazının sağlanmasında ve pıhtılaşma, trombosit aktivasyonu, vasküler geçirgenlik, enflamasyon, hücre proliferasyonu ve migrasyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynar (17). Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel, çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir. Yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunu düzenleyen endotel kaynaklı gevşetici ve kasıcı faktörler olarak iki ana gruba ayrılan birçok molekül gün ışığına çıkarılmıştır. Bunlar arasında da endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan molekülün nitrik oksit olduğu düşünülmektedir (18). Genel anlamda endotel disfonksiyonu tanımı ile de bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir (19). Endotel disfonksiyonunun önemi aterosklerozun başlangıç lezyonu olduğunun düşünülmesidir (20).

Sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde endotelin 3 ana rolü vardır (17):

1. Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi
2. Lökosit adhezyonunun ve enflamasyonun kontrolü ve denetimi
3. Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi

Bu fonksiyonları daha ayrıntılı inceleyecek olursak, endotel fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (21):

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörlerin salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması (hücrel ve besinsel trafiğin denetlenmesi)
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınımı
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere trombojenik olmayan yüzey sağlayarak kanın akışkanlığının idamesi

6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması

7. Yeni kan damarı oluşumu ve programlı hücre ölümü

Normal endotel fizyolojisinin idamesi salınan mediatörler Tablo-1’de özetlenmiştir.

<b>Vazodilatatörler</b>	<b>Sellüler Adhezyon Molekülleri</b>	<b>Koagülan/ Fibrinolitikler</b>
Nitrik Oksit (NO) Endothelium derived relaxing factor (EDRF) Hiperpolarizan faktörler Prostasiklin Bradikinin Asetilkolin	İntersellüler adezyon molekülü-I (ICAM-I) Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I) E-selektin	Von Willebrand faktör Doku tipi plazminojen aktivatörü Plazminojen aktivatör inhibitörü
<b>Vazokonstriktörler</b>	<b>Büyüme Faktörleri</b>	<b>Kimokinler</b>
Endotelin Anjiyotensin II Thromboksan A2	Vasküler endotel büyüme faktörü Platelet-derived büyüme faktörü (PDGF) Transforming büyüme faktörü Heparin bağlama epidermal büyüme faktörü M-koloni stimüle edici faktör	Monosit kemotaktik protein İnterlökin-8

**Tablo-1.** Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler (17)

## **Endotel Fonksiyonları**

### **1-Damar tonusunun regülasyonu**

Arteryel sistemin görevi dokulara yeterli perfüzyonu sağlamak ve her kalp atımı sırasında kan basıncında ve akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda kapiller damarlar düzeyinde kan akımı arteriyel ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi vasküler yatağın rezistansının değiştirilebilmesine bağlıdır (22, 23). Endotel lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan nitrik oksit, prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi birçok



mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir (24). Normalde bazıları vazodilatatör bazıları vazokonstriktör etkiye sahip bu mediatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

#### **a- Nitrik oksit**

Endotelyal gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkoline cevap olarak sağlam endotel varlığında tavşan aortik halkasının genişlediğinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (25). Bu faktörün NO olduğu daha sonra Palmer ve arkadaşları tarafından 1987 yılında gösterilmiştir. NO, L-arjininin guanidin-nitrojen terminalinden endotelyal nitrik oksit sentaz enzimi tarafından endotelyal hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir (26). NO salınımına neden olan uyarıcılar Tablo-2’de gösterilmiştir.

Asetilkolin
Kan akımı
Serotonin
Histamin
Trombin
Kalsiyum gen ilişkili peptid
Katekolaminler
Bradikiniler
ADP, ATP
Platelet aktive edici faktör
Substance P

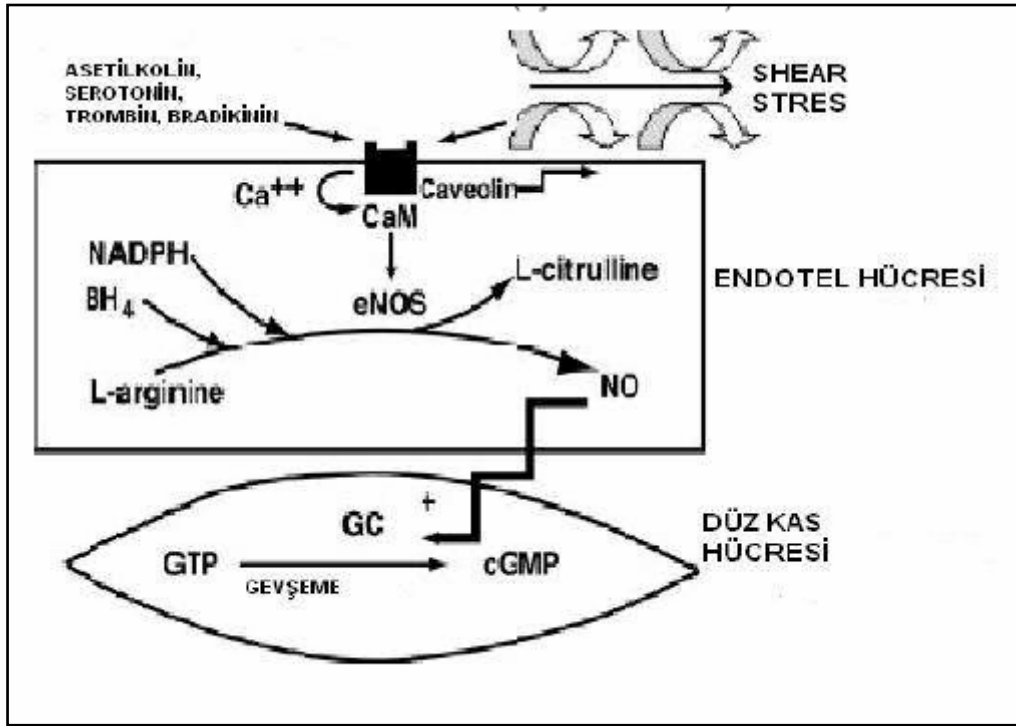
**Tablo-2.** NO salınımına neden olan uyarıcı maddeler

NO sentezinden sorumlu olan enzim hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur (27). Hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı olmadan da NO üretilebilir. NO fosforilasyonu aracılığı ile “*shear stress*” NO

düzeğini kontrol edebilir. NO serbest olarak yayılabilen bir gazdır ve damar lümeni ve çevresindeki düz kas ve dokulara da etkilidir. Vasküler düz kas hücrelerine giren NO guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda sıklık 3'5' guanozin monofosfat seviyelerini artırır (Şekil-1). c-GMP düz kas hücresi içindeki c-GMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca<sup>+2</sup> kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca<sup>+2</sup> miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (28). NO c-GMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur (29). N<sup>G</sup>-monometil-L-arjinin gibi arjinin analogları ile NO üretiminin tamamen bloke edilebilmesi NO etkilerinin ayrıntılı olarak çalışılabilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin sağlıklı gönüllülerin brakial arterlerine yapılan L-NMMA infüzyonunun ön kolun kan akımında azalmaya yol açması, NO'nun bazal vasküler tonus ayarlanmasındaki önemini gösterir (30). Buna benzer çalışmalar koroner (31) ve pulmoner dolaşımında da yapılmış ve kan akımı düzenlenmesinde NO'nun rolünün önemini göstermiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar NO aktivitesi için belirleyici olarak sadece üretimini etkileyen faktörlerin değil, yıkımını etkileyen faktörlerin de önemli olduğunu öne sürmüştür (32). Tetrahidrobiyopterin eNOS aktivitesini düzenleyen bir kofaktördür. Sağlıklı insanlarda bu kofaktörün uygulanması herhangi bir etki yaratmazken, hiperkolesterolemik veya sigara içen kişilerde bozulmuş olan NO aktivitesini düzeltebildiği gösterilmiştir (33). NO biyoaktivitesinin en ilginç düzenleyicilerinden birisi de superoksit anyonudur (34). Normal metabolizmanın bir ürünü olarak bazı reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bu molekül diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilir veya superoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir. Superoksit ve NO kararsız moleküllerdir; reaksiyona girdiklerinde peroksinitrit bileşimini oluştururlar. Bu da diğer serbest oksijen radikali türlerini oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda endotele bağlı superoksit dismutaz (ecSOD) enzim aktivitesinin NO bağımlı endotel fonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Buna rağmen azalmış NO biyoaktivitesinin ve artmış oksidatif stresin eşlik ettiği patolojik durumlarda superoksit dismutaz infüzyonu NO aktivitesini düzeltmez. Ancak bu patolojik durumlarda bazı antioksidan tedaviler NO aktivitesini düzelttiğinden, bazı koşullarda reaktif oksijen radikallerinin NO'ı inaktive ettiği ileri

sürülmüştür (36). Bu sistemin normal fizyolojisini anlamak kardiyovasküler hastalıklardaki oksidatif stres hakkındaki tartışmaları rasyonel hale getirmek için önemlidir.



**Şekil-1.** Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.

NO, eNOS enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiyopterin ve NADPH gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum, kaveolin'i kalmodulin'den ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat, guanosin monofosfata dönüşür ve gevşeme gerçekleşir (27).

Nitrik oksit, trombosit adhezyon ve aggregasyonunu, lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein oksidatif modifikasyonunu önler (37). LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir (38). Plazma ve koroner aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (39). NO üretimindeki azalma, ateroskleroz

gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır (40). Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır. Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.

### **b- Prostaglandinler**

Endotel hücreleri birçok çeşit prostaglandin molekülü üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostatiklin ve tromboksan A2 endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. PGI2 hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak siklik AMP düzeylerini arttırır ve böylece vazodilatasyona yol açar (41). Ek olarak PGI2 trombosit agregasyonunun potent bir inhibitörüdür. TXA2 tam tersi olarak vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi hakimdir (42). Bu fizyolojik durum bozulduğunda vasokonstriktör prostanooidlerin daha ön plana geçtiği düşünülmektedir (43,44).

### **c- Anjiyotensinler ve kininler**

Sistemik vasküler etkilerinin yanında renin anjiyotensin sistemi lokal vasküler kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Vazokonstriktör, protrombotik, oksidan ve aterojenik etkileri olan anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptittir. Anjiyotensin II aynı zamanda etki ettiği reseptör tipine (AT1 ya da AT2) göre tam tersi etkiler göstererek kendi etkisini dengeleyici özelliğe de sahiptir. Örneğin endotel hücrelerindeki AT1 reseptörünün aktivasyonu NO ve vazodilatatör prostaglandinlerin salınımına yol açar. Düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyon, NADP/NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit oluşumu ve endotelin-1 salınımına yol açar. Ek olarak AT1 reseptörleri büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak düz kas hücrelerinde hipertrofi ve proliferasyonu uyarır. Sağlıklı işlev gören bir endotelin, anjiyotensinin fizyolojik etkilerini düzenlediği söylenebilir. Doku ACE konusundaki bilgiler arttıkça, bradikininin fizyolojik önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bradikinin, kininojenden endotel tarafından salınan kallikrein tarafından üretilir. Bradikinin endotel hücrelerindeki B2

kinin reseptörlerine bağlanır ve vazodilatatör maddelerin salınımını sağlar (45). Bradikinin ACE tarafından metabolize edilir. Hornig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonu ile radyal arterde NO bağımlı vazodilatasyonun arttığı gösterilmiştir (46). Bu da ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerinden bazılarının bradikinin üzerine yaptığı etkilerden dolayı olduğunu düşündürmektedir (47).

#### **d- Endotelinler**

Endotelinler parakrin aktiviteleri ve potent vazokonstriktör özellikleri olan bir grup moleküldür (48). Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 tariflenmiştir. ET-1 bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür (19) ve bu grubun en önemli izoformudur (endotelin olarak adlandırılır). ET-2'nin fonksiyonu bulunamamıştır, beyin dokusunda bol bulunan ET-3 nöral endotelin olabilir (49). ET-1 başlıca endotel olmak üzere lökosit, makrofaj, düz kas hücreleri tarafından üretilmektedir (50). ET-1 ayrıca santral sinir sisteminde nöronlar ve astrositlerden, endometriyal hücrelerden, hepatositlerden, böbrek mezenseşimal hücrelerinden, Sertoli hücrelerinden ve meme epitel hücrelerinden üretilir (49). Endotelin genelde düşük plazma konsantrasyonlarına ve kısa yarılanma ömrüne (4-7 dakika) sahiptir (51). Bu nedenle dolaşan bir endokrin hormonu gibi işlev görmez; aksine endotel hücresi tarafından salındığı zaman hızlı bir şekilde düz kas hücrelerinin yüzeyine bağlanarak parakrin etkiye sahip lokal bir hormon gibi işler (51, 52). Hücreler endotelin depolayamadıkları için, endotelin üretimi gen düzeyinde kontrol edilir. Endotelin sentezini uyarıcı bir etken olduğunda transkripsiyon başlayarak dakikalar içinde endotelin sentezi meydana gelmektedir. Endotelin sentezini uyarıcı ve inhibe eden olaylar Tablo-3'te gösterilmiştir.

<b>ENDOTELİN SENTEZİNİ UYARANLAR</b>	
<b><u>Hormonlar:</u></b>	<b><u>Peptidler:</u></b>
Adrenalin	Sitokinler
Anjiotensin	Endotoksin
İnsülin	Büyüme Faktörleri
Kortikosteroidler	
Vazopressin	
<b><u>Fiziksel/kimyasal uyarılar:</u></b>	<b><u>Diğerleri:</u></b>
Düşük shear stress	Glikoz
Hipoksi	Okside LDL
Ozmolarite	Trombin
<b>ENDOTELİN SENTEZİNİ İNHİBE EDENLER</b>	
Prostasiklin	
Atriyal natriüretik peptid	
Heparin	
Nitrik oksit	
Yüksek shear stress	

**Tablo-3.** Endotelin sentezinin düzenlenmesi

Endotelinin öncelikli etkisi vazokonstriksiyondur. Normal fizyolojide kardiyovasküler homeostaz (bazal koroner arter tonusunun sağlanması ve koroner kollateral kan akımının regülasyonu), tuz ve su dengesi ve pulmoner gelişimi içeren gelişimsel ve düzenleyici rolü bulunmaktadır (51-53). Aynı zamanda endotelin; mitogenez, fibrozis, vasküler hipertrofi ve enflamasyonu içeren bazı patolojik süreçlerde de yer alır (51). Sürrenal hücrelerini kortizol, kortikosteron ve aldosteron üretmeleri için uyarabilir (51). Endotelin ayrıca profibrotik aktivite ile de ilişkilendirilmiştir. Endotelin fibroblast kemotaksisini uyararak fibronektin üretimini ve salınımını indükler (54). Ek olarak fibroblastların kollajen üretimini artırır ki, sonuç olarak hücre dışı matriks sentezinde ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynar (51).

Son olarak endotelin proenflamatuar sitokin rolünü nötrofilleri aktive ederek, elastaz salgılamalarını sağlayarak, mast hücrelerini ve monositleri aktive ederek, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  hücre uyarıcı faktörlerin salgılanmasını arttırarak sağlar (54).

### **e- Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör**

Bu faktör ya da faktörlerin karakteristik özelliği düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açmalarıdır. Yapılan çalışmalarda arginin analoglarıyla veya siklooksijenaz inhibitörleri ile etkilenmeyen ve endotel düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açan bir maddenin varlığı anlaşılmıştır (55,56). Düz kas hücrelerindeki kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının inhibisyonu, bu hiperpolarizan etkinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Hiperpolarizasyonun endotel bağımlı vasküler relaksasyona katkısı arterlerin hacmine göre değişir ve bu etki rezistans damarlarında daha belirgindir (56). Büyük arterlerde endotel bağımlı relaksasyona her iki madde de katılabilir ama normal şartlarda NO'nin rolü daha baskındır. Bu arterlerde eğer NO yapımı inhibe edilirse EDHF normale yakın endotel bağımlı relaksasyonu sağlayabilir (57). Ateroskleroz gibi hastalıklarda NO'nin yapımı veya aktivitesi azaldığında, bu fonksiyon vasküler tonusu düzenlemek için önem kazanır (57).

## **2- Dolaşımda hücre fonksiyonunun regülasyonu**

Endotel kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder. Sağlıklı bir arterde lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal fonksiyone bir endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan enflamatuar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumları aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (58,59). Hücreler arası adezyon, üç ana hücre adezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır. Bu moleküller: (a)Selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin), (b) $\beta_2$  integrinler (CD11/CD18), (c)İmmünglobulin süperailisi (interselüler adezyon

molekölü-I (ICAM-I), vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I), platelet endotelial hücre adezyon molekülünden (PECAM-I) oluşur.

Selektinler, hücreler arasındaki ilişkinin erken döneminde rol alırlar. Aralarında en önemlisinin P-selektin olduğu düşünülmektedir. Trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunur. Endotel aktivasyonu ile hücre yüzeyinde hemen eksprese olur ve dolaşan nötrofil ve trombositlerin yüzeyindeki karşılığı olan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma zayıf bir reaksiyondur ve hücre yuvarlanmasına yol açar. Daha sonraki aşamada dolaşan hücrelerin yüzeyindeki  $\beta_2$  integrinler, endotel hücre yüzeyindeki immünglobulin süperailisi grubundaki adezyon moleküllerine bağlanarak daha güçlü bir bağlantı meydana getirir. Tümör nekrotizan faktör (TNF- $\alpha$  ve TNF- $\gamma$ ), IL-1 ve IL-4 gibi sitokinler endotel hücreleri üzerine etki eder ve onları proadeziv hale getirirler (60). NO'nun de in-vitro olarak endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (61).

Adezyon molekülleri endotel hücreleri tarafından dolaşıma salınır ve endotel hücre hasarı ile giden durumlarda, bu moleküllerin kandaki miktarı artar ve bu hastalıkların prognozu ile de ilişkilidir. Giderek artan epidemiyolojik bilgilerle adezyon molekülleri ve bunların ekspresyonunu indükleyen sitokinlerin sağlıklı insanların dolaşımında artmış olarak saptanmasının kardiyovasküler riski öngörmek için kullanılabileceği düşüncesi oluşmuştur (62,63).

Hücre adezyonunun endotel tarafından düzenlenmesi gibi, dolaşan hücreler de algıladıkları mediyatörlerle endotel fonksiyonlarını düzenleyebilirler. Trombositlerden salınan vazodilatatör maddeler olan ADP, serotonin ve tromboksan A<sub>2</sub>, endotel hücreleri tarafından yine vazodilatatör özelliği olan prostasikline çevirilebilir. Trombosit agregasyonu sırasında da trombositler endotelin-1, von Willebrand faktörü (vWf) gibi prokoagülan ve vazokonstriktör maddelerin salınımı için endoteli uyarırlar. NO trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, trombosit yüzeyinde P-selektin oluşumunu ve fibrinojen çapraz bağlanma için gerekli olan  $\beta_2$  integrin proteinini, glikoprotein IIb-IIIa konformasyonel değişimini inhibe edebilir (65). Sağlıklı endotelde NO ve prostasiklin trombosit aktivasyonunu inhibe edebilir ve bu özellik



endotelin NO üretimini azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır (65).

### **3- Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi**

Trombüs oluşumu dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır (66). Aterosklerotik durumun ilerlemesinde trombozun merkezi bir rolü vardır ve akut arteriyel tıkanmaya yol açarak akut koroner sendromların oluşumuna neden olur. Trombüs oluşumu çok basamaklı bir olaydır. İlk olarak oluşan trombosit agregasyonu daha sonra trombin ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır. Bu olaylar sırasında endotel tabakasının birçok yerde düzenleyici rolü bulunmaktadır.

Endotel hücreleri, vonWillebrand faktörü, fibronektin ve trombospondin gibi molekülleri sentezlerler. vWf, trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür. Fibronektin, fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağları oluşturur ve trombospondin de lokal fibrinolizisi azaltarak platelet agregasyonunu kolaylaştırır.

Sağlıklı endotel, esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak iş görür (67). Fibrinojenin fibrine dönüşümünde anahtar molekül trombindir. Endotel de trombin ve koagülasyon kaskadındaki diğer enzimlerin aktivitesinin başlıca düzenleyicisidir (68). Bu enzimlerin birçoğu serin proteazlardır ve endotel de bir serin proteaz olan antitrombin (daha önceden antitrombin III olarak bilinen) üretir. Bu rölatif olarak zayıf bir moleküldür; fakat yine endotel yüzeyinden salgılanan heparin benzeri moleküllerle aktivitesi artar. Bir diğer endotelyal antikoagülan sistem de protein C sistemidir. Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve plazminojen aktivatör inhibitör-I'in inaktivasyonunu sağlar. Endotel hücreleri ayrıca ekstresek yolu inhibe eden doku faktörü yolu inhibitörleri de üretirler.

Fibrinolitik sistem fibrini parçalar ve pıhtı oluşumunu azaltır. Doku tipi plazminojen aktivatörü ve PAI-I arasındaki denge kanın fibrinolitik aktivitesini belirler. Endotel tarafından sürekli olarak salınan bazal bir tPA aktivitesi ve çabuk aktive olabilecek sekreteruar bir depo da bulunmaktadır. Normal koşullarda endotel

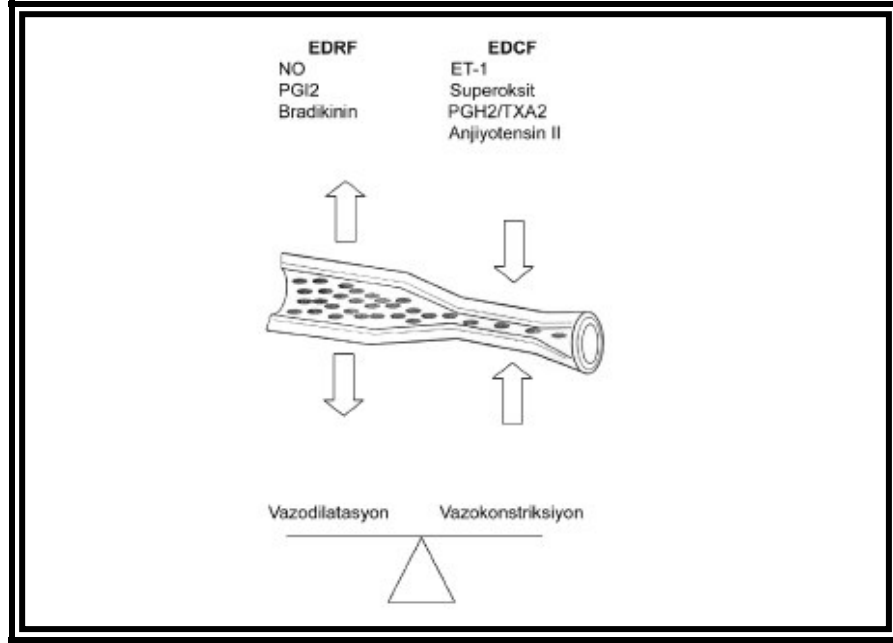
hücresinin PAI-I üretimi kısıtlıdır. Son dönemde yapılan çalışmalarda nitrik oksit ve bradikininlerin de lokal koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine düzenleyici etkilerinin olduğunu göstermiştir (69, 70).

Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagulan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (71).

### **Endotel Disfonksiyonu**

Normal endotel fonksiyonlarının geniş spektrumunu düşünüldüğünde endotel disfonksiyonunu açıklayabilecek tek bir tanımlama mümkün değildir. Endotel disfonksiyonu temel olarak daha önceden bahsedilen endotel alakalı kimyasal moleküllerden herhangi birinin artması veya azalmasıdır. Ancak en sık kabul edilen endotel disfonksiyon tanımlaması, damar lümen regülasyonundaki anormallikler olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevsetici ve endotel kaynaklı konstriktor maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil-2). Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir. NO tarafınca düzenlenen asetilkoline veya hiperemiye verilen vazodilatatör cevabın küntleşmesi en çok kabul gören endotel disfonksiyon tanımlamasıdır (73). Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle; normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (21). Endotel disfonksiyonu, “endotel aktivasyonunun” göstergesi olup, proenflamatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (21). Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelin parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozulmanın (yani endotel disfonksiyonu) aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element olduğu anlaşılmıştır (74,75). Genel olarak endotel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar aterosklerozu konu edinse de; endotel disfonksiyonunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir roledir. Bu

yüzden aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar.



**Şekil-2.** Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır.

Vasküler biyologlar arasındaki konsensüs aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir (76). Ayrıca koroner arter hastalığının manifestasyonlarında da önemli rol oynar. İlk olarak 1986 da ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir (77). Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vasodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun bir nedeni de bozulmuş NOS aktivitesi olarak öne sürülmüştür (78). Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara içiciliği gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (79). Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda,

hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Endotel bağımlı dilatasyonda bozulmaya neden olan durumlar Tablo-4'te gösterilmiştir (21).

Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lp(a)	Aktif-pasif sigara içiciliği
Küçük yoğun LDL	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hiperhomosisteinemi	Koroner arter hastalığı için aile öyküsü
Yaşlanma	Post menopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki hastalığı
Transplantasyon ateroskerozu	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsi
Variant angina	Pulmoner hipertansiyon
İnsulin rezistansı	Metiyonin yüklemesi

**Tablo-4.** Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

### **Endotel Disfonksiyonu ve Sistemik Tutulum**

Ludmer ve arkadaşlarının (77) 1986'da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan bir çok yöntem tanımlandı (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi...). Daha sonraki yıllarda daha az girişimsel veya girişimsel olmayan yöntemler de tanımlandı(kolda pletismografi, brakiyal arterde reaktif hiperemi sonrası akım aracılı vasodilatasyonun ölçülmesi gibi). Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteryel yatağı tuttuğu varsayımına dayanır (80).

Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yapılan iki büyük çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakiyal arterdeki akım aracılı vasodilatasyonun korele olup olmadığı araştırılmıştır (81,82). Anjiyografik olarak saptanan koroner endotel disfonksiyonu ile brakiyal arter akım

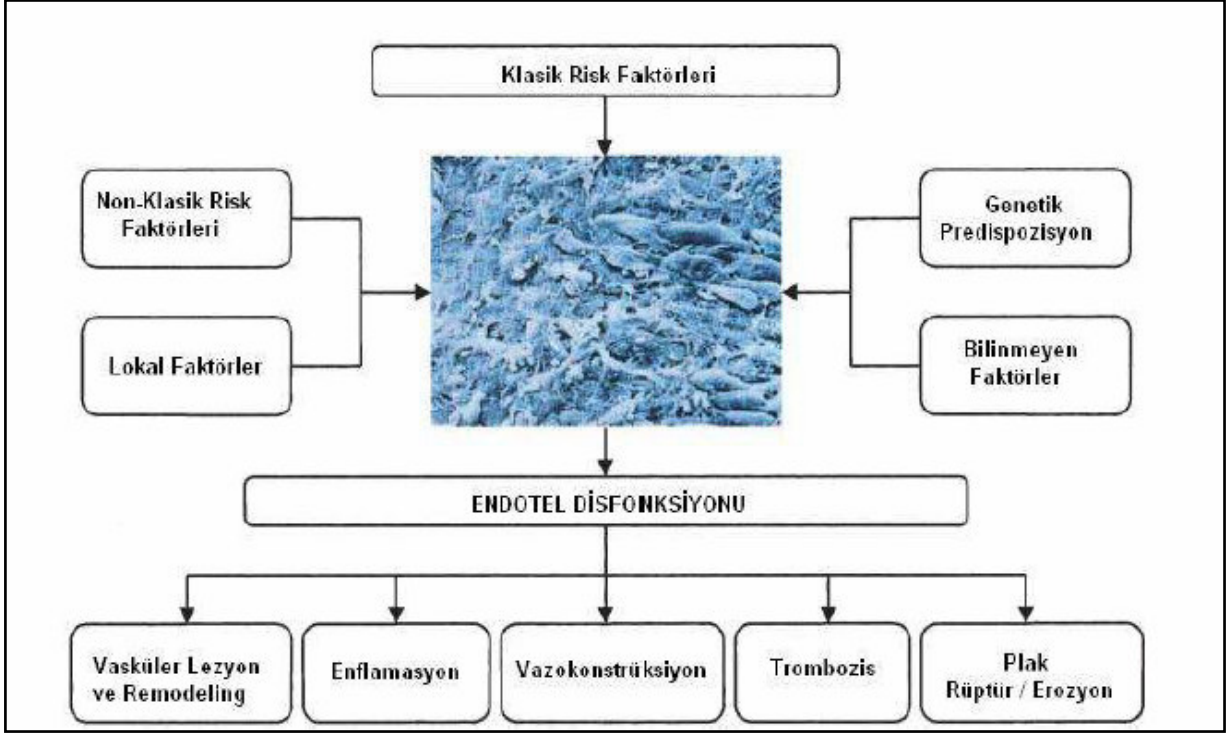
aracılı dilatasyon ile saptanan endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (82). Koroner arter hastalığı şüphesi olan kişilere uygulanan brakial arter akım aracılı dilatasyon değerlendirmesinin efor testi kadar duyarlı olduğu ve hatta efor testine göre daha özgün olduğu gösterilmiştir (83-85). Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

### **Endotel Disfonksiyonu ve Risk Faktörleri**

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen; bu risk faktörlerinin lezyon oluşumuna ve akut koroner sendromlara nasıl yol açtığı hala netlik kazanmamıştır. Bazı bireylerin birçok klasik ve klasik olmayan risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, aterosklerotik hastalık geliştirmemeleri aradaki bir bağlantıda kopukluk olduğunu göstermektedir. Bu noktada endotel hücrelerinin, stratejik yerleşimi nedeniyle (kan ile vasküler duvar arasında mekanik ve biyolojik bariyer), bu kopukluğun ana bileşenin endotel olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite, mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (86). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltır ve hücre hasarını tetiklerler (87). Artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. Klasik ve klasik olmayan risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (86-88).

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde; endotel fonksiyonu, bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile koruyucu faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada ateroskleroz gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu, tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil-3).



**Şekil-3.** Endotel disfonksiyonu: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası (88).

## **DIYABET ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

Tip II diabetes mellitusta, endotel hücresi önemli bir hedefdir ve endotel disfonksiyonu diyabetik vaskülopatide önemlidir. İnsanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hem Tip I, hem de Tip II diabetes mellitus için endotel disfonksiyonu mikroanjyopati ve ateroskleroz ile yakından alakalıdır (89) .

Tip II diabetes mellitusta var olan endotel disfonksiyonu, Tip I'dekinden daha kompleksdir. Yaşlanma, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diğer faktörler olayın daha kompleks hale gelmesine neden olmaktadır. Tip I diyabetiklerin tersine, Tip II diyabetiklerde normal idrar albümin sekresyonu olsa dahi endotel disfonksiyonu gelişebilmektedir. Mikroanjyopati belirgin hale gelmeden yıllar önce dahi, endotel disfonksiyon belirteçlerinin seviyeleri kanda yükselmektedir. Tip II diyabet gelişimindeki ana patofizyolojik mekanizma insülin rezistansı olması nedeni ile, insülin rezistansının endotel disfonksiyonu gelişimine olası katkısı üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (73).

Hiperglisemi proteinlerin primer aminlerinin enzimatik olmayan yoldan glikolize olmalarına neden olabilir. Bu proteinler içinde özellikle albumin, LDL vasküler hücrelerde endotel hücre harabiyetine neden olabilir, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilirler. Ek olarak, çapraz bağlı proteinlerin yıkım ürünleri makrofajların özel reseptörleri ile etkileşebilirler ve "platelet derived growth factor" (PDGF), TNF gibi vazoaktif ürünlerin ortama salınmasına neden olurlar. Proteinlerin enzimatik olmayan yollardan glikolizasyonu oksidatif ürünlerin yapımını artırabilir. Bunlar lipid ve proteinleri etkileyerek vasküler değişikliklere ve harabiyete neden olurlar. Önemli bir olasılıkta hiperglisemi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden lipoproteinlerin etkisinin artmasına neden olabilir.

Hiperglisemi, enzimatik olmayan glikolizasyon ve mitokondrial akım artışı ile birlikte  $H_2O_2$  yapımında artma sağlar; bunun sonucunda diyabetik kişilerde oksidan ürünlerde artış gelişir. Lipid peroksidlerde yükselmeler ve antioksidan enzim seviyelerindeki değişiklikler vasküler dokuda oksidatif stresin arttığının bulgularıdır. Endotel GLUT-1 reseptörüyle glukozu serbest olarak geçirme yeteneğine sahiptir. Dolaşımdaki glukozu konsantrasyonuna bağlı olarak alabilen hücre, bunu enerjiye dönüştürmeye çalışır. Mitokondride var olan fazla glukoz sadece enerji yapımında değil, süperoksit anyonların kısıtlamasız yapımına da neden olur. Dolayısıyla glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak serbest radikaller yapılabilir. İndirekt bulgular hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyonu, koagülasyon aktivasyonu, plazmada ICAM-I artmasının antioksidan kullanımıyla düzeltilebileceğini desteklemektedir. Diyabetik kişilerde LDL'nin postprandiyal fazda oksidasyona çok daha yatkın hale geldiği saptanmıştır.

Hiperglisemi tarafından vasküler hücrelerin sinyal iletiminde değişikliklerde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Vasküler dokuda en iyi gösterilenlerden biri protein kinaz-C aktivasyonudur. PKC aktivasyonu, vasküler geçirgenliği, kontraktileti, hücre proliferasyonunu, bazal membran sentezini, platelet agregasyonunu, makrofaj aktivasyonunu ve çeşitli sitokinler, hormonlar için sinyal mekanizmalarını düzenler.

Hiperglisemi diaçilgliserol yapımını artırarak PKC'yi aktive edebilir. PKC'nin iyi bilinen iki fizyolojik düzenleyicisi DAG ve kalsiyumdur. Diyabetik hayvan

çalışmalarında çeşitli vasküler dokularda hücre içi DAG seviyesi ve PKC aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Oksidan ve glikolizasyon ürünleri de PKC aktivasyonundan sorumlu olabilir.

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi de hipergliseminin yandaşı olarak kardiyovasküler sistemi olumsuz olarak etkiler. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı diyabetik hastalarda veya insülin rezistans durumlarında hipertansiyon ve makrovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerinde önemli etkileri vardır. NO aktivasyonu, protein sentezi, sitokinlerin ve ekstrasellüler proteinlerin ekspresyonu gibi. Esas olarak insülinin fizyolojik etkisi antiaterojeniktir. İnsülin direnci varlığında, özellikle NO yapımının etkilenmesi sonucu insülinin vazodilatatör etkisi azalır. Buna karşılık düz kas hücreleri üzerindeki mitojenik aktivitesi kesinlik kazanmamıştır (90).

Hipergliseminin endotel üzerinde yaptığı bozukluklar bu mekanizmalarla izah edilebilir. Bu mekanizmalar Tablo-5'te özetlenmiştir.

Damar proliferasyonunda artma, kontraksiyon değişikliği, sinyal iletim bozukluğu
Düz kas hücresinin artmış proliferasyonu ve fenotipik değişiklik
Antijenitede değişim sonucu immünite ile ilgili değişiklik
Vazodilatasyon bozukluğu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunda artma
Fibrinolizde azalma ve tromboza eğilim
NO yapımında azalma, düz kas hücrelerinin vazokonstriktör uyarıya cevabının artması, adezyon moleküllerinde artma, enflamasyonda artma
PKC aktivasyonunda ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunda artma
Proteinlerin ve diğer moleküllerin (DNA gibi) artmış glikolizasyonu
DAG ve PAI-I sentezinde artma
Oksidatif stres

**Tablo-5.** Hiperglisemi kaynaklı endotel disfonksiyonu mekanizmaları



## **Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz**

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki bir çok çalışmada aşikar bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir. Endotel disfonksiyonu belirgin olan ve belirgin olmayan koroner arter hastalarının 28 aylık klinik izlemi olarak uygulanan bir çalışmanın sonuçlarında; belirgin endotel disfonksiyonu olan grupta klinik seyrin anlamlı derecede kötü olduğu saptanmıştır (91). Başka bir çalışmada ise endotel fonksiyonları asetilkolin testi, soğuk basınç testi, akıma ve nitrogliserine bağlı girişimsel olmayan endotel testleri ile değerlendirilmiştir. Ardından bu kişiler 7,7 yıllık izleme alınmıştır. Bu izlem sonunda endotel disfonksiyonu olmayanlarda, her testin bağımsız olarak majör kardiyak olay yönünden anlamlı derecede olumlu öngörme verdiği saptanmıştır (92). Bir diğer çalışmada ise brakial arterde akım aracılı dilatasyonun incelendiği hastalarda 4,5 yıl sonunda; bozuk vazodilatatör yanıt veren olgularda kardiyak olayların anlamlı derecede fazla görüldüğü saptanmıştır (93). Bunlar gibi birçok çalışmadan ortaya çıkan ortak sonuç endotel disfonksiyonunun gelişebilecek koroner hadiselerin güçlü bir öngördücüsü olabileceğidir. Endotel disfonksiyonun tüm vasküler yatağı tutması nedeni ile brakial arter gibi aterosklerozun sık görülmediği bir arterde dahi endotel disfonksiyonun olması; genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesi olarak değerlendirilmelidir.

## **Endotel Disfonksiyonu Tedavisi**

Endotel disfonksiyonu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel disfonksiyonunu da düzeltecektir (Örneğin: antihiperlipidemik tedavi (94); antihipertansif tedavi (95); sigaranın bırakılması (96); postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (97); folik asit replasmanı (98); fiziksel egzersiz (99) ).

Yüksek kolesterol seviyesinin düşürülmesi endotel fonksiyonlarında iyileşme ile alakalıdır. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki

konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir. Statinlerin endotel disfonksiyonlarını düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan özellikleri, antiinflamatuvar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile alakalıdır. Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel disfonksiyonunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir (100-104).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, NO biyoyararlanımını anjiyotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek artırırlar. Ayrıca ACE inhibitörleri, EDHF'ün etkisini artırırlar. Kısa ve uzun vadeli ACE inhibitör tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme görülmektedir (105-107). ACE inhibitörlerinin doku etkilerindeki potansiyel farkları ortaya koymak ve bradikinin etkisini anlamak için koroner arter hastalığı olan 80 hastada quinapril, enapril, losartan ve amlodipin karşılaştırılmış, 8 haftalık tedavi sonunda brakial arter akım aracılı vazodilatasyonunda düzelme sadece quinapril grubunda görülmüştür. Bu durum vazokaktif medikasyonlar arasındaki potansiyel farklılığı göstermektedir (108).

Daha önce de belirtildiği üzere endotel disfonksiyonun temelinde oksidatif stres yattığı için, antioksidan ajanların tedavide kullanılması mantıklı gözükmektedir. Glutathion (109), N-aseltisistein (110), VitaminC (111) gibi antioksidanların, aterosklerotik bireylerde koroner ve periferik arterlerdeki endotel disfonksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan invitro çalışmalarda güçlü antioksidan etkisi gösterilmiş olan Vitamin E'nin invivo etkisi tam anlamı ile ispatlanamamıştır (112).

## **ENDOTEL FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ**

### **Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Fonksiyonel Testler**

1. Girişimsel Provakatif Testler:
  - a. Girişimsel koroner testler
  - b. Ön kol pletismografi metodu
2. Pozitron emisyon tomografisi
3. Akım aracılı dilatasyon
  - a. Brakial arter ultrasonografi ile
  - b. Ön kol pletismografi metodu ile

### **Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Dolaşımdaki Belirteçler**

1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)
2. Endotelin-1 (ET-1)
3. Von Willebrand Faktör (vWF)
4. Doku plazminojen aktivatörü (tPA)
5. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)
6. Intersellüler adezyon molekülleri (ICAMs)
7. Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAMs)
8. E-selektin
9. P-selektin

### **Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde İdrardaki Belirteçler**

- 1 . Nitrik oksit üretim tahlilleri: İdrar  $\text{NO}_3^-$  ve idrar c-GMP

## **Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Fonksiyonel Testler**

### **1. Girişimsel Provakatif Testler**

#### **a. Girişimsel koroner testler**

İnsanlarda koroner endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez Ludmer ve arkadaşlarının yaptığı testlerle gösterilmiştir (77). Bu çalışmada intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetilkoline karşı oluşan yanıt NO salınımı ve buna bağlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu varlığında ise NO salınımı bozulmuş olacağından asetilkolinin düz kas kasıcı etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Daha sonra bu test endotelden bağımsız bir vazodilatatörün (nitroprussid) ilavesi ve koroner akımların direkt olarak doppler kateterleri ile ölçümü yolu ile geliştirilmiştir (113). Bu çalışmalar ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu oluşumu, endotel disfonksiyonunun plak aktivasyonu ve vazokonstriksiyon üzerindeki etkilerini anlaşılır hale getirmiştir. Bu sayede bu tip hastalarda aterosklerotik ilerleme hızı ve uzun vadedeki kardiyovasküler risk tahmin edilebilmektedir (91). Aynı zamanda bu tanı yöntemleri ile koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinin değerlendirilmesi ve bu sayede tedavi yöntemlerinin yararlılığı değerlendirilebilir.

Yöntemin bir çok avantajı olmakla birlikte, sadece kardiyak kataterizasyon yapılan hastalara uygulanabilmesinin en önemli kısıtlılığıdır. Ek olarak endotel fonksiyonunu değerlendirmek için invazif ve pahalı bir tetkiktir.

#### **b. İnvazif ön kol pletismografi metodu**

Bu yöntem ön kol arter dolaşımına (brakiyal arter kataterizasyonu eşliğinde) endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatatör madde enjeksiyonu sonrası venöz oklüzyon pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır. Sonuçlar deneysel elde edilen sonuçlar ve ön kol akım sonuçları oranlanarak bulunur. Ön koldaki volüm değişikliği civa gerilimli ölçek (Mercury strain gauges) ile

ölçülür. Temel olarak rezistans arterler değerlendirilir. Genel olarak uygulanan protokolde NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ye bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ye bağımlı bazal akım ölçülür. Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonist veya antagonist ajanın doz yanıt ilişkisinin gösterilebilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması gibi avantajları vardır. Ancak brakial arter kanülasyonu ile ilgili gelişebilecek komplikasyonlar yöntemin dezavantajıdır (114,115).

## **2. Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi**

Yukarıda bahsedilen intraarteriyel testlerin invazif olmaları ateroskleroz için risk faktörleri olan fakat semptomları olmayan hastalarda tarama testi olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi miyokard kan akımının girişimsel olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Kan akımının istirahat ve dipridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla stimülasyonundan sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir. Akım rezervinin işaretli oksijen veya nitrojen molekülleri ile ölçülmesine dayanan yeni çalışmalarda sınırda hipertansiyonu veya hiperkolesterolemisi olanlarda koroner endotel vazoreaktivitesinde azalma gösterilmiştir (116). Sağlıklı görünen ancak ateroskleroz için risk faktörlerine sahip olan kişilerde, endotel disfonksiyonunun gösterilebilmesi nedeniyle bu testin risk faktörlerine sahip insanlarda tarama testi olarak kullanılmasını düşündürmüştür. Endotel fonksiyonlarını düzeltmek için yapılan tedavilerin etkinliği de PET ile araştırılabilir. Koroner arter hastalığı tanısı konmuş kişilerde statin tedavisi ile ve hiperlipidemik hastalarda düşük yağ içerikli diyetle endotel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (117).

Dipridamolle oluşan vazodilatasyona azalmış yanıtın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Düz kas gevşetici etkisinin yanında, dipridamolle artan kan akımının yarattığı artmış shear stress'in, endotelden vazodilatatör madde salınımını arttırdığı da

düşünülmektedir. Dolayısı ile dipridamole verilen cevap hem vasküler düz kas gevşemesini hem de endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.

Yüksek maliyeti ve radyasyon maruziyeti PET'in ana dezavantajlarıdır. Daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilen yöntemlerin geliştirilmesi ile bu yöntemle yüksek riskli hastaların erken tanısı ve risk faktörlerinin modifikasyonu mümkün olacaktır (118).

### **3. Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Vasodilation: FMD)**

Damar lümenindeki kimyasal ve fiziksel uyarılara damarın cevap verebilme kapasitesi; damarın lokal çevrede meydana gelen değişikliklere uyum gösterebilmesi, kan akışını düzenleyebilmesi, damar tonusunun otoregülasyonunu sağlayabilmesinin bir göstergesidir. Bir çok kan damarı, akımdaki artışa (shear stress) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu olay akım aracılı dilatasyon olarak adlandırılır. Akım aracılı dilatasyonun primer sorumlu mediatörü endotel kaynaklı NO'tir (119).

Ani gelişen artmış akım etkisinin endotel tarafından algılanmasının ve ardından gelişen sinyal ileti sisteminin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı bu sterse maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir (120-122). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girişi için gerekli elektriksel güç oluşturulur (endotel hücrelerinde voltaj- bağımlı kalsiyum kanalı bulunmaz). Hücre içine giren kalsiyum, eNOS enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. Oluşan NO akım aracılı dilatasyonu izah etmektedir (123,124). Endotel soyulması veya nitrik oksit sentaz inhibitörü ile tedavi sonucunda çoğu arterde akım aracılı dilatasyon etkisi ortadan kalkar. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde akım aracılı dilatasyon saptanmıştır. Akım aracılı dilatasyonun bu farelerde prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile vazodilatasyonun ortadan kaybolduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bilinmeyen başka mediatörlerin de akım aracılı dilatasyona yardımcı olup olmadığı bilinmemektedir; örneğin NO ve prostanoid yolları bloke olduğunda EDHF vazodilatasyondan sorumlu tutulmaktadır (125).

Bir çok mekanizma, artmış kan akımı etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişikliklerden artan intrasellüler kalsiyum sorumlu iken, sonraki birkaç dakikalık dönemdeki değişikliklerden serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'un fosforilasyon ile aktive olması hücre içinde düşük kalsiyum düzeyi olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımından sorumludur. Eğer bu etki uzun süreli ve yüksek seviyede devam ederse; ileri dönem değişikliklerden eNOS gen transkripsiyon aktivasyonu ve sonucunda gelişen devamlı NO üretimi ve salınımı sorumludur (126,127).

#### **a) Akım Aracılı Dilatasyon Ölçüm Tekniği**

##### **o Uygun Cihaz**

2-D görüntüleme, renkli Doppler inceleme, en az 7 MHz'lik lineer dizilimli vasküler problu, eş zamanlı EKG kaydı ve video kaydı olan B-Mode ultrasonografi cihazları ile yapılmalıdır (119).

##### **o Yöntem**

Hasta sırt üstü yatırılır, kol rahat pozisyonda ayarlanır. Brakiyal arter longitudinal planda antekübital fossanın 5-10 cm. yukarısında görüntülenir (Şekil-4). 2-D gri skala görüntülemesinde lümen, duvar arasında anterior (yakın) ve posterior (uzak) taraftaki intimanın rahat olarak görüldüğü bir segment seçilir (Şekil-5). Arterin kesitsel (cross-sectional) incelemesi lateral duvarların yetersiz görüntüsü nedeni ile tavsiye edilmemektedir. 2-D ve M-Mode inceleme kullanılabilir. Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için anatomik bazı yapılar belirlenir (ven, fascia vs.); cilt işaretlenir. Kol ve/veya probu tutmaya yarayan sterotaktik cihazlar kullanılabilir (119).

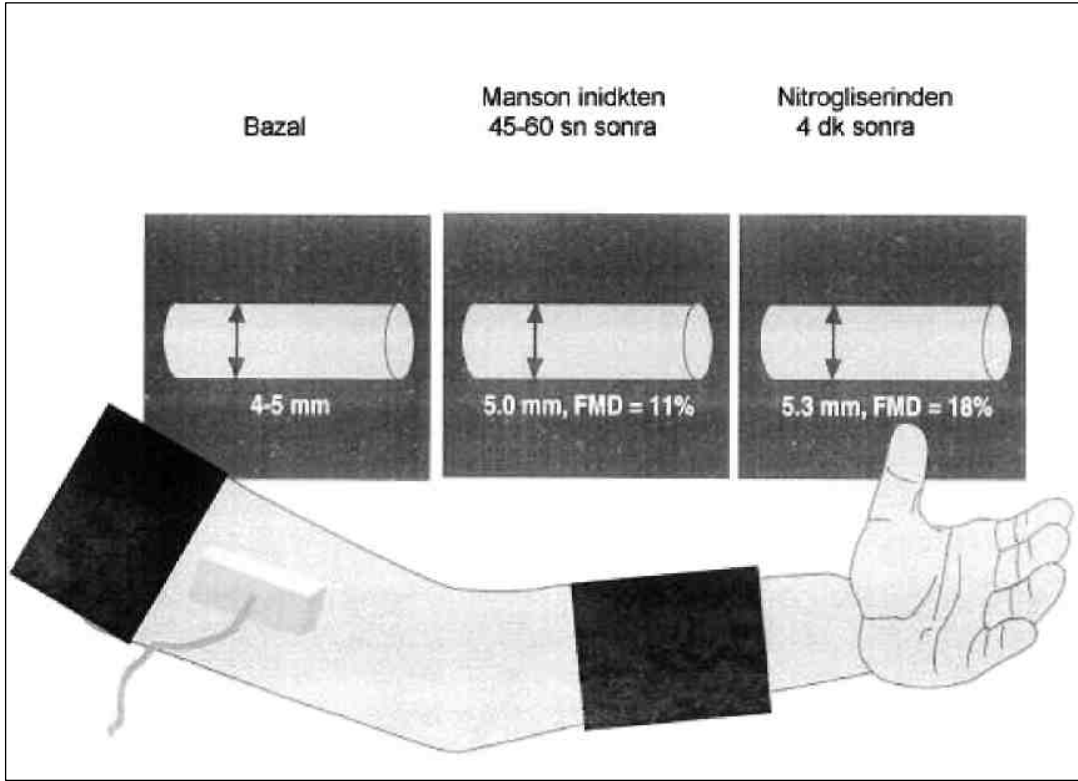
#### **b) AAD Ölçümü Yapılacak Kişinin Hazırlanması**

- o Sessiz ve ısısı kontrollü bir odada ölçüm yapılmalıdır.
- o İnceleme tercihen sabah 07: 00 ile 10: 00 arasında olmalıdır.
- o En az 8- 12 saatlik açlık olmalıdır.
- o Aktif veya pasif sigara maruziyeti, kahve, C vitamini vs. en az 4- 6 saat öncesine kadar alınmamış olmalıdır.

- Test öncesi egzersiz veya uykusuzluk olmamalıdır.
- Vazoaktif ilaçlar mümkünse kesilmelidir (4Xyarılanma ömrü).
- Menstruasyon sorgulanmalıdır.
- Operatör oturmalı ve kolunu rahat bir şekilde desteklemelidir.

### c) Endotel Bağımlı Vazodilatasyon

Kol kan basıncı ölçüm aleti manşonu ile antekubital fossanın yukarisından veya ön koldan sarılır. Manşonun yukarı veya aşağı sarılması konusunda fikir birliği yoktur. Yukarıya sarılması ön kola sarılmasına göre daha belirgin reaktif hiperemi ve dilatasyon yapmaktadır, ancak yukarı sarılması incelemeyi zorlaştırmaktadır. Manşon aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilir.

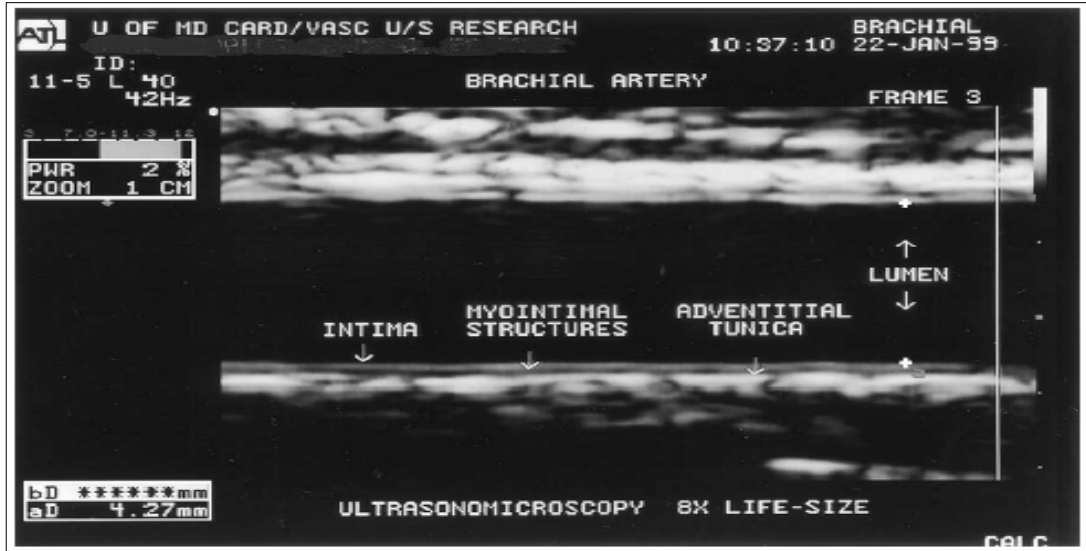


**Şekil-4.** Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi.

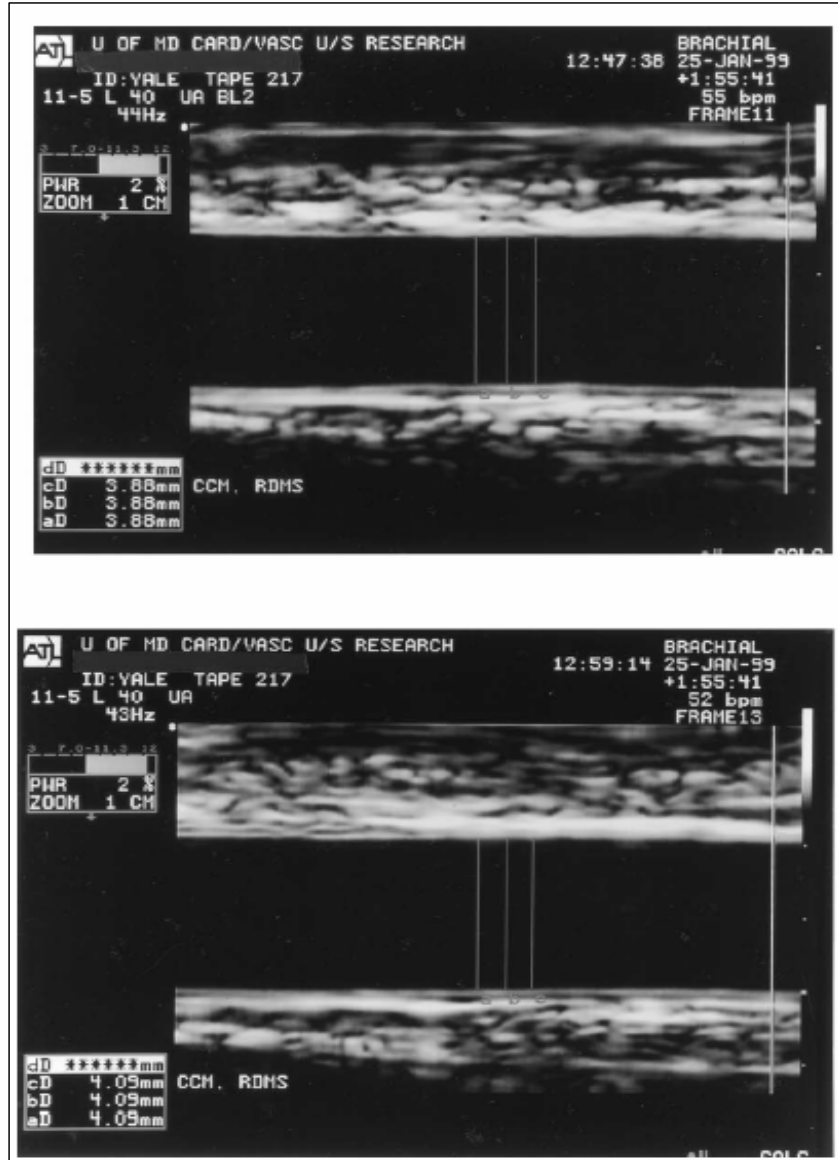
Bazal dinlenme görüntüsü kaydedilir. Sekiz kez büyütme zoom uygulanarak bazal çap ölçülür (Şekil-5) ve midarteriyel sample volüm yerleştirilerek pulse wave



(PW) bazal akım hızı ölçülür. Belirlenmiş bir süre aralığında arteriyel akımın kesilmesi için manşon tipik olarak sistolik kan basıncının >50 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirilir ve bu süre bitiminde manşon söndürülür. Damar çapındaki değişimin, beş ve on dakikalık şişirme sürelerinde birbirine benzer saptanması nedeni ile daha kolay tolere edilebilen beş dakikalık manşon şişirme süresi kullanılır. Manşon ile uygulanan basınç iskemiye neden olur; otopregülatör mekanizmalar sayesinde akış aşağı rezistans damarlarında vazodilatasyon gelişir. Arterin longitudinal görüntüsü manşonun indirilmesinden 30 saniye önce başlayıp 2 dakika sonrasına dek sürekli kaydedilir. Manşon söndürülmesini takiben dilate olmuş rezistans arterlerine uyum sağlamak için brakial arterde kısa süreli yüksek akımlı bir durum oluşur (reaktif hiperemi). Artan “shear stress” sonucunda brakial arter dilate olur. Hiperemik hızı değerlendirmek için manşonun indirilmesini takiben 15. saniyede PW ile midarteriyel hız ölçülür. Posthiperemik maksimum çap manşonun indirilmesini takiben 60. saniyede görülür (Şekil-6) ve çap ölçülür. Brakial arter çap ölçümü diastol sonunda yani EKG’de R dalgasının başlangıcında yapılmalıdır. “Akım Aracılı Dilatasyon Yüzde Değişim”= (Reaktif Hiperemi Sonrası Arter Çapı - Bazal Arter Çapı)/ Bazal Arter Çapı (%)” formülü ile hesaplanır (119).

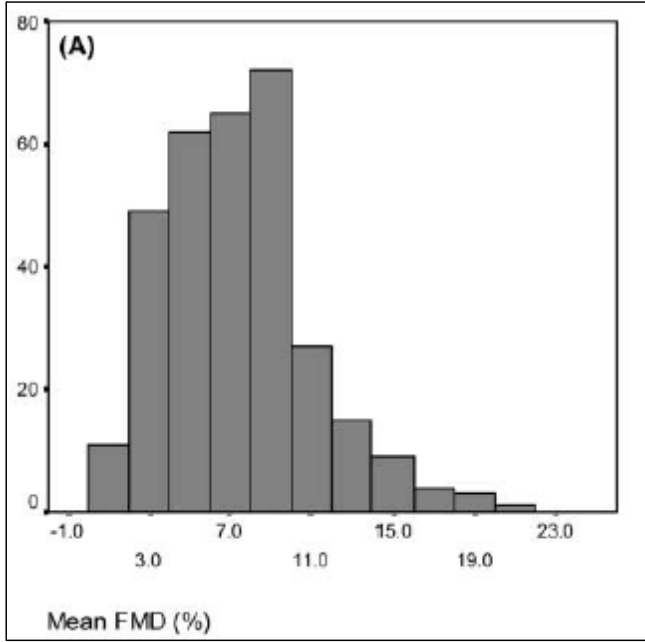


Şekil-5. Brakial arterin 8 kez büyütme ile longitudinal görüntüsü

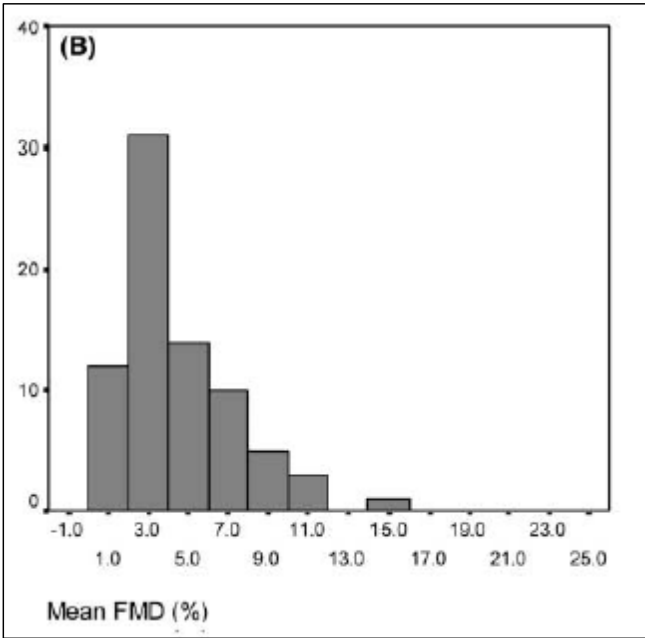


**Şekil-6.** Brakiyal arter bazal dinlenme görüntüsü ve reaktif hiperemi sonrası birinci dakika görüntüsü

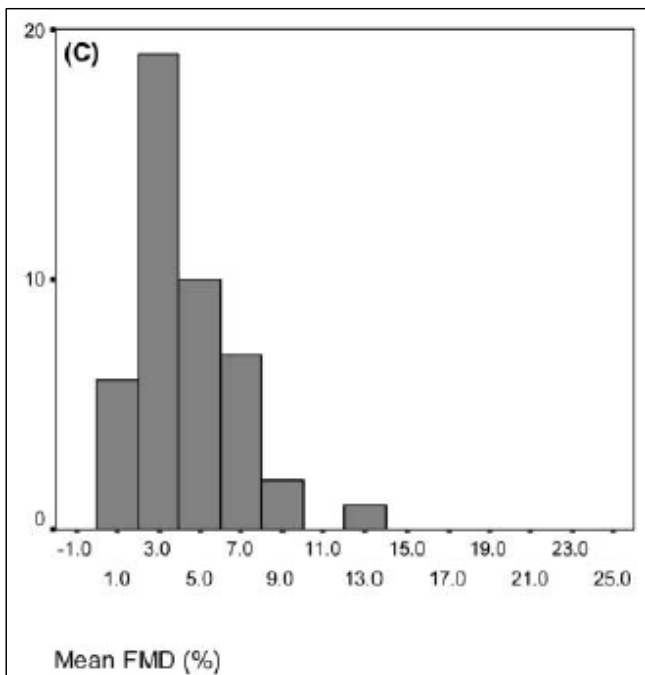
1992 ve 2001 yılları arasında AAD üzerine yapılmış çalışmaların metaanalizi sonucunda; normal sağlıklı popülasyonda AAD değerinin %0.20 ile %19.2 arasında değiştiği saptanmıştır (Şekil-7). Bu değer koroner arter hastalığı olan popülasyonda %-1.3 ile %14 arasında değiştiği saptanmıştır (Şekil-8). Diyabetik hasta popülasyonunda ise %0,75 ile %12 arasında değiştiği saptanmıştır (Şekil-9) (128).



**Şekil-7.**  
Sağlıklı popülasyonda ortalama  
AAD değerlerinin dağılımı (128)



**Şekil-8.**  
Koroner arter hastalığı olan  
popülasyonda ortalama AAD  
değerlerinin dağılımı (128)



**Şekil-9.**  
Diyabetik popülasyonda ortalama  
AAD değerlerinin dağılımı (128)

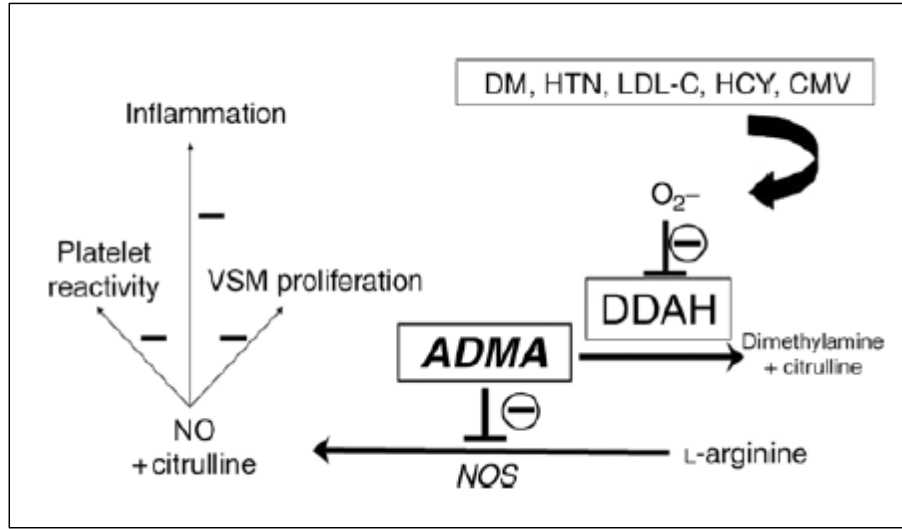
#### **d) Nitrogliserin ile Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon**

Çoğu çalışmada elde edilebilecek maksimum vazodilatatör cevabı belirlemek için, endotelden bağımsız vazodilatasyonun bir ölçütü olarak eksojen NO donörü olan 0,4 mg tek doz nitrogliserin sprej veya tablet şeklinde sublingual olarak kullanılır. Endotelden bağımsız vazodilatasyon, vasküler düz kas fonksiyonunu gösterir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Reaktif hiperemi sonrası, damarın bazal özelliklerinin tekrar sağlanması amacı ile, nitrogliserin uygulaması öncesi en az 10 dakikalık dinlenme süresi gereklidir. Nitrogliserin uygulamasını takiben 3-4 dakika sonra pik vazodilatasyon görülür. Bu sırada sürekli kayıt alınmalıdır. Belirgin hipotansiyonu ve bradikardisi olan hastalarda nitrogliserin kullanılmamalıdır. Normal bireylerde nitrogliserin sonrası, brakial arterde yaklaşık %20 oranında genişleme saptanmıştır (129).

Akım aracılı dilatasyon yönteminin en büyük avantajları girişimsel olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır (130).

#### **Endotel Fonksiyon Değerlendirmesinde Dolaşımdaki Belirteçlerden biri olan Asimetrik Dimetilarjinin**

Nitrik oksit en güçlü endojen vazodilatatör maddedir. Antienflamatuar ve antitrombotik etkileri nedeni ile antiaterojenik özelliğe sahiptir. NO sentezinde veya bioaktivitesinde gelişen bir aksaklık nedeniyle azalan NO, kardiyovasküler riski artırabilir. ADMA, NO sentezinin endojen inhibitörüdür (Şekil-10). Patofizyolojik durumlarda var olan vasküler NO düzeyini, ADMA inhibe eder. Ateroskleroz, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliğinde ADMA düzeyleri yüksek saptanmıştır. Artan ADMA seviyesi NO sentezinde azalmaya neden olur. NO sentezindeki azalma endotel bağımlı vazodilatasyon ve azalmış NO metabolitleri ile saptanır.



**Şekil-10.** Nitrik oksit vazoprotektiftir. NO; vasküler düz kas proliferasyonunu, vasküler enflamasyonu, trombosit dahezyon ve agregasyonunu engeller. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, hiperhomosistinemi, sitomegalovirüs (CMV) gibi durumlar vasküler oksidatif stresi artırır. Superoksit anyonu ( $O_2^-$ ) dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) aktivitesinin inhibe eder. Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz inhibisyonu asimetrik dimetilarjinin birikmesine ve NO sentezinin baskılanmasına neden olur. (NOS, nitrik oksit sentaz) (131).

Bazı prospektif ve vaka kontrol çalışmalarının sonuçlarında ADMA, kardiyovasküler bir risk belirteci olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak yapılan prospektif klinik çalışmalar ADMA' nın yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği saptanmıştır (131,132).

DURUM	RİSK	ADMA seviyesi (en yüksek kuartil değerleri)	REFERANS
Hemodializ	3 kat	>3.85 $\mu\text{mol/l}$	Zoccali ve ark.
Stable koroner arter hastalığı	3.9 kat	>0.62 $\mu\text{mol/l}$	Valkonen ve ark.
Yoğun bakım ünitesinde tedavi	17.2 kat	>1.05 $\mu\text{mol/l}$	Nijveldt ve ark.
Stable koroner arter hastalığı	5.3 kat	>0.62 $\mu\text{mol/l}$	Lu ve ark.

**Tablo-6.** ADMA'nın kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirildiği prospektif çalışmaların sonuçları (132)

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; ADMA değerlerinin kardiyovasküler olayları değerlendirmede yüksek duyarlı C reaktif proteinden daha güçlü ve bağımsız belirteç olduğu saptanmıştır (133). Anjiyografik olarak saptanmış koroner arter hastalığı olan 2543 hasta ve koroner arter hastalığı olmayan 695 hasta 5,45 yıl “The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study” çalışmasında izlenmiştir. Total ve kardiyovasküler mortalite öngördürücü değeri açısından ADMA seviyeleri değerlendirilmiştir. Eski ve yeni risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, ADMA seviyesinin koroner arter hastalığı olan bireylerde tüm ve kardiyovasküler mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (134).

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda yapılan “CARDIAC” çalışmasında; ADMA’nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk belirteci olduğu saptanmıştır (135). Miyazaki ve ark.’nın yaptığı çalışmada 116 sağlıklı bireylerde karotis intima media kalınlığı ve ADMA düzeyleri değerlendirilmiştir. ADMA düzeyinin İMK ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada yüksek riskli popülasyon olan dializ alan kronik böbrek yetmezlik hastaları ile sağlıklı bireylerin karotis İMK ve ADMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli popülasyon olarak alınan KBY hastalarında, ADMA düzeyleri ve İMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (137).

### **Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein**

C reaktif protein, 118.000 Dalton molekül ağırlıklı, beş eş globüler alt ünitelerden oluşan pentraxin ailesinin bir üyesi olan enflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanmasıyla birçok değişik uyarıcı sayesinde sentezlenir. Ancak CRP sentezini uyarabilen temel maddeler IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ’dır. CRP; monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve enfeksiyöz ajanlarla damar duvarında enflamatuar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan, enflamatuar sitokinler salgılanır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Yakın zamanda CRP’nin

vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (138,139). Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. Sağlıklı bireylerde hs-CRP metodu ile CRP ölçümü yapıldığında; %90'ında CRP düzeyinin 3 mg/lt'nin altında, %99'unda 10 mg/lt'nin altında olduğu saptanmıştır. CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır.

Bir çok toplum tabanlı çalışma, bazal CRP düzeylerinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmedeki yerini ortaya koymuştur. Bugüne dek yapılan bu çalışmalar sonucunda CRP'nin miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm gibi pek çok kardiyovasküler olayı öngördürücü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanarak "American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention", Framingham risk skoru %10-20 arasında olan bireylerde CRP'nin KAH için risk belirteci olarak kullanılmasını önermiştir. Bu öneriye göre CRP düzeyleri <1mg/l olanlar düşük riskli, 1.0-3.0mg/L olanlar orta riskli ve 3-10mg/L olanlar KAH için yüksek riskli bireyler olarak kabul edilmiştir (Tablo-7). Bu risk değerlendirmesine göre en az 1 ay arayla yapılan 2 ölçüm aynı kategoride yer alıyorsa bunun güvenilir bir kriter olarak kullanılabilmesi söylenmektedir. >10mg/L CRP değerlerinin kardiyovasküler riski öngörmeye güvenilir olmadığı ve bunların dışlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılırken hs-CRP ölçümünün yapılması ve hastanın en az 2 hafta süre içerisinde herhangi bir akut enflamatuvar durum geçirmemiş olması şartı öne sürülmüştür (140).

CRP ve diabetes mellitus arasındaki ilişki yönünden yapılmış birçok çalışmada, diyabetik hastalarda CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Hatta glukoz intoleransı olan kişilerde normoglisemik hastalara göre CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Normal açlık kan şekeri olan değerlerinde bile hs-CRP yüksek saptanmıştır. Preobez veya obez hastalarda yapılan çalışmalarda artan adipoz doku ve ardından gelişen sitokin artışı nedeni ile enflamasyon artışı gösterilmiştir. Yine bu hasta grubunda hs- CRP yüksek

bulunmuştur (141). CRP, Tip II diyabet hastalarında koroner arter hastalığı kaynaklı ölümlerin öngördürücüsü olarak saptanmıştır (142). Sterja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip II diyabet hastalarında CRP ve fibrinojen ile sıkı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu enflamatuar belirteçlerin hastalığın değişik parçalarının göstergesi olduğu gösterilmiştir. Komplike Tip II diyabetiklerde fibrinojen ile ilişki saptanırken, CRP ile bu ilişki saptanamamıştır (143). Başka bir çalışmada fibrinojen ve hs-CRP'nin makroanjiopati belirteçlerinden olan intima media kalınlığı ile korrele olmadığı saptanmıştır (144).

<b>Framingham risk skoru (%10-20)</b>	<b>Kardiyovasküler Risk</b>
<1.0 mg/L	Düşük
1.0-3.0 mg/L	Orta
>3.0 mg/L	Yüksek

**Tablo-7.** hs-CRP ve Kardiyovasküler Risk (150)

Tip II diyabet hastalarında hs-CRP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Tip II diyabetiklerde normal sağlıklı bireylere göre hs-CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle HbA1c > %7 olan hasta grubunda hs-CRP değerleri, HbA1c < %7 olan hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. hs-CRP Tip II diyabet oluşumu ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (145).

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan Tip II diyabet hastalarında yapılan bir çalışma sonucunda, CRP değerleri koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur (146).



## **Soluble CD40 ligand**

Daha önceleri sadece T ve B lenfositleri arasında olduğu düşünülen CD40 ve CD40 Ligand etkileşiminin, otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalıklardaki rolü her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. CD40 ve CD40L etkileşim günümüzde bilinmektedir ki sadece T ve B lenfositleri arasında değil bağışıklık sistemindeki hemen hemen tüm hücreler arasında olmaktadır. Bu nedenle CD40-CD40L sisteminin enflamatuvar süreçlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu gelişmeler ateroskleroz patofizyolojisinde de dikkatleri bu ikili üzerine çekmiştir. Günümüzde aterosklerozun tüm evrelerinde, CD40-CD40L sisteminin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir.

CD40, TNF reseptör ailesinden 50kD ağırlığında bir membran proteinidir. Önceleri sadece B lenfositlerinde bulunduğu düşünülürken, günümüzde monosit ve makrofajlarda epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir (147).

sCD40L ise yine TNF ailesinin bir üyesi olup, 39kD ağırlığındadır. Önceleri sadece T lenfositlerinden salındığı düşünülen sCD40L'ın artık monositler, makrofajlar, epitel ve endotel hücreler, düz kas hücreleri ve trombositlerden de salındığı bilinmektedir. Dolaşımda serbest halde ya da hücre zarına bağlı halde bulunur (148). Günümüzde dolaşımdaki sCD40L'ın %90'ından fazlasının aktive olmuş trombositlerden salındığı bilinmektedir (148).

CD40-CD40L etkileşimi ile enflamatuvar ve trombotik süreçler çeşitli yollarla aktive olmaktadır. CD40-CD40L etkileşimi sonucunda adezyon molekülleri, sitokinler, kemoatraktan moleküller, metalloproteinaz ve doku faktörü salınımı artmaktadır (147). Enflamatuvar ve trombotik kaskadlar arasındaki bu bağlayıcı ve anahtar rolü nedeniyle CD40-CD40L etkileşimi ateroskleroz gelişimi ve akut trombotik komplikasyonlarında odak noktası haline gelmiştir.

İnsan aterosklerotik plaklarında CD40 ve sCD40L varlığı immunohistokimyasal yollarla gösterilmiştir (149). İn-vitro ve in-vivo yapılan araştırmalarda insan vasküler endoteli, düz kas hücreleri ve mononükleer fagositler üzerindeki reseptörlerine CD40 ligandı bağlanması ile proaterojenik etkiler olduğu saptanmıştır (147,150,151).

Aterom plağı içindeki CD40/CD40L sisteminin tetikleyicisi kesin bilinmemekle birlikte yeni bilgiler ışığında okside LDL'nin bu rolü oynadığı düşünülmektedir (152). CD40 ve sCD40L'in en yoğun olarak görüldüğü aterosklerotik lezyonlar hassas plaklar ve de rüptüre olmuş plaklardır (153). Aterosklerozun başlangıç lezyonu olan yağlı çizgilenmede de az miktarda CD40-CD40L bulunurken, ilerlemiş lezyonlarda ve özellikle yırtılma olasılığı yüksek olan “shear stres” altındaki bölgelerde yüksek miktarlarda bulunmuştur (154). CD40-CD40L etkileşimi daha önce de değinildiği üzere plak yırtılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu etkileşim sonucunda MMP ve doku faktörü salınımı artmakta ve sonuç olarak plak yırtılması ve trombüs oluşumu indüklenmektedir (154).

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde yüksek sCD40L düzeyleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır (155). Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek sCD40L düzeyleri, yüksek ölüm riskini ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüs riskini göstermektedir (156). Klinik olarak önemli bir nokta ise yapılan çalışmalarda CD40 reseptör/ligand etkileşiminin önlenmesi durumunda insanlardaki plak kompozisyonunda düz kas hücreleri ve fibriler kollajenin artması ve lipid birikimi ile makrofaj göçünün azalması ve bu etkiler ile yırtılma riski daha az olan kararlı bir plak yapısının oluşmasıdır (157,158). Bu nedenle ateroskleroz ve trombotik komplikasyonların önlenmesinde CD40-CD40L sisteminin inhibe edilmesi önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir.

Diabetes mellitus hastalarında artmış ateroskleroz ile sCD40L arasında bağlantının moleküler düzeyde ne olduğu halen bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, diabetes mellitus hastalarında yüksek sCD40L seviyesi mononükleer ve endotel hücrelerinde enflamatuar reaksiyonu tetikleyerek vasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Özellikle HbA1c seviyesi ile yüksek sCD40L seviyesi ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak devamlı hipergliseminin artmış sCD40L düzeyine neden olarak, diabetes mellitus hastalarında endotel hücre disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (159-161).

Yapılan çalışmalarda Tip II diyabetiklerde sCD40 ligand düzeyi, normal bireylere göre yüksek saptanmıştır. Triglitazone tedavisi sonrası daha önceden yüksek saptanan sCD40 ligand seviyesinde düşüş saptanmıştır (162). Belirgin kardiyovasküler

hastalığı olan ve olmayan Tip II diyabetiklerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada yoğun multifaktöryel koruma uygulanmış ve ardından bu hastalardaki sCD40 ligand değerlerindeki değişim belirlenmiştir. Yoğun bakım sonrası sCD40 değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir (163). Devamlı hiperglisemi sonucunda sCD40 ligandın yükselmesi in-vitro endotel hücre aktivasyonuna ve arter duvarına monosit göçüne neden olur ki bu da diyabette ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (161).

## **ANA KAROTİD ARTERLERİN İNTİMA MEDIA KALINLIĞI**

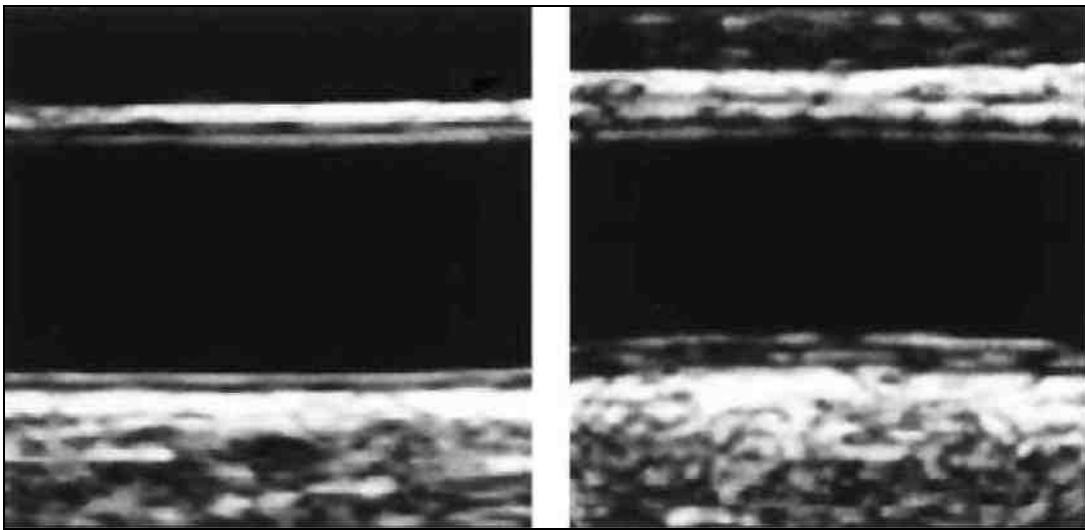
Kardiyovasküler hastalığın ilk klinik bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Arter duvarındaki değişiklikler klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Karotis intima media kalınlığının yüksek rezolüzyon B-Mode ultrasonografi ile ölçümü, anatomik ateroskleroz yayılımının ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan tekniklerden biridir (164). Son dönemlerde bu tekniğin çalışmalarında kullanımında artış mevcuttur. Bunun nedenlerinden birkaçı karotis İMK ölçümünün histopatolojik ölçümlerle iyi uyum göstermesi ve tekniğin tekrarlanabilirliğidir. Karotis arterlerinin yüzeysel yerleşimi, görüntülenmelerinin kolaylığı, büyük ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu değerlendirmede en sık kullanılan damarlardır. Yapılan çalışmalarda, karotis İMK değeri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyon bulunmuştur; aterosklerotik yükün ve gelişebilecek komplikasyonların bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Preklinik (asemptomatik) aterosklerozun saptanması ve yüksek riskli kişilerin belirlenmesi adına karotis İMK tekniğinin klinik kullanımı son zamanlarda ilgi alanı haline gelmiştir (164). Diabetes mellitus hastalarında yapılan karotis İMK çalışmalarından bazılarının sonuçları şöyledir. “İnsülin Resistance Atherosclerosis Study” (IRAS) sonucunda insülin rezistansı ile İMK arasında yakın bir ilişki bulunmuştur (165). Diabetes mellitus olup kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda karotis İMK progresyon hızı, diabetes mellitus olmayan hastalara göre on kat fazla saptanmıştır (166). Tip II diyabet hastalarında, karotis İMK ve serum hs-CRP düzeyi arasındaki ilişkinin

değerlendirildiği bir çalışmada ise, serum hs-CRP seviyesi karotis İMK değeri ile korele olduğu bulunmuştur (167,168).

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0.4-1.0 mm. arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm.'lik artma olmaktadır (169). B-Mode ultrasonografi ile ana karotid arterlerin, İMK ölçümü erken dönem jeneralize aterosklerozun girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (170,171). AKA'in İMK artışının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (172-174). Akut miyokard enfarktüsü geçirme riskinin artmış İMK ve eşlik eden karotid arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir (175). Aynı çalışmada her 0.11 mm.'lik İMK artışının miyokard enfarktüsü geçirme riskini %11 arttırdığı belirtilmektedir. Rotterdam çalışmasında, 0.89 mm.'den fazla olan AKA İMK'nın, alt ekstremita aterosklerozu ile ilişkili olduğu ve karotis İMK artışının jeneralize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (176). Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, artmış karotis İMK'nın ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir (177). Pek çok yayında karotid arterlerin İMK ölçümünün ateroskleroz derecesini belirlemede kullanılabilecek referans metod olduğu belirtilmekte olup günümüzde de kardiyojoloji başta olmak üzere klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (178-182).

Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damar ön duvarı (proba yakın olan), lümen ve posterior duvar (probdan uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar olarak ayırt edilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir (183). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu

duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media- adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (184). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (185). Adventisya, mediaya göre daha ekojendir ve yakın (ön) duvarda adventisya- media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakasındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (Şekil-11).



**Şekil-11.** Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter

Karotis İMK değerlendirmesinin yapıldığı ilk çalışmalarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişti. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (186).

## 2- AMAÇ

Diyabetik hastaların bir kısmında koroner arter hastalığı saptanırken, bir kısmında da anjiyografik olarak normal koroner damarlar ile karşılaşılmaktadır. Günümüzde aşikar diabetes mellitus, koroner arter hastalığı eş değeri olarak görölmektedir. Bu çalışmada, koroner arter hastalığı yönünden bu farklılığın nereden ileri geldiğini anlamak ve normal koroner arterlere sahip Tip II diabetes mellitus hastalarında genel aterosklerotik süreci belirlemek adına bu iki grup hastada endotel fonksiyon değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışma ile koroner arter hastalığının varlığından bağımsız olarak Tip II diabetes mellitus hastalarında, endotel disfonksiyonu varlığı araştırılması planlanmaktadır. Endotel fonksiyonunun ve aterosklerotik sürecin değerlendirilmesinde yukarıda belirtilen teknik ölçüm metotlarının ve serum belirteç seviyelerinin, bu çalışmada kombine kullanımının endotel disfonksiyonun belirlenmesi ve kardiyovasküler risk korelasyonu yönünden bizlere önemli bilgiler sunacağı düşünölmektedir. Bugüne kadar endotel fonksiyon değerlendirilmesine yönelik uygulanan çalışmalarda, Tip II diabetes mellitus olan ancak normal koroner arterlere sahip hasta grubu üzerinde çalışılmamıştır. Bu verilerin ışığında tıpta uzmanlık tezi olarak planlanmış projemizde anjiyografik olarak daha önceden belirlenmiş koroner arter hastalığı olan ve olmayan Tip II diabetes mellitus hastalarında endotel fonksiyonunun serum ADMA düzeyi; serum sCD40L düzeyi; serum hs-CRP düzeyi; brakial arter AAD ve karotis İMK ölçümü ile değerlendirilmesi; ve bu ölçümlerin karşılaştırılması planlanmıştır. Elde edilecek sonuçlarla Tip II diabetes mellitusu olması dolayısıyla potansiyel koroner arter hastası olarak kabul edilen hastaların, endotel fonksiyon bozukluğuna göre taşıdığı kardiyovasküler riskin girişimsel olmayan testlerle ne kadar ortaya konabileceği araştırılmıştır.

### **3- GEREÇ ve YÖNTEMLER**

#### **Çalışma popülasyonu ve protokolü**

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na başvuran, daha önceden Tip II diabetes mellitus tanısı almış ve son altı ay içinde koroner anjiyografisi uygulanmış hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayıp, dışlanma kriterlerini barındırmayan 65 hasta alındı.

Koroner anjiyografi sonucunda normal koroner arterler saptanmış olanlar (Grup-I); ciddi koroner arter hastalığı saptanmış olanlar (Grup-II) oluşturacak şekilde hasta grupları meydana getirildi.

Çalışmaya alınan her hasta çalışma hakkında bilgilendirildi; imzalı gönüllü bilgilendirme ve onam formu alındı.

#### **Hastanın Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri**

- I. 40- 65 yaş arasında daha önceden Tip II diabetes mellitus tanısı almış göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar
- II. Son altı ay içerisinde koroner anjiyografi uygulanmış olan ve normal koroner arterler saptanan hastalar (Grup-I için)
- III. Son altı ay içerisinde koroner anjiyografi uygulanmış olan ve en az iki damarda %50'nin üstünde darlık saptanan hastalar (Grup-II için)
- IV. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\geq$  %40 olan hastalar
- V. İmzalı onay formu vermeyi kabul eden hastalar

#### **Hastanın Araştırmadan Dışlanma Kriterleri**

- I. Ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon anormalliği olan hastalar
- II. Kalp dışı sistemik enflamasyon yaratabilecek kronik enflamatuvar ya da malign hastalığı olan hastalar
- III. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $<$  %40 olan hastalar
- IV.  $>$  65 yaş ve  $<$ 40 yaş hastalar
- V. Diabetes mellitus olmayan hastalar
- VI. Akut koroner sendrom olan hastalar

## **Laboratuvar Testleri**

Rutin uygulama dahilinde hastalardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlık sonrası periferik venöz yoldan lipid paneli (total kolesterol, HDL- kolesterol, LDL- kolesterol, ve trigliserit), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (ALT, AST, LDH, CK-MB, BUN, kreatinin), hemogram, açlık ve tokluk kan şekeri, Hb<sub>1c</sub> değerlendirmesi için kan örneği alınmış ve yine rutin uygulama dahilinde bu kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Hastalardan ADMA, sCD40L, hs-CRP serum düzeylerinin belirlenmesi için periferik venöz yoldan kan örnekleri alınmış ve kan örneklerinin santrifüjü sonrasında elde edilen serum -70°C derin dondurucuda saklanmıştır. Dondurulmuş serumlar soğuk zincir ile taşınmıştır. ADMA (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany), sCD40L (Bender MedSystems, Austria, Europe), hs-CRP (DRG International Inc. USA) analizleri için bu serum örnekleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniği ile üretici firmaların talimatları doğrultusunda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında çalışılmıştır.

## **Ultrasonografik İncelemeler**

Bütün ultrasonografik incelemeler (brakiyal arter AAD ve karotis İMK ölçümleri) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda ekokardiyografi bölümünde az ışıklı, izole, sessiz ve 20-25°C ısısı bulunan bir odada aynı uygulayıcı tarafından sabah 08:00 – 10:00 saatleri arasında yapılmıştır. Hastalar daha önceden öngörülen tavsiyeler doğrultusunda işlem için hazırlanmıştır. Görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip Philips marka ultrasonografi cihazı ile (HD 11 XE) 7-12 MHz'lik geniş bantlı lineer dizilimli prob kullanılarak elde edilmiştir. AAD ölçümlerinde eş zamanlı EKG kaydı için hasta hazırlanmıştır.

Hasta sırt üstü yatırılarak, başı yastık vasıtası ile hafif ekstansiyona getirilerek ilk olarak ana karotis arterlerde İMK ölçümleri yapılmıştır. Sağ ana karotis arter distal bölgesinden zoom uygulanarak alınan görüntülerde; damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manual olarak üç adet İMK ölçümü yapılmış ve kaydedilmiştir. Ardından sağ ana karotis arterin bifurkasyon öncesindeki proksimal bölgesinden zoom uygulanarak alınan görüntülerde; damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manual olarak üç adet İMK



ölçümü yapılmış ve kaydedilmiştir. Aynı ölçümler sol ana karotis arter için tekrarlanmıştır. İstatiksel analizde her bir ölçümde elde edilen üç İMK değerinin aritmetik ortalaması kullanılmıştır. Karotis İMK ölçüm işlemi sonlandırılmıştır.

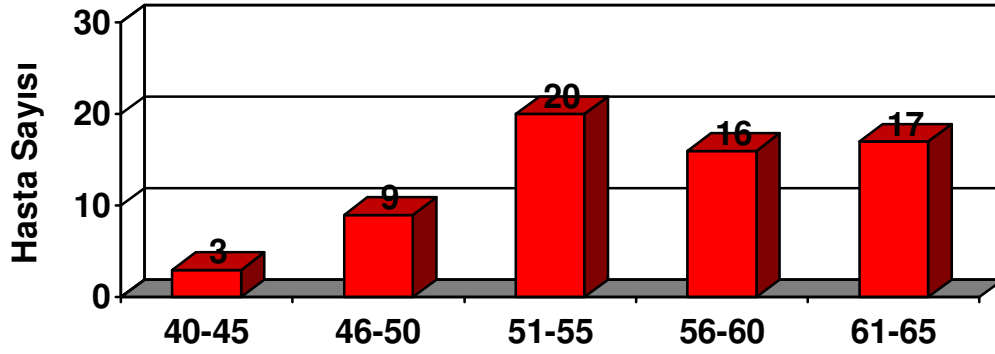
Brakiyal arterde AAD ölçümüne geçilmiştir. Hastanın başının altındaki yastık alınarak hasta sırt üstü yatmaya devam etmiştir. Sağ kol rahat pozisyonda ayarlanmıştır. Brakiyal arter longitudinal planda antekübital fossanın 5-10cm. yukarısında görüntülenmiştir. Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için brakiyal arterin görüntülenebildiği yer, cilt üzerinde işaretlenmiştir. Bütün damar çapı ölçümleri; diastol sonunda yani EKG'de R dalgasının başlangıcına denk gelen dönemde ve sekiz kez büyütme zoom uygulanarak ölçülmüştür. Dinlenme esnasında hastanın sağ kol brakiyal arterinde bazal damar çapı ölçülmüştür ve görüntü olarak kaydedilmiştir. Ardından hastanın kan basıncı ölçülmüş ve ölçüm sonrası antekübital fossanın yukarisından manşon, ölçülen sistolik kan basıncının >50 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirilmiştir. Manşon bu şekilde beş dakika süreyle şişik kalmıştır ve bu süre içerisinde basıncın belirlenen değerde kalmasında dikkat edilmiştir. Bu süre bitiminde manşon söndürülmüştür. Manşonun indirilmesini takiben daha önceden cilt üzerinde işaretlenen bölgeden posthiperemik damar çapı, 60. saniyede ölçülmüş ve görüntü olarak kaydedilmiştir. 10 dakikalık dinlenme süresi sonrasında hastaya tek doz dil altı nitrogliserin tablet uygulanmıştır. Dil altı nitrogliserin uygulamasından üç dakika sonra, yeniden daha önceden cilt üzerinde işaretlenen bölgeden damar çapı ölçülmüş ve görüntüler kaydedilerek işlem sonlandırılmıştır.

#### **4- İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Hastaların tüm verileri SPSS 15.0 for Windows istatistiksel analiz yazılımına kaydedildi. Yine bu yazılım yardımıyla verilerin analizi gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki farklar kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile, sürekli değişkenler için t-testi ile değerlendirildi. Çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson ve Spearman yöntemleri ile incelendi. KAH varlığını predikte edebilmek için Cox basamak yöntemi kullanılarak ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Son olarak KAH varlığını anlamlı olarak predikte edebildiği saptanan değişkenler için ROC eğri analizi yapılarak en iyi sınır değerleri saptanmaya çalışıldı.

## 5- BULGULAR

Çalışmaya 40 ile 65 yaş arası hastalar dahil edildi. Ortalama yaş 56 idi. Hastaların 5'er yıllık yaş dilimlerine göre dağılımları Grafik-1'de izlenmektedir. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 38'i erkek (% 58), 27'si kadındı (% 42). Hastalar Grup-I (KAH olmayanlar) toplam 30 hasta ve Grup-II (KAH olanlar) toplam 35 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların ayrıntılı cinsiyet dağılımları Tablo-8'de izlenmektedir. Cinsiyet dağılımı açısından gerek hastaların tümünde gerekse grup içlerinde anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



Grafik-1. Hastaların yaş dağılımları

	Gruplar		Total
	KAH(+)	KAH(-)	
Kadın	13	14	27
Erkek	22	16	38
Total	35	30	65

Tablo-8. Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımları

Çalışmaya katılan hastaların çeşitli karakteristik özellikleri Tablo-9'da görülmektedir. Burada yer alan değişkenlerin istatistiksel analizlerinde Mann-Whitney U-test kullanıldı. Gruplar arasında hiperlipidemi öyküsü, anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı ve beta blokör kullanımı açısından anlamlı farklar saptandı. KAH olanlarda hiperlipidemi öyküsü olanların sayısı, KAH olmayanlara göre anlamlı derecede fazlaydı. Yine aynı şekilde KAH olan grupta anti-hiperlipidemik ilaç ve beta-blokör kullanımı KAH olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Hipertansiyon, insülin

kullanımı ve RAA blokör kullanımı da KAH olanlarda daha fazla olmasına rağmen bu fark anlamlı derecede değildi.

Değişken		Grup		Total	p değeri
		KAH(-)	KAH(+)		
Hipertansiyon	Yok	8 26,7%	4 11,4%	12 18,5%	0,117
	Var	22 73,3%	31 88,6%	53 81,5%	
Hiperlipidemi	Yok	6 20,0%	0 0,0%	6 9,2%	0,006
	Var	24 80,0%	35 100,0%	59 90,8%	
Sigara kullanımı	İçmeyen	13 43,3%	13 37,1%	26 40,0%	0,519
	İçen	12 40,0%	17 48,6%	29 44,6%	
	Eski içici	5 16,7%	5 14,3%	10 15,4%	
Ailede KAH	Yok	19 63,3%	19 54,3%	38 58,5%	0,464
	Var	11 36,7%	16 45,7%	27 41,5%	
Antihiperlipidemik ilaç kullanımı	Yok	14 46,7%	2 5,7%	16 24,6%	< 0,001
	Fibrat	1 3,3%	3 8,6%	4 6,2%	
	Statin 20 mg	11 36,7%	13 37,1%	24 36,9%	
	Statin 40 mg	4 13,3%	17 48,6%	21 32,3%	
RAA kullanımı	Hayır	12 40,0%	7 20,0%	19 29,2%	0,079
	ACEI	9 30,0%	20 57,1%	29 44,6%	
	ARB	9 30,0%	8 22,9%	17 26,2%	
β-Blokör kullanımı	Hayır	18 60,0%	4 11,4%	22 33,8%	< 0,001
	Evet	12 40,0%	31 88,6%	43 66,2%	
İnsülin kullanımı	Hayır	20 66,7%	15 42,9%	35 53,8%	0,057
	Evet	10 33,3%	20 57,1%	30 46,2%	

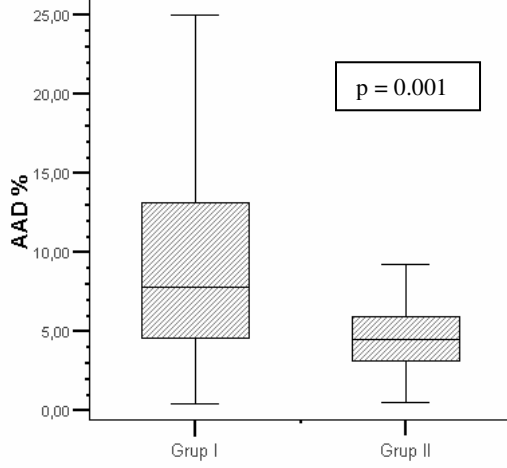
**Tablo-9.** Çeşitli hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları

Grup-I (KAH negatif) ve Grup-II (KAH pozitif) arasında kantitatif değişkenler t-testi ile incelendi. HbA1c, AAD değişim yüzdesi ve intima media kalınlıkları gruplar arasında anlamlı derecede farklı saptandı (p<0.01) (Tablo-10). KAH olan grupta HbA1c değeri ortalama %8.63 ±0.75 (% 95 güvenilirlilik aralığı) iken; KAH olmayanlarda bu değerler %7.02 ±0.47 olarak saptandı. AAD değişim yüzdesi ise KAH olanlarda % 4.93 ±0.96 iken; KAH olmayanlarda % 9 ±1.93 idi. İntima media kalınlık değerleri KAH olan grupta 1.03 ±0.08 mm. iken; KAH olmayan grupta ise 0.85 ±0.08 mm. olarak ölçüldü.

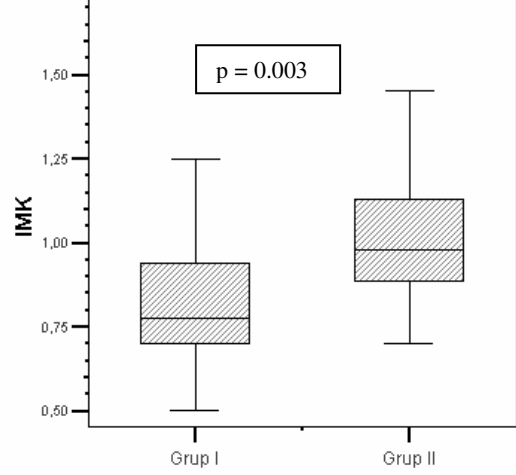
Parametre	Grup	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata ort.	P değeri
Yaş	KAH +	56,97	6,87	1,16	<b>0,145</b>
	KAH -	54,63	5,90	1,08	
Vücut kitle indeksi	KAH +	27,79	4,02	0,68	<b>0,556</b>
	KAH -	28,35	3,55	0,65	
Açlık kan şekeri	KAH +	167,57	66,58	11,25	<b>0,052</b>
	KAH -	135,83	62,44	11,40	
Tokluk kan şekeri	KAH +	201,20	85,62	14,47	<b>0,154</b>
	KAH -	173,33	70,04	12,79	
Diabet yaşı	KAH +	9,91	8,06	1,36	<b>0,195</b>
	KAH -	7,73	5,23	0,95	
Trigliserid	KAH +	259,31	423,88	71,65	<b>0,195</b>
	KAH -	161,97	98,01	17,89	
Total kolesterol	KAH +	181,11	52,18	8,82	<b>0,661</b>
	KAH -	175,97	41,99	7,67	
HDL Kolesterol	KAH +	45,63	12,13	2,05	<b>0,180</b>
	KAH -	50,10	14,12	2,58	
LDL Kolesterol	KAH +	96,31	32,56	5,50	<b>0,745</b>
	KAH -	93,67	32,52	5,94	
Total kolest / HDL kolest	KAH +	4,15	1,28	0,22	<b>0,182</b>
	KAH -	3,72	1,25	0,23	
HbA1c	KAH +	8,63	2,27	0,38	<b>0,001*</b>
	KAH -	7,02	1,32	0,24	
hs-CRP	KAH +	6,13	3,85	0,65	<b>0,454</b>
	KAH -	5,45	3,40	0,62	
ADMA	KAH +	0,67	0,27	0,05	<b>0,247</b>
	KAH -	0,74	0,21	0,04	
CD40	KAH +	2,68	1,95	0,33	<b>0,052</b>
	KAH -	3,64	1,95	0,36	
Bazal çap	KAH +	0,370	0,039	0,007	<b>0,868</b>
	KAH -	0,371	0,044	0,008	
AAD değişim %	KAH +	4,93	2,87	0,49	<b>0,001*</b>
	KAH -	9,00	5,37	0,98	
İntima media kalınlığı	KAH +	1,03	0,23	0,04	<b>0,003*</b>
	KAH -	0,85	0,23	0,04	

**Tablo-10.** Parametrik çeşitli değişkenlerin ortalama, std. sapma ve hata değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

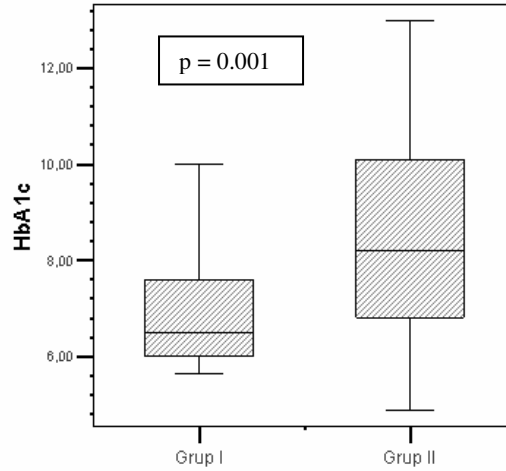
AAD %, İMK ve HbA1c parametrelerinin ortalama ve kuartilleri de sırasıyla Grafik 2, 3 ve 4'te izlenmektedir.



**Grafik-2.** AAD % ortalama ve kuartilleri



**Grafik-3.** İMK ortalama ve kuartilleri



**Grafik-4.** HbA1c ortalama ve kuartilleri

Kantitatif değişkenler için Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı (Tablo-11). HbA1c-AKŞ-TKŞ, Trigliserid-Total kolesterol, LDL kolesterol-Total kolesterol değerleri arasında anlamlı derecede yüksek korelasyonlar saptandı. Bazı kan lipid düzeyleri ile (LDL-Total kolesterol, Trigliserid) kan şeker göstergeleri (AKŞ, TKŞ, HbA1c) arasında ise düşük derecede korelasyonlar izlendi. Yine AAD değişim yüzdesi ile HbA1c arasında ters yönde düşük korelasyon izlenirken; trigliserid ve total

kolesterol seviyeleri ile intima media kalınlığı arasında düşük dereceli pozitif korelasyonlar izlendi.

Kategorik değişkenlerin birbirleriyle korelasyonları ise Spearman's rho ile hesaplandı (Tablo-12). Cinsiyet ile sigara kullanımı arasında belirgin korelasyon izlendi. Erkek hastalarda sigara kullanımı daha fazlaydı. Bunun dışındaki parametrelerde dikkati çekecek düzeyde korelasyonlar izlenmedi.

KAH varlığının, koroner anjiyografi dışında bu çalışmada kaydedilen değişkenlerle predikte edilemeyeceği incelendi. Lojistik regresyon ve diskriminant analizleri gibi ileri istatistiksel yöntemlerden yararlanılarak yapılan hesaplamalarda, KAH varlığını anlamlı olarak predikte edebilen faktörler sırasıyla AAD %, İMK, HbA1c ve hasta yaşı olarak bulundu. Bunlardan AAD %, İMK ve HbA1c tek başına anlamlı derecede prediktör iken yaş tek başına anlamlı bulunmamasına rağmen dört faktörle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı derecede katkı sağladı. Sigara kullanıp kullanmadığı, cinsiyet, aile öyküsü, hiperlipidemi, kullanılan ilaçlar vb. gibi diğer değişkenler anlamlı prediktör olarak saptanmadı. Bu modelin uygunluğu Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit testi ile doğrulandı. Model, KAH varyanslarının % 57.8'ini predikte edebilmekteydi (Nagelkerke  $R^2$ ). Faktörlerin olasılık değerleri ve katsayıları Tablo-13'de görülmektedir. Bu model bağımsız bir hasta grubu olmadığı için çalışmadaki aynı hastalara uygulandı ve elde edilen sınıflandırma tablosuna göre model, KAH olanları % 85,7 oranında saptayabilirken (sensitivite), KAH negatif olanları % 80 oranında (spesifite) saptayabilmekteydi. Modelin toplam doğruluk oranı ise % 83.1 olarak saptandı (Tablo-14).

Değişken		VKİ													
AKŞ	Pearson Katsayısı	-0,156													
	p değeri	0,108	AKŞ												
TKŞ	Pearson Katsayısı	-0,095	,656(**)												
	p değeri	0,226	0,000	TKŞ											
Trigliserid	Pearson Katsayısı	-0,132	,229(*)	,257(*)											
	p değeri	0,147	0,033	0,019	TG										
Total Kolesterol	Pearson Katsayısı	-0,025	,387(**)	,461(**)	,585(**)										
	p değeri	0,423	0,001	0,000	0,000	TK									
HDL Kolesterol	Pearson Katsayısı	-0,028	-0,005	0,087	0,074	,239(*)									
	p değeri	0,412	0,484	0,246	0,278	0,028	HDL								
LDL Kolesterol	Pearson Katsayısı	0,017	,218(*)	,269(*)	0,125	,809(**)	0,032								
	p değeri	0,445	0,040	0,015	0,161	0,000	0,401	LDL							
hba1c	Pearson Katsayısı	-2,46(*)	,583(**)	,570(**)	,383(**)	,395(**)	-0,053	,225(*)							
	p değeri	0,024	0,000	0,000	0,001	0,001	0,337	0,036	Hba1c						
hsCRP	Pearson Katsayısı	0,110	-0,110	0,105	0,165	0,025	-0,072	-0,031	-0,013						
	p değeri	0,192	0,191	0,203	0,095	0,421	0,285	0,404	0,460	hsCRP					
ADMA	Pearson Katsayısı	-0,020	-0,180	-0,164	0,012	-0,028	-0,024	0,025	-0,084	-0,136					
	p değeri	0,436	0,076	0,096	0,463	0,411	0,424	0,423	0,254	0,139	ADMA				
CD40	Pearson Katsayısı	0,011	0,152	0,045	-0,175	-0,116	-0,007	-0,047	-0,141	0,008	-0,083				
	p değeri	0,464	0,114	0,362	0,082	0,178	0,478	0,354	0,131	0,473	0,254	CD40			
AAD değişim %	Pearson Katsayısı	0,012	-0,040	-0,100	-0,020	-0,008	-0,058	-0,031	-,211(*)	-0,160	0,118	0,020			
	p değeri	0,463	0,375	0,214	0,438	0,474	0,323	0,403	0,046	0,102	0,174	0,438	AAD %		
Intima m. Kalınlığı	Pearson Katsayısı	-0,062	0,035	0,036	,378(**)	,265(*)	-0,152	0,168	0,075	0,158	0,057	-0,086	-0,030		
	p değeri	0,310	0,390	0,389	0,001	0,017	0,114	0,091	0,275	0,104	0,325	0,249	0,405		

**Tablo-11.** Çeşitli parametrik değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonları. (VKİ=Vücut kitle indeksi, AKŞ= Açlık kan şekeri, TKŞ= Tokluk kan şekeri, TG=Trigliserid, TK=Total kolesterol)

\*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı.

\*\*. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı.

Değişken	Cinsiyet						
Hipertansiyon	Korelasyon	-0,079					
	p değeri	0,265	<b>Hipertansiyon</b>				
Hiperlipidemi	Korelasyon	0,055	-0,015				
	p değeri	0,332	0,454	<b>Hiperlipidemi</b>			
Sigara kullanımı	Korelasyon	<b>,516(**)</b>	-0,017	0,074			
	p değeri	0,000	0,446	0,279	<b>Sigara</b>		
Statin kullanımı	Korelasyon	<b>,272(*)</b>	0,027	0,161	0,145		
	p değeri	0,014	0,416	0,100	0,125	<b>Statin</b>	
RAA kullanımı	Korelasyon	0,007	<b>,304(**)</b>	0,146	-0,006	0,078	
	p değeri	0,477	0,007	0,124	0,481	0,269	<b>RAA</b>
B-blokör kullanımı	Korelasyon	<b>,255(*)</b>	<b>,246(*)</b>	<b>,221(*)</b>	0,071	<b>,338(**)</b>	<b>,255(*)</b>
	p değeri	0,020	0,024	0,038	0,288	0,003	0,020

**Tablo-12.** Çeşitli kategorik değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonları (Spearman's rho).

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı.

\*\* Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı.

Bağımsız Değişken	B	S.E.	Olasılık oranı	%95 güvenilirlik		p değeri
				Alt sınır	Üst sınır	
AAD değişim %	-0,206	0,088	0,814	0,685	0,966	0,019
İMK (mm)	4,329	1,806	75,586	2,202	2613,72	0,017
HbA1c	0,734	0,236	2,082	1,311	3,310	0,002
Yaş	0,130	0,065	1,139	1,002	1,293	0,046
Sabit	-15,426	5,313	0,000	-	-	0,004

**Tablo-13.** KAH'ın predikte edilmesi için ikili lojistik regresyon analizi

Sınıflandırma Tablosu					
Gözlenen		Predikte edilen			Doğruluk yüzdesi
		Grup		Doğruluk yüzdesi	
		KAH (-)	KAH (+)		
Grup	KAH (-)	24	6	80,0	→ <b>Spesifite</b>
	KAH (+)	5	30	85,7	→ <b>Sensitivite</b>
Prediktif yüzde		82,8	83,3	<b>83,1</b>	→ <b>DOĞRULUK</b>

Negatif prediktif değer
Pozitif prediktif değer

**Tablo-14.** İkili lojistik regresyon modelinin olguları sınıflandırma tablosu



Tablo-13'deki değerlere göre KAH olma olasılığı ise aşağıdaki denklem ile hesaplanmaktaydı:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -15.426 - 0.206 \times (AAD\%) + 4.329 \times (İMK) + 0.734 \times (HbA1c) + 0.13 \times (Yaş)$$

$$k = -15.426 - 0.206 \times (AAD\%) + 4.329 \times (İMK) + 0.734 \times (HbA1c) + 0.13 \times (Yaş)$$

$$e \cong 2.718$$

$$p = \frac{e^k}{1 + e^k}$$

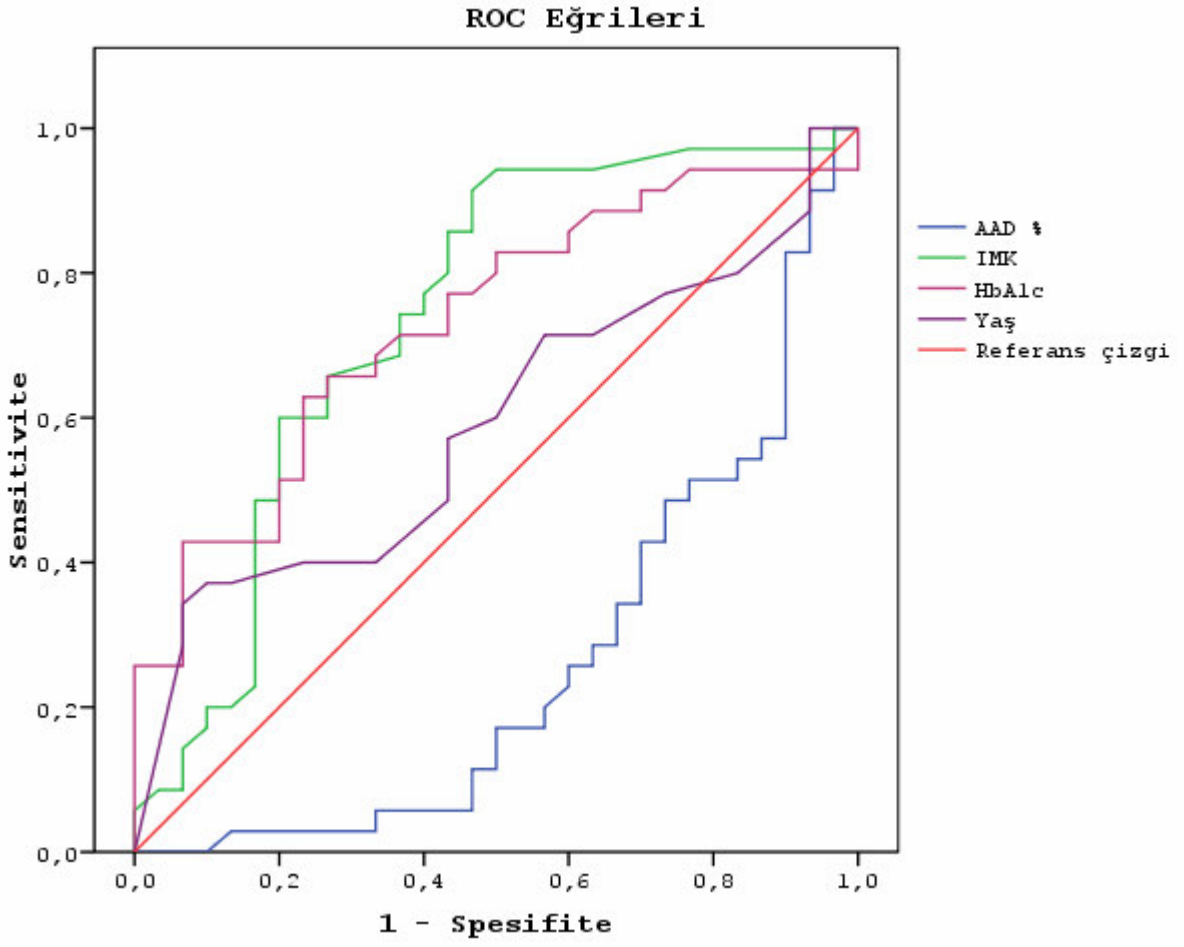
Prediktör faktörlerin sınır değerlerinin incelenmesi için ROC eğri yöntemi kullanıldı (Grafik-5). ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplandığında yaş tek başına anlamlı prediktör olarak bulunmadı (Tablo-15). AAD değişimi, İMK ve HbA1c için sınır değerleri ve ilişkili sensitivite ve spesifite değerleri Tablo 16'da görülmektedir.

Değişkenler	Alan	Std. hata	%95 güvenilirlik aralığı		p değeri
			Üst sınır	Alt sınır	
AAD %	0,26	0,06	0,14	0,38	0,001
İMK	0,74	0,06	0,61	0,87	0,001
HbA1c	0,73	0,06	0,61	0,85	0,001
Yaş	0,59	0,07	0,45	0,73	0,209

**Tablo-15.** AAD %, İMK, HbA1c ve yaş değişkenleri için ROC eğrileri altında kalan alan değerleri, std. hata ve %95 güvenilirlik aralığı ve p değerleri

Değişken	Sınır değeri	Sensitivite	Spesifite
AAD %	<= 6.88	% 80	% 56.7
İMK (mm)	>= 0.88	% 74.3	% 60
HbA1c	>= 7.45	% 65.7	% 73.3
Yaş	>=53	% 71.4	% 43.3

**Tablo-16.** AAD %, İMK, HbA1c ve yaş değişkenlerinin KAH varlığını öngörmek için en iyi sınır değerleri ve bu değerlerin sensitivite ve spesifiteleri



**Grafik-5.** AAD %, İMK, HbA1c ve yaş değişkenleri için ROC eğrileri

## 6- TARTIŞMA

Tip II diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve ölüm yönünden 2-6 kat artmış riske sahiptir. Günümüzde koroner arter hastalık hikayesi olmayan Tip II diyabetiklerdeki majör kardiyovasküler risk, diyabetik olmayan koroner arter hastalarına eşdeğer kabul edilmektedir (187). Tip II diyabetik hastaların yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasının ana nedeni aterosklerozdur. Diyabetiklerde kardiyovasküler hastalık gelişim patogenezi multifaktöriyeldir ve metabolik faktörlerden etkilenir. Hatta diyabet gelişiminden önce bu kişilerde ateroskleroz gelişiminin başlamış olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle ateroskleroz ve diyabet için ortak etyolojik nedenler öne sürülmektedir. İnsulin rezistans varlığı, enflamasyon süreci, endotel disfonksiyonu hem ateroskleroz hem de diyabet için paylaşılan ortak etyolojik nedenler olarak suçlanmaktadır. Özellikle bu kişilerde endotel disfonksiyonu ve enflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi kişinin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ek bilgi sağladığı düşünülmektedir.

Tip II diyabet hastalarında çok damar hastalığı daha sık saptanmakla birlikte; bu hastaların asemptomatik olma olasılığında diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir. Bu nedenle Tip II diyabet hastalarının koroner arter hastalığı öngördürücü parametreler yönünden incelenmesi takibi ve taranması önemlidir (195).

Yeni kanıtlar kronik hipergliseminin, yüksek kardiyovasküler hastalık oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (188-191). Bu epidemiyolojik çalışmaların (gözlemsel çalışmalar veya çalışmaların sekonder analiz sonuçları) sonuçları şu şekildedir:

Norfolk England çalışmasında 10.232 kişi kardiyovasküler risk faktörleri, HbA1c açısından değerlendirilmiş ve 5 yıllık kardiyovasküler olay ve mortalite yönünden takip edilmişlerdir. HbA1c değerlerinin, hem kardiyovasküler hem de bütün nedenlere bağlı mortalite ile devamlı ilişkide olduğu saptanmıştır. Ancak bu gözlemsel bir çalışmadır (188). Finlandiya'da yapılan prospektif bir çalışmada ise Tip II diyabetik yaşlılarda, özellikle kadınlarda, HbA1c değerinin kardiyovasküler ölümler için güçlü öngördürücü özelliğe sahip olduğu saptanmıştır (189).

Tip II diyabet hastalarında hiperglisemi arttıkça, kardiyovasküler riskte artış saptaması, UKPDS çalışmasını da içeren 13 adet prospektif çalışmanın metaanalizinde

belirtilmiştir (190). Bu metaanalizde diyabetiklerde makrovasküler hastalık ile HbA1c değeri arasında korelasyon varlığı sorgulanmıştır. Mikrovasküler hastalık ve kronik hiperglisemi arasındaki kanıtlanmış ilişkinin tersine, metaanaliz sonucunda makrovasküler hastalık için kısıtlı klinik çalışma olduğunu belirtilmektedir. Ancak bununla birlikte diyabetik kişilerde kronik hipergliseminin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisi önerilmiştir. HbA1c değerinde %1'lik artış ile herhangi bir kardiyovasküler olay için rölatif riskin %18 arttığı saptanmıştır (190).

HbA1c değeri ve koroner arter hastalığı şiddeti arasında ilişkinin gösterildiği başka bir çalışmanın sonuçları ise şu şekildedir (192). Göğüs ağrısı nedeni ile koroner anjiyografi uygulanan 315 diyabetik hastanın (ortalama yaş 55+/-8) Hb A1c değerleri ve anjiyografik koroner arter hastalığı şiddeti derecelendirilmiştir. Sonuç olarak 0, 1, 2 veya 3-4 damar hastalığı olan diyabetik hastalarda, ortalama HbA1c değerleri progresif olarak artış göstermiştir (6.7, 8.0, 8.8, ve 10.4 sırasıyla). Bu hastaların diyabet süresi, sigara kullanımı, hipertansiyon ve dislipidemi prevalansları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Koroner arter hastalığına katılım yapan damar sayısı arttıkça, HbA1c değerlerinde belirgin yükselme eğilimi saptanmıştır (192).

ARIC çalışmasının sonucunda diyabetik olmayanlarda bile, koroner arter hastalığı ve HbA1c değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Diyabetik olmayanlarda HbA1c deki her %1'lik artış (HbA1c değeri  $\geq$ %4.6 olan hastalar arasında), kardiyovasküler olay için rölatif risk 2.36 saptanmıştır (191). Yine ARIC çalışmasında 10 yıl boyunca takip edilen diyabetik 1894 hastanın HbA1c değerleri ile semptomatik periferik arter hastalığı arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (191).

Mikrovasküler hastalık konusundaki gösterilmiş faydalı sonuçları nedeni ile sıkı glisemik kontrol, hem Tip I hem de Tip II diyabet hastalarında önerilmektedir. Ancak sıkı glisemik kontrolün makrovasküler hastalığa karşı koruyuculuğu yalnızca Tip I diyabet hastalarında tespit edilmiştir. Tip II diyabet hastalarında yapılan UKPDS çalışmasında, intensif ve konvansiyonel tedavi grupları arasında makrovasküler hastalıktan korunma yönünden farklılık saptanmamakla birlikte; metformin kullanımının makrovasküler olayları azalttığına dair bir öneri sunulmuştur. HbA1c değerinde %1'lik düşüş sonucunda; %35'lik mikrovasküler sonlanmada azalma; %18'lik miyokard infarktüsünde azalma ve %17'lik tüm nedenlere bağlı ölümdede

azalama saptanmıştır (193). Sıkı glisemik kontrolün makrovasküler komplikasyonlardan korunmada yeri halen tartışmalı olmakla birlikte akut koroner sendromda sıkı glisemik kontrolün önemi bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda Grup-II'de ortalama HbA1c değeri Grup-I'e göre yüksek saptanmıştır (Grup-I: %7.02- Grup-II: %8.63,  $p=0.001$ ). Bu sonuç, belirgin koroner arter hastalığı olanlarda HbA1c'nin bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan regresyon analizinde ise HbA1c'nin her %1'lik artışı için, belirgin koroner arter hastalığı rölatif riski 2.08 olarak saptanmıştır. HbA1c değeri Tip II diyabetli hasta grubu içinde de belirgin koroner arter hastalığı riskini belirlemede önemli bir faktör olarak saptanmıştır.

Diyabetik hasta popülasyonunda risk değerlendirmesinde yaş diğer hasta gruplarına göre daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kanada popülasyonunda diyabetik olan 379.003 ve diyabetik olmayan 9.018.082 kişi retrospektif olarak taranmış ve sonucunda diyabetiklerde koroner arter hastalığı yönünden yüksek risk kategorisine erişme yaşının diyabetik olmayanlara göre daha genç yaşta olduğu saptanmıştır. Bu araştırma sonuçlarına göre diyabet varlığı 15 yaşlık risk eşdeğerine tekabül etmektedir. Kardiyovasküler hastalık yönünden kadın diyabetikler 54.3; erkek diyabetikler 47.9 yaşında yüksek riskli gruba dahil olmaktadır. Bununla birlikte 40 yaş ve altı diyabetikler, bu değerlendirmenin dışında kalmaktadır. Bu nedenle diyabetik kişilerde risk yönteminde yaş dikkate alınmalıdır (194).

Bizim çalışmamızda da 40-65 yaş arası Tip II diyabetli hastalarda, hasta yaşının her bir yıllık artışının ciddi koroner arter hastalığı varlığını rölatif olarak %14 arttırdığı saptanmıştır.

Bozulmuş glukoz toleranslı, Tip II diyabetli ve normal kişilerin katıldığı bir çalışmada ölçülen AAD değerleri ile HbA1c değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (196). Bu çalışmayla uyumlu olarak, biz de hastalarımızda HbA1c değerlerinin, AAD değerleri ile ters orantılı değişim gösterdiğini izledik (Pearson korelasyon kat sayısı: -0.211,  $p<0.05$ ).

Brakiyal arter AAD ölçümü ve karotis İMK ölçümü kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan tekniklerdir. İMK, hem intimal

aterosklerotik süreci hem de medial hipertrofiyi içine alan karotid arterdeki morfolojik değişiklikleri saptar (197).

“The Cardiovascular Risk in Young Finns Study” adlı çalışmada 24-39 yaş arası 2109 sağlıklı bireyde ultrasonografik olarak brakial arter AAD ve karotis arter İMK ölçümleri yapılmıştır. Brakial arter AAD, karotis İMK ile ters ilişkide saptanmıştır. Belirgin endotel disfonksiyonu olan bireylerde, var olan risk faktör sayısı artmış İMK ile ilişkili saptanmıştır. Bu gözlemsel çalışma sonucunda endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken bir göstergesi olduğu ve sistemik endotel fonksiyonunun risk faktörleri ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi değiştirebileceği öne sürülmüştür (198).

Bizim çalışmamızda ise AAD değerlerinin karotis İMK değerleri ile negatif yada pozitif korelasyonu saptanamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Toplumda İMK'nın ortalama değeri 0.4-1.0 mm. arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm'lik artma olmaktadır (169). B-Mode ultrasonografi ile AKA'in intima media kalınlığı ölçümü erken dönem jeneralize aterosklerozun girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (170,171). AKA'in İMK artışının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (172-174). Akut miyokard enfarktüsü geçirme riskinin artmış İMK ve eşlik eden karotid arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir (175). Aynı çalışmada her 0.11 mm'lik artışın miyokard enfarktüsü geçirme riskini %11 arttırdığı belirtilmektedir. Rotterdam çalışmasında, 0.89 mm.'den fazla olan AKA İMK'nın, alt ekstremitte aterosklerozu ile ilişkili olduğu ve karotis İMK artışının jeneralize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (176). Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, artmış karotis İMK'nın ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir (177). Pek çok yayında karotid arterlerin İMK ölçümünün ateroskleroz derecesini belirlemede kullanılacak referans metod olduğu belirtilmekte olup günümüzde de radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (178-182).

Bizim çalışmamızda da belirgin koroner arter hastalığı olan gruptaki ortalama İMK 1.03 mm. olarak saptanmıştır. Bu değer koroner arter hastalığı olmayan gruptaki hastalarımızın ortalama İMK değeri olan 0.85 mm'den anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.01$ ). Ayrıca lojistik regresyon analizi de İMK' nın bağımsız prediktif bir faktör olduğunu göstermiştir.

Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin en önemli erken belirteçlerden biridir. Bu nedenle ki, son dönemde endotel fonksiyonlarının özellikle girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi ve bunların aterosklerotik süreç üzerine olan etkilerinin araştırılması için çalışmalar yapılmaktadır.

İki majör girişimsel çalışma koroner endotel disfonksiyonu ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Endotel disfonksiyonu belirgin olan ve belirgin olmayan koroner arter hastalarının 28 aylık klinik izlemi olarak uygulanan bir çalışmanın sonuçlarında; belirgin endotel disfonksiyonu olan grupta klinik seyrin anlamlı derecede kötü olduğu ve artmış kardiyak olaylarla ilişkili saptanmıştır (91). Diğer çalışmada ise endotel fonksiyonları asetilkolin testi, soğuk basınç testi, akım aracılı girişimsel olmayan endotel testleri ile değerlendirilmiştir. Ardından bu kişiler 7,7 yıllık izleme alınmıştır. Bu izlem sonunda her testin bağımsız olarak MACE yönünden endotel disfonksiyonu olmayanlarda anlamlı derecede olumlu öngörme verdiği saptanmıştır. Koroner endotel disfonksiyonu, uzun dönem aterosklerotik hastalık ilerlemesini ve kardiyovasküler olay oranlarını öngörmüştür (92). Bizim çalışmamızda da endotel fonksiyon değerlendirmesinde, bu testlerden biri olan brakiyal arterde akım aracılı dilatasyon yöntemi kullanılmıştır.

Bir diğer çalışmada ise koroner arter hastalığı olan kişilerde, brakiyal arter AAD ile endotel fonksiyonu incelemiştir. Bu hastaların 4,5 yıllık takibi sonunda; bozuk vazodilatatör yanıt veren olgularda kardiyak olayların anlamlı derecede fazla görüldüğü saptanmıştır (93).

Endotel disfonksiyonunu belirlemek için brakiyal arterde akım aracılı dilatasyonun kullanıldığı başka bir çalışmada 444 hasta değerlendirilmiştir. AAD değeri  $< \%2$  kişilerde, normal AAD değeri ( $> \%6.3$ ) veya hafif anormal AAD değeri ( $\%2.1-6.3$ ) olan kişilere göre daha fazla kardiyovasküler olay saptanmıştır. Ancak KAH için AAD bağımsız bir prediktör olarak öngörülemediği. Bununla birlikte aynı

çalışmada değerlendirilen ortalama İMK değeri, bu kişilerde mortalite ile ilişkili bağımsız vasküler faktör olarak saptanmıştır (202). Bizim çalışmamızda hem AAD hem de İMK koroner arter hastalığını belirlemede bağımsız birer prediktör olarak saptanmıştır. Bununla birlikte AAD ve İMK'nın birbiri ile korele olduğu gösterilememiştir.

Elimizdeki bazı veriler brakial arter AAD değerlendirmesinin deneysel kullanımının ötesinde kliniğe yansıtılabileceğini desteklemektedir. Bunlardan ilki Takase ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Anjiyografik olarak saptanan koroner endotel disfonksiyonu ile brakial arter AAD ile saptanan endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (82).

Göğüs ağrısı şikayeti nedeni ile koroner anjiyografi uygulanan hastaların AAD değerleri ve koroner arter hastalığı derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (203). Aynı grup tarafından yapılan başka bir çalışmada ise göğüs ağrısı şikayeti olan kişilerin 5 yıllık takibinde AAD'nun prognostik değeri saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmadaki primer son noktalar; ölüm, perkütan koroner girişim, koroner arter by-pass olarak alınmış. Bozuk AAD değerine sahip bireylerde, korunmuş AAD değerine sahip bireylere göre anlamlı olarak kardiyovasküler olay sıklığı daha fazla saptanmıştır. İlk aydan sonra kardiyovasküler olay gelişimi, yalnızca  $AAD < \%10$  olan bireylerde saptanmış ve bu grupta hospitalizasyon daha sık gerekli olmuştur (204).

Koroner arter hastalığı şüphesi olan 122 hastaya uygulanan koroner anjiyografi sonucunda koroner arterleri normal saptananlarda brakial arter AAD değerleri koroner arter hastalığı saptananlara göre anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Bu çalışmada koroner arter hastalığını öngörmede, AAD'nin  $\%71$  sensitivite ve  $\%81$  spesifite değerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre koroner arter hastalığını öngörmede, en uygun AAD sınır değeri  $\leq \%4.5$  olarak saptanmıştır (83). Bu çalışma sonucunda AAD ile endotel disfonksiyonunun tayini, koroner arter hastalığı şüphesi olan (özellikle tarama testleri negatif gelen hastalarda) hastalarda koroner anjiyografi öncesi koroner arter hastalığı varlığını öngörmek için ölçülmeye değer bir parametre olduğu öne sürülmektedir (83).

Bazı yayınlarda sağlıklı kişilerde AAD değerinin  $\%7-10$  arasında değiştiği gösterilmişken, kardiyovasküler hastalığı olanlarda AAD değerinin bozulduğu,  $\%0-5$



arasında değere sahip olduğu saptanmıştır (205). Bununla birlikte AAD için belirlenmiş kesin sınır değerleri mevcut değildir.

Sıkı kontrol altında şartlarda uygulandığı takdirde AAD ölçümleri tekrarlanabilir ve sağlıklı sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Her hastanın her vizitte aynı kişi tarafından değerlendirilmesi, sonuçların tekrarlanabilirliğini garanti etmede önerilen en önemli noktalardan biridir (206).

Bizim çalışmamızda tüm AAD ölçümleri hasta grupları arasında standartizasyonun sağlanması amacı ile aynı operatör tarafından yapılmıştır. AAD, koroner arter hastalığının anlamlı bağımsız bir belirteci olarak saptanmıştır. Grup-I hastalarda ortalama %9 olan AAD değeri, Grup-II hastalarda ortalama %4.93 olup bu fark anlamlıdır ( $p<0.01$ ). KAH varlığını saptamada AAD'un en uygun sınır değeri %6.88 olup bu değere göre sensitivite %80 ve spesifite %56.7'dir. Lojistik regresyon analizine göre her %1'lik AAD artışı, koroner arter hastalığı rölatif riskinde %19'luk bir azalma oluşturmaktadır.

AAD, İMK ve PWV'nin beraber değerlendirildiği çalışmalarda; AAD ve İMK arasında negatif, İMK ve PWV arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (207,208). Aterosklerotik yükü öngörmede bu üç parametrenin kombinasyonunun kullanımının çok faydalı olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin en kötü üçte birlik dilimine giren kişilerde daha yüksek oranda aterosklerotik hastalığa ve ana karotid arterde plağa sahip oldukları saptanmıştır. Klinik ateroskleroz belirleyicisi olarak bu parametrelerin kombine kullanımının, tek bir parametreye göre daha kesin sonuçlar verdiği düşünülmektedir (205).

Bizim çalışmamızda parametrelerin tek başına prediktif değerlerine bakıldığında en iyi parametre AAD olup, toplam doğruluğu %69.2 iken; HbA1c, İMK, AAD ve yaş parametrelerin lojistik regresyon analizi ile elde edilen kombinasyonu kullanıldığında bu doğruluk %83.1'e ulaşmaktadır.

Bazı prospektif ve kontrollü çalışmaların sonuçlarında ADMA, kardiyovasküler bir risk belirteci olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak yapılan prospektif klinik çalışmalarla ADMA'nin yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği saptanmıştır (131,132).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; ADMA değerlerinin kardiyovasküler olayları değerlendirmede hsCRP'den daha güçlü ve bağımsız belirteç olduğu saptanmıştır (133). Anjiyografik olarak saptanmış koroner arter hastalığı olan 2543 hasta ve koroner arter hastalığı olmayan 695 hasta 5,45 yıl "The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study" çalışmasında izlenmiştir. Total ve kardiyovasküler mortalite öngördürücü değeri açısından ADMA seviyeleri değerlendirilmiştir. Eski ve yeni risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, ADMA seviyesinin koroner arter hastalığı olan bireylerde tüm ve kardiyovasküler mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (134).

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda yapılan CARDIAC çalışmasında; ADMA'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk belirteci olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte alt grup analizlerinde diyabet varlığının ADMA değerlerinde belirgin farklılık yaratmadığı saptanmıştır (135). Miyazaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada 116 sağlıklı bireylerde karotis İMK ve ADMA düzeyleri değerlendirilmiş ve ADMA düzeyinin İMK değerleri ile anlamlı şekilde alakalı olduğu saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada yüksek riskli popülasyon olan dializ alan KBY hastaların ve kontrol sağlıklı bireylerin karotis İMK ve ADMA düzeyleri değerlendirilmiştir. Yüksek riskli popülasyonda, ADMA düzeyinin anlamlı şekilde İMK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (137).

ADMA düzeyinin koroner arter hastalığında yüksek olduğunu belirten çalışmalara karşın, bazı çalışmalarda diabetes mellituslu hastalarda bu değer yüksek olmadığı, hatta normal popülasyon değerlerine göre düşük olabildiği saptanmıştır (209,135).

Bizim çalışmamızda ADMA değerlerinin diabetes mellitus belirteçleri olabilecek HbA1c, AKŞ gibi parametrelerle korelasyonu gösterilememiştir. Her iki gruptaki ADMA ortalamaları Grup-I: 0.74  $\mu\text{mol/L}$  ve Grup-II: 0.67  $\mu\text{mol/L}$  olup sağlıklı normal popülasyon değerlerine göre yüksektir. Gruplar arasında da anlamlı fark yoktur. Bu bulguların Tip II diyabetli hastalarda uzun süreli hipergliseminin ADMA sentezini azaltabilecek veya yıkımını arttırabilecek henüz bilinmeyen metabolik mekanizmalar sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada ADMA değerleri Grup-I için 0.74 µmol/L ve Grup-II için 0.67 µmol/L olarak saptanmıştır. Literatürde normal sağlıklı bireylerde ELISA metodu ile saptanan ADMA değerleri değişken olup 0.4-0.7 µmol/L arasında değişmektedir. Bu çalışmalar arasında en yüksek olgu sayısı (n=500) Schulze ve ark.'nın çalışması olup ortalama ADMA değeri 0.69 µmol/L olarak belirtilmiştir (210). Bizim çalışmamızdaki değerler bu değere yakındır ve gruplar arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Birçok çalışmada koroner arter hastalığı olanlar ve sağlıklı kontrol grupları arasında ADMA düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise koroner arter hastalığı saptanmayan diyabetik bireylerin oluşturduğu grubu kontrol grubu olarak değerlendirmek pek doğru olmayacaktır. Çünkü bu grupta KAH saptanmamış olsa bile DM, HL, HT, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri hastalarımızın birçoğunda mevcuttur. ADMA değerlerinin iki grup arasında anlamlı fark oluşturmaması buna bağlı olabilir.

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde yüksek sCD40L düzeyleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır (155). Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan yeni bir çalışmada ise yüksek sCD40L düzeyleri, yüksek ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüs riskini göstermektedir (156).

Diabetes mellitus hastalarında artmış ateroskleroz ile sCD40L arasında bağlantının moleküler düzeyde ne olduğu halen bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; diabetes mellitus hastalarında yüksek sCD40L seviyesi mononükleer ve endotel hücrelerinde enflamatuar reaksiyonu tetikleyerek vasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Özellikle HbA1c seviyesi ile yüksek sCD40L seviyesi ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak devamlı hipergliseminin artmış sCD40L düzeyine neden olarak, diabetes mellitus hastalarında endotel hücre disfonksiyonuna sebep olduğu invitro çalışmalar ile öne sürülmüştür (159-161).

Bununla birlikte stable koroner arter hastalığına sahip bireylerde ve Tip II diyabetik bireylerde sCD40 ligand değerlerinde normal popülasyona göre yüksek olduğunu gösteren kesin kanıtlar halen elimizde mevcut değildir. Yapılan bazı çalışmalarda Tip II diyabetiklerde sCD40 ligand düzeyi, normal bireylere göre yüksek saptanmıştır. Triglitazone tedavisi sonrası daha önceden yüksek saptanan sCD40 ligand seviyesinde düşüş saptanmıştır (162). Belirgin kardiyovasküler hastalığı olan ve

olmayan Tip II diyabetiklerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada yoğun multifaktöryel koruma uygulanmış ve ardından bu hastalardaki sCD40 ligand değerlerindeki değişim belirlenmiştir. Yoğun bakım sonrası sCD40 değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir (163). Devamlı hiperglisemi sonucunda sCD40 ligandın yükselmesi in-vitro endotel hücre aktivasyonuna ve arter duvarına monosit göçüne neden olur ki bu da diyabette ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (161).

“Dallas Heart Study” çalışmasında multi-etnik bir popülasyondan taranan 2811 bireyde plazma sCD40 ligand seviyeleri ölçülmüş; subklinik ateroskleroz ise koroner arter kalsiyum skorlaması ve magnetik rezonans görüntüleme ile aortik plak ölçümü ile değerlendirilmiş. sCD40 ligand düzeyinin, diabetes mellitusunda dahil olduğu birçok aterosklerotik risk faktörü ve subklinik ateroskleroz varlığı ile ilişkisi saptanmamıştır (211). Bu nedenle popülasyonda subklinik ateroskleroz taramaları için sCD40 ligandın kullanımının faydalı olmayacağı öne sürülmektedir. sCD40 ligandın daha çok trombosit aktivasyonun hakim olduğu akut koroner sendrom veya koroner revaskülarizasyon işlemleri sırasında ileri değerlendirme önerilmiştir (211). FATE çalışmasının bir alt grubu olarak düzenlenmiş başka bir çalışmada bilinen kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan bireylerde sCD40 ligand seviyeleri ile “Framingham Coronary Heart Disease Score” (FCRS) arasında ilişki saptanmamıştır (212). Stable koroner arter hastalığı olan bireylerin anjiyografik kontrol ile 5 yıllık izleminin yapıldığı başka bir çalışmada sCD40 ligand seviyelerinin hastalık progresyonu ile bağlantılı olmadığı saptanmıştır (213).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında sCD40L seviyeleri anlamlı fark göstermemektedir ( $p > 0.05$ ). sCD40L koroner arter hastalığını belirlemede anlamlı bir prediktör olarak saptanmamıştır. Ayrıca sCD40L değerlerinin çalışmadaki diğer parametrelerle de herhangi bir korelasyonu gösterilememiştir. Literatürde de yukarıda belirtildiği üzere sCD40L’in koroner arter hastalığı belirlemedeki rolü üzerinde hem olumlu hem olumsuz çalışmalar mevcuttur.

Yüksek CRP değerinin risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde, kardiyovasküler olay gelişimi yönünden yüksek riskle ilişkili olduğunu gösteren prospektif epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Ancak CRP’nin global risk değerlendirmesine kattığı değer günümüz itibarıyla halen cevaplanamamış bir sorudur.

15.000 kişinin katılımı ile yapılan NHANES taramasında, CRP'nin bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek bağımsız katkı sağlamadığı saptanmıştır (214). 16.000 erişkin bireyin 15 yıl takip edildiği ve CRP'nde içlerinde olduğu 19 adet risk belirtecinin değerlendirildiği ARIC çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (215). CRP'nin rutin erişkin popülasyon taramasında kullanımını önerilmemektedir.

Koroner arter hastalığı olduğu bilinen stable hastalarda hs-CRP değeri  $>3$  mg/L olması ileri dönem kardiyak olayları öngörmeye uygun bir eşik olarak değerlendirilmekte iken bu değer akut koroner sendromlarda  $>10$  mg/L'e yükselmektedir.

Subklinik ateroskleroz değerlendirmesinde CRP'nin yerine yönelik elimizde kesin sonuçlar mevcut değildir. "Dallas Heart Study" çalışmasında artmış koroner arter kalsifikasyon skoru olan kişilerde CRP değerlerinde yükselme eğilimi saptanmasına rağmen; multivariate analiz sonrası bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (211).

Sekonder korunma yönünden bakıldığında ise yapılan çalışmalarda, hs-CRP'nin prognoz belirlemede bağımsız bir belirteç olabileceği ancak sekonder korunma yaklaşımının CRP değerlerine göre değiştirilmemesi gerektiği belirtilmiştir.

Stable koroner arter hastalarında yapılan çalışmaların bazılarında CRP düzeyi ile koroner arter hastalığı şiddeti ile arasında ilişki düşük bulunmuştur (216).

CRP ve diabetes mellitus arasındaki ilişki yönünden yapılmış birçok çalışmada, diyabetik hastalarda CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Hatta glukoz intoleransı olan kişilerde normoglisemik hastalara göre CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Preobez veya obez hastalarda yapılan çalışmalarda artan adipoz doku ve ardından gelişen sitokin artışı nedeni ile enflamasyon artışı gösterilmiş ve bu hasta grubunda hs-CRP yüksek bulunmuştur (141). CRP Tip II diyabet hastalarında koroner arter hastalığı kaynaklı ölümlerin öngördürücüsü olarak saptanmıştır (142). Sterja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip II diyabet hastalarında CRP ve fibrinojen ile sıkı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu enflamatuvar belirteçlerin hastalığın değişik parçalarının göstergesi olduğu gösterilmiştir. Komplike Tip II diyabetiklerde fibrinojen ile ilişki saptanırken, CRP ile bu ilişki saptanamamıştır (143). Başka bir

çalışmada fibrinojen ve hs-CRP'nin makroanjiopati belirteçlerinden olan intima media kalınlığı ile korele olmadığı saptanmıştır (144).

Tip II diyabet hastalarında hs-CRP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; Tip II diyabetiklerde normal sağlıklı bireylere göre hs-CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle HbA1c >%7 olan hasta grubunda hs-CRP değerleri, HbA1c <%7 olan hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. hs-CRP Tip II diyabet oluşumu ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (145). Koroner arter hastalığı olan ve olmayan Tip II diyabet hastalarında yapılan bir çalışma sonucunda CRP değerleri koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur (146).

Bizim çalışmamızda hs-CRP ortalama değerleri Grup-I için 5.45 mg/L, Grup-II için 6.13 mg/L saptanmıştır. Her iki grupta koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılan Tip II diyabetik hastalardan oluşmakta olup, hs-CRP ortalama değerleri normal sağlıklı bireylerdeki değer üstündedir. Ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). hs-CRP değerleri ile diğer parametreler arasında negatif yada pozitif korelasyon saptanmamıştır.

## 7- SONUÇ

Bu çalışmada, Tip II diabetes mellitus hastalarında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan ve saptanmayanları belirlemek için endotel disfonksiyonu, karotis intima media kalınlığı başta olmak üzere çeşitli parametrelerin öngördürücülükleri değerlendirilmiştir.. Akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin; HbA1c ve yaş parametrelerinin de katkısı ile Tip II diyabet mellitus hastalarında ciddi koroner arter hastalığı varlığının belirlenmesinde öngördürücü değeri olduğu sonucuna varılmıştır. Bu parametreler ile Tip II diyabetik hastalarda belirgin koroner arter hastalığı riskinin hesaplanması, koroner anjiyografi öncesi yararlı olabilir. Bu bulguların doğrulanması için bağımsız hasta grupları içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8- ÖZET

Tip II diabetes mellitus hastalarında endotel disfonksiyonunun ve karotis intima media kalınlığının koroner arter hastalığı için öngörücü yeri var mıdır?

Amaç: Günümüzde Tip II diabetes mellitus koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı Tip II diabet hastalarında normal koroner arterler saptanmaktadır. Bu kesitsel çalışma, karotis intima media kalınlık (İMK) ölçümünün ve brakial arterde akım aracılı dilatasyon (AAD) ile değerlendirilen endotel disfonksiyonun, Tip II diabetes mellitus hastalarında koroner arter hastalığını öngörebilmedeki yerini değerlendirmek üzere planlanmıştır.

Metod: Koroner arter hastalığı şüphesi nedeni ile koroner anjiyografi uygulanmış altmışbeş Tip II diabetes mellitus hastası (38 erkek, ortalama yaş: 56) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma hastaları normal koroner arterler saptanan Grup-I ve ciddi koroner arter hastalığı saptanan Grup-II'den oluşan iki gruba ayrılmıştır. Ana karotid arterlerin intima media kalınlık ölçümü ve brakial arterdeki akım aracılı dilatasyon ölçümü, B-Mode ultrason cihazı ile yapılmıştır. Lipid profili, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, yüksek duyarlı C reaktif protein (hs-CRP), soluble CD40 ligand (sCD40L) gibi ateroskleroz gelişiminde rol oynayabilecek diğer biyokimyasal ve enflamatuvar belirteçler tüm hastalarda ölçülmüştür. Endotel disfonksiyonun kandaki belirteçlerinden olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) tüm hastalarda ölçülmüştür. Bu parametrelerin koroner arter hastalığını öngörmedeki gücü, ikili lojistik regresyon analizi değerlendirilmiştir.

Bulgular: HbA1c ve karotis İMK Group-II'de belirgin yüksek saptanmıştır (Grup-I'deki ortalama HbA1c: %7.02 ve Grup-II'deki ortalama HbA1c: %8.63,  $p=0.001$  –Grup-I'deki ortalama karotis İMK: 0.85 mm. ve Grup-II'deki ortalama karotis İMK: 1.03 mm.,  $p=0.003$ ). Grup-II'deki AAD değeri belirgin olarak düşük saptanmıştır (Grup-I'deki ortalama AAD: %9 ve Grup-II'deki ortalama AAD %4.93,  $p=0.001$ ). hs-CRP, sCD40L ve ADMA değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). İkili lojistik regresyon analizinde, dört bağımsız parametrenin ciddi koroner arter hastalığını öngördüğü saptanmıştır; yaş (Olasılık Oranı (OO) = 1.14, %95 Güvenilirlik Aralığı (GA): 1-1.29,  $p= 0.046$ ), HbA1c (OO=2.08, %95 GA: 1.31-3.31,  $p= 0.002$ ), AAD (OO= 0.81, %95 GA: 0.69-0.97,  $p=$

0.019) ve karotis İMK (OO=75.87, %95 GA: 2.20-2613.72, p= 0.017). Tip II diyabetiklerde koroner arter hastalığını öngörmek için kullanılan lojistik regresyon analizinden elde edilen denklemin sensitivitesi %85.7, spesifitesi %80, toplam doğruluk oranı %83.1 olarak saptanmıştır. ROC eğrisinin altında kalan alan AAD için 0.26 (%95 GA: 0.14-0.38, p=0.001) (en iyi sınır değeri: %6.88) ve İMK için 0.74 (%95 GA: 0.61-0.87, p=0.001) (en iyi sınır değeri: 0.88 mm) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda AAD ve karotis İMK ölçümlerinin, HbA1c ve yaşın katılımı ile Tip II diabetes mellitus hastalarında, ciddi koroner arter hastalığı varlığını saptamada belirgin prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Günlük klinik uygulamada, koroner anjiyografi öncesinde Tip II diyabet hastalarında ciddi koroner arter hastalığı riskini değerlendirmek için bu parametreler kullanılabilir. Bu bilgiyi desteklemek adına bağımsız hasta örneklerini içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## **9- SUMMARY**

Is evaluation of endothelial dysfunction and carotid intima media thickness valuable for predicting coronary heart disease in patients with type II diabetes mellitus?

Purpose: Coronary heart disease (CHD) is frequently encountered in diabetic patients; however some of the diabetic patients have normal coronary arteries. This cross-sectional study was designed to investigate the role of endothelial dysfunction, assessed by flow mediated dilation (FMD) and carotid intima media thickness (IMT), for the prediction of coronary heart disease in patients with type II diabetes mellitus.

Methods: Sixty five patients with type II diabetes mellitus (38 male, mean age: 56 years), who underwent coronary angiography due to the clinically suspected CHD were enrolled to this study. Study population was consisted of two groups; one of them had normal coronary arteries (Group-I) and the other group had significant CHD (Group-II). B-Mode ultrasonography was used to assess both IMT of common carotid artery and FMD at brachial artery. Other confounding biochemical and inflammatory markers that may play a role of atherosclerosis, including lipid profiles, fasting and postprandial glucose levels, HbA1c as well as high sensitivity C- reactive protein and



soluble CD40 ligand, were measured in all patients. Additionally asymmetric dimethylarginine (ADMA) reflecting the endothelial function was also determined. Binary logistic regression analysis was conducted in order to determine the impact of these parameters on predicting coronary heart disease.

Results: HbA1c and carotid IMT were significantly higher in Group-II (Mean HbA1c: 7.02% in Group-I and 8.63% in Group-II,  $p=0.001$  – Mean Carotid IMT: 0.85 mm. in Group-I and 1.03 mm. in Group-II,  $p=0.003$ ). FMD was significantly lower in Group-II (Mean FMD: 9% in Group-I and 4.93% in Group-II,  $p=0.001$ ). High sensitivity C- reactive protein, soluble CD40 ligand and ADMA values did not show any significant difference between two groups ( $p>0.05$ ). In the binary logistic regression analysis, four independent variables were found to predict significant CHD; age (OR= 1.14, 95% CI: 1-1.29,  $p= 0.046$ ), HbA1c (OR=2.08, 95% CI: 1.31-3.31,  $p= 0.002$ ), FMD (OR= 0.81, 95% CI: 0.69-0.97,  $p= 0.019$ ) and carotid IMT OR=75.87, 95% CI: 2.20-2613.72,  $p= 0.017$ ). The equation derived from the logistic regression analysis for predicting the probability of CHD in patients with type II diabetes mellitus had a sensitivity of 85.7%, and a specificity of 80% with an overall accuracy of 83.1%. The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve was 0.26 (95% CI: 0.14-0.38,  $p=0.001$ ) for FMD (best cut-off: 6.88%) and 0.74 (95% CI: 0.61-0.87,  $p=0.001$ ) for IMT (best cut-off: 0.88 mm).

Conclusion: We suggested that flow mediated dilation and carotid intima media thickness with contribution of HbA1c, and age were found to have significant predictive value for coronary heart disease in patients with type II diabetes. We can use these parameters in clinical practice before coronary angiography in order to estimate the risk of significant CHD in diabetic patients. Further investigations on independent patient samples are needed to confirm these findings.

## 10- KAYNAKLAR

1. Kris- Etherton PM: AHA Science Advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation* 100:1253- 1258, 1999
2. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, et al: Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: The health, aging and body composition study. *J Clin Epidemiol* 54: 869- 876, 2001.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287: 2570- 2581, 2002.
4. Hu FB, Stampfer MJ. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7): 1129- 34.
5. Suzan D.J.M.K: Ale A: Maarten S. L et al. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997: 28:665-671.
6. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105:546-549
7. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell Cardiology* 1999,31:23-37
8. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J Cardiology*.2002;90(suppl):40L-48L.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Eng J Med*. 1999;340:115-126.
10. Libby P Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771.
11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135- 1143.
12. Blake GJ, Ridker PM, Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771.

13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Association. *Circulation*.2003;107:499-511.
14. Wolinsky, H. A proposal linking clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis. *Circ Res* 1980; 47:301.
15. Gross, PL, Aird, WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:463.
16. Sowinski KM. American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting. California—November 5-8 2000
17. Aird, WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1392.
18. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524- 6
19. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001; 8:197-206
20. Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factor for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:883-43
21. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am Coll Cardiol*. 1999;34:631-638
22. Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium derived relaxing factor. *Exp Physiol* 1994; 79:873-913
23. Kooler A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease : role of endothelium. *Endothelium* 1996; 4:247-272
24. Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74

25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288 :373-6
26. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995; 34:187-206
27. Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705- 711
28. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al. Role of the enzyme calmodulinebinding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705-711
29. Bolotina BM, Najibi S, Palacino JJ et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368:850-3 42
30. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arterioler tone in man. *Lancet* 1989; 2:997-1000
31. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:1747-55
32. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100:2153-57
33. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 99:41-6
34. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension* 1999; 34:539-45
35. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S et al. Vascular extracellular superokside dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium dependent vasodilation. *Circulation* 2000; 101:2264-70

36. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:2222-29
37. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H. et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem.* 2002;383:547-552.
38. Steinberg D, Witztum JL Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation.* 2002;105:2107-2111.
39. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
40. Arnold WP. Mittal CK. Katsuki S. et al. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995: 270:14705-711
41. Coleman RA. Smith WL. Nammiya S. International union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994; 46:205-29
42. Dutry SJ, Tran BT. New G et al. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol* 1998: 274:H1174-83
43. Husain S. Andrewa NP, Mulcahy D. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Cumulation* 1998; 97:716-20
44. Duffy SJ. Castle SF. Haiper RW et al. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999: 100:1951-57
45. Honing ML. Sinits P, Morrison PJ et al. Bradykinin induced vasodilation of human forearm resistance vessels is primarily mediated by endothelium dependent hyperpolarization. *Hypertension* 2000: 35:1314-18
46. Hornig B. Koliler C. Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-18

47. Anderson TJ, Elstein E, Haber H et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:60-66
48. Myauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:391-415
49. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995; 333:356-63
50. Luscher TF, Barton M. Endothelial and endothelin receptor antagonists. *Circulation* 2000; 102:2434
51. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthr and Rheum* 2003; 48:1190-99 55 58
52. Khirbanda EX, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Disease* 2001; 12:485-91
53. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Kolettis TM et al. Acute endothelin-A receptor antagonism prevents normal reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty. *Circulation* 2000; 102:1937-43
54. McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctions of cytokines. *J Am Coll Sura* 1995; 180:621-37
55. Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999; 84:484-88
56. Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA et al. Endothelium dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1993; 92:2867-71
57. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18(supplE): 19- 29 63
58. Lefer AM, Lefter DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on The microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743-751

59. Pothula A, Serebmany VL, Gurbel PA et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10
60. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfield T et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998; 98:1164-71
61. Lefei DJ, Jones SP, Girod WG et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 275:H1943-50
62. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2149,2153
63. De Lemos JA, Hannekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:423-26
64. Michelson AD, Benoit SD, Furnian MI et al. Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996; 270:H1640-4S
65. Diodati JG, Dakak X, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24
66. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-32
67. Saeripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:107-11
68. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Exit J Pharmacol* 2000; 402:1-10
69. Stein CM, Brown N, Vaughan DE et al. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:117-22

70. Brown NJ, Gainer JV, Murphey LJ et al. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release from human forearm vasculature through  $\beta(2)$  receptor dependent. NO synthase independent and cyclooxygenase independent pathway. *Circulation* 2000; 102 2190-96
71. Thogersen AM, Jansson JH, Bonian K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241-7
72. Behrendt D, Ganz P. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):40L– 48L
73. Calles- Escandon J., Cipolla M. Diabetes and Endothelial dysfunction: A clinical Perspective. *Endocrine Rev* 22(1): 36- 42/ 2001
74. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115–126
75. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80:11-I–16-I.
76. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993; 362:801-9
77. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986; 315:1046-51
78. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984-92
79. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5
80. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:71B–74B.



81. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al . Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1235–1241.
82. Takase B, Uehata A, Akima T et al . Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:1535–153
83. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. Noninvasive determination of endothelium- mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J.* 1999 Oct; 138: 731- 9.
84. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart.* 1998 Oct; 80(4): 349- 54.
85. Patel AR, Kuvin JT, Sliney KA, Rand WM, Pandian NG, Karas RH. Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in women. *Clin Cardiol.* 2005 Sep; 28(9): 433- 6.
86. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–844.
87. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000;47:426–435.
88. Piero O. Bonetti et al; *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
89. Cosentino F, Luscher TF 1998 Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 32[Suppl 3]:S54-S61
90. Bayraktar M. Kardiyovasküler risk faktörü olarak hiperglisemi 26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi
91. Al Suwaidi, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948- 954

92. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Apr 25; 101(16): 1899- 906.
93. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Nov 27; 104(22): 2673- 8.
94. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med*. 1999; 107:479–487.
95. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs*. 2002;62:265–284.
96. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88:2149–2155.
97. Vita JA, Keaney JF. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1867– 1869
98. Doshi SN, McDowell IFW, Moat S et al . Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1196– 1202.
99. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454– 460.
100. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *Engl J Med*. 1995; 333: 1301–1307.
101. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615–1622.

102. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
103. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
104. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.
105. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2002;20:439–446.
106. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation*. 1996;94: 258–265.
107. Prasad A, Narayanan S, Husain S, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation*. 2000;102:35–41.
108. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE, et al. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:327
109. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, Husain M, Quyyumi AA. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:507–514.
110. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA. N-Acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:117–123.
111. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, Keaney JF, Vita JA. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel

- endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H528–H534.
112. Visioli F. Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal?  $\alpha$ -tocopherol and endothelial dysfunction *Cardiovasc Res.* 2001;51:198–201.
  113. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-9
  114. Subodh Verma ve ark. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108:2054-2059
  115. Michel E. Ve ark The clinical impact of endothelial dysfunction. *Am. Coll. Cardiol.* 2003 42:1149-1160
  116. Laine H, Raitakari OT, Niinikosky H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-153
  117. Czernin J, Bernard J, Sun KT, et al. Effect of short term cardiovascular conditioning and low fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 92:197-204
  118. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304
  119. Corretti et al. Guidelines for Measuring FMD *JACC Vol. 39. No. 2.* 2002 January 16. 2002:257-65
  120. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663-71.
  121. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al. Flow- induced dilation of human coronary arterioles: important role of  $Ca^{2+}$ - activated  $K^{+}$  channels. *Circulation* 2001;103:1992-8.
  122. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a  $K^{+}$  current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168-70.
  123. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37- 44.

124. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
125. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288-93.
126. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984-91.
127. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt- dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601- 5.
128. Bots M.L. Assessment of flow- mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(4):363- 8.
129. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):31E-34E
130. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD *Am Heart J* 2003;145:943-51 Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning *Am Heart J* 2003; 145 (6): 943- 51
131. Cooke John P. ADMA: its role in vascular disease *Vascular Medicine* 2005; 10: S11-17
132. Rainer H Böger ADMA and cardiovascular diseases *Vascular Medicine* 2005; 10: S19-25
133. Anderson JL, Carlquist JF Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: Markers for diabetes and cardiovascular risk? *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):67-73
134. Meinitzer A, Seelhorst U. Asymmetrical Dimethylarginine Independently Predicts Total and Cardiovascular Mortality in Individuals with Angiographic Coronary Artery Disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) *Clin Chem.* 2006 Dec 21.

135. Schulze et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study *Am Heart J* 2006;152:493.e1-493.e8.
136. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99: 1141-46
137. Zoccali C, Benedetto FA, Maaş R et al. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA), C-reactive protein, and carotid intima media-thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-96.
138. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
139. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-197
140. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004 Jul;44(1):6-11
141. Mankowska A, Pollak J: Association Of C-Reactive Protein And Other Markers Of Inflammation With Risk Of Complications In Diabetic Subjects *eJICC* 2006; 17 (1) Paper 4.
142. Soinio M., Marniemi J., Laakso M. et al : High-Sensitivity C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A 7-year follow-up study. *Diabetes Care* (2006); 29(2), 329-333
143. Streja D., Cressey P., Rabkin S.W.: Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Complications* (2003);17,120-127 .
144. Takebayashi K., Suetsugu M., Matsutomo R. et al : Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and plasma fibrinogen with individual complications in patients with type 2 diabetes. *South Med J.* (2006);99(1), 23-27
145. Li CZ, Xue YM, Gao F, Wang M Determination of serum highly sensitive C-reactive protein in patients with type 2 diabetes *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004 Jul;24(7):791-3

146. O.A. Mojiminiyi, N. Abdellla Association of C-reactive protein with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus . *Diabetes Research and Clinical Practice* 58 (2002) 37- 44
147. Schöenack U, Libby P;CD40 signaling and plaque instability:*Circ Res* 2001;89:1092-1103
148. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al,CD40L on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells *Nature* 391,591-94
149. Bruemmerm D, Riggers U, Holzmeister J, et al: Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 2001, 87:21-27.
150. Schönbeck U Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:4-43.
151. Kiener PA Moran-Davis p, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gP39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol.* 1995; 155:4917-4925.
152. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutharyl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation.* 2002;106:2888-2899
153. Lutgens E, Daemen JAP CD40-CD40L Interactions in Atherosclerosis;*Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27-32
154. Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY, et al.: 1997a. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. Induction of collagenase,stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 96:396-399.
155. Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001;104:2266-2268.
156. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104-1111.

157. Schönbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits svolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*.2000;97:7458-7463.
158. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40 antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Jun 20;97(13):7464-7469.
159. Henn V, Slupsky JR, CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998 Feb 5; 391: 591- 4.
160. Mach F, Schonbeck U, Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 4; 94(5): 1931- 6.
161. Cipollone F. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diyabetologia*. 2005 Jun; 48(6): 1216- 24.)
162. Varo N, Vicent D Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2664-9.
163. Lim HS, Blann AD Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2524-8.
164. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004 Feb; 9(1): 46- 54.
165. Wagenknecht LE. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998 Nov; 21(11): 1812- 8.
166. Depairon M. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000 Jun; 93(6): 721- 6.



167. Ridker PM, Hennekens CH. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23; 342(12): 836- 43.
168. Kang ES, Kim HJ. Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Dec; 66 Suppl 1: S115- 20.
169. Furberg CD, Byington RP. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med.* 1994; 236:575-580).
170. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
171. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.90, 91).
172. Campuzano R, Moya JL, et al. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:546-554
173. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
174. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
175. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:II56-65.
176. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891.

177. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999; 100:838-842.
178. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adult The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
179. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.
180. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
181. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
182. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:II56-65.)
183. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
184. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
185. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
186. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.
187. Ziegler D., Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder *Curr Mol Med*. 2005 May;5(3):309-22.

188. Khaw KT; Wareham N Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk *Ann Intern Med* 2004 Sep 21;141(6):413-20.
189. Kuusisto J; Mykkanen L NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects *Diabetes* 1994 Aug;43(8):960-7
190. Selvin E; Marinopoulos S. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus *Ann Intern Med* 2004 Sep 21;141(6):421-31
191. Selvin E; Coresh J. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study *Arch Intern Med* 2005 Sep 12;165(16):1910-6.
192. Ravipati G; Aronow WS Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus *Am J Cardiol.* 2006 Apr 1;97(7):968-9.
193. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
194. Booth GL Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006 Jul 1;368(9529):29-36.
195. Scognamiglio R; Negut C Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):65-71.
196. Liu L. Effect of plasma glucose on the vascular endothelial function and analysis of relevant factors *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006 Dec;31(6):830-3.
197. Simon A, Garipey J, Chironi G, et al. Intima-media thick-ness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascu-lar risk. *J Hypertens* 2002; 20:159-169
198. Markus Juonala, MD. Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults The Cardiovascular Risk in Young Finns Study *Circulation.* 2004; 110:2918-2923.

199. Campuzano R, Moya JL, Garcia-Lledo A, et al. [Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:546-554
200. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
201. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
202. Fathi R, Haluska B, Isbel N, et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616- 623.
203. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129:111-118.
204. Neunteufl T. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:207-210.
205. Moens An L. Flow Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest* 2005; 127:2254- 2263.
206. Welsch MA, Ailen JD, Geaghan JP. Stability and reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:960-965.
207. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2795-2800
208. Kohayashi K, Akishita M, Yu W, et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173:13-18

209. Hannu Pâivâ, Terho Lehtimâki Plasma Concentrations of Asymmetric-Dimethyl-Arginine in Type 2 Diabetes Associate With Glycemic Control and Glomerular Filtration Rate But Not With Risk Factors of Vasculopathy Metabolism, 2003; 52, 3:303-307
210. F. Schulze et al. Eur. J. Clin. Invest. 2005;35:622.
211. James A. De Lemos Associations Between Soluble CD40 Ligand, Atherosclerosis Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis Results from the Dallas Heart Study Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2192-2196.
212. Subodh V. The relationship between soluble CD40 ligand levels and Framingham coronary heart disease risk score in healthy volunteers. Atherosclerosis 182 (2005) 361- 365.
213. Liang KW Can J Cardiol. 2006 Jun;22(8):691-6. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand.
214. Miller M; Zhan M. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2005 Oct 10;165(18):2063-8.
215. Folsom AR; Chambless LE. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1368-73.
216. Zebrack JS; Muhlestein JB. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina J Am Coll Cardiol 2002 Feb 20;39(4):632-7.

## EK- I

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

#### **Çalışmanın Adı:**

Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Endotel Disfonksiyonu ve Karotis İntima Media Kalınlığının Koroner Arter Hastalığı İçin Öngördürücü Yeri Var Mıdır?

#### **Araştırmanın Amacı:**

Günümüzde tip- II şeker hastalığı (tip-II diabetes mellitus) kalp damar hastalığı (koroner arter hastalığı) eş değeri olarak görölmektedir. Şeker hastalarının bir bölümünde kalp damar hastalığı saptanırken; bir kısmında da normal kalp damarları ile karşılaşılmaktadır. Bu çalışmada, bu farklılığın nereden ileri geldiğini anlamak ve normal kalp damarlarına sahip tip-II şeker hastalarında genel damar sertleşme sürecini belirlemek adına, damar genişleme kapasitesi yüzeysel renkli ultrasonografi ile incelenecektir. Genel damar sertleşme sürecinin belirlenmesinde kullanılmak üzere; damar genişleme kapasitesini gösterebilen asimetrik dimetilarjinin(ADMA) ve damar sertleşme sürecini gösterebilen çözünebilir CD40 ligand (sCD40L) ve yüksek duyarlı C- reaktif protein isimli birtakım maddelerin kandaki değerlerinin belirlenmesi için hastalardan alınan kan örnekleri incelenecektir.

#### **İzlenecek İşlemler ve Çalışma Süresinde Gönüllüden Beklenenler :**

Çalışmaya katılan gönüllü belirlenen tarihte sabah saat 08:00-10:00 saatleri arasında Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Poliklinik birimine gelecektir. Kalp ve şeker hastalarının rutin poliklinik kontrolünde gerekli kan incelemeleri için istek yapılacaktır. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiografi laboratuvarına alınacak hastalara kol ve boyun bölgesindeki damarlara yüzeysel olarak ultrasonografik inceleme uygulanacaktır. Tetkik öncesi en az 8-12 saatlik açlık gerekmektedir. Hasta sırt üstü yatırılacaktır. Hastanın sağ kolundaki damardan alınacak temel yüzeysel ultrasonografik görüntülerin ardından; kan basıncı ölçüm cihazı ile kol etrafında manşon vasıtası ile 5 dakika süre ile basınç oluşturulacak ve ardından basınç oluşturulmak üzere şişirilen manşon söndürülecek; sonra yeniden görüntü kaydı alınacaktır. 10 dakikalık dinlenme süresi sonrasında hastaya damar genişlemesini sağlayan tek doz dil altı nitrogliserin adlı ilaç

uygulanacaktır. Üç dakikalık süre sonrasında hastanın yüzeysel ultrasonografik kayıtları yeniden alınarak damar genişleme kapasitesi ölçüm değerlendirilmesi yapılacak ve ultrasonografik tetkik sonlandırılacaktır. Genel damar sertleşme sürecinin belirlenmesinde kullanılan yukarıda belirtilen birtakım maddelerin kandaki değerlerinin saptanması için hastalardan 15 c.c. kan alınacaktır.

**Gönüllünün Araştırmaya Katılacağı Süre:**

Hastaların tetkikleri yapıldığı süre boyunca hastanede bulunmaları gerekmektedir. Öngörülen süre en fazla iki saattir.

**Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlıklar ve riskler:**

Çalışmada yüzeysel ultrasonografi ile değerlendirilecek olan damar genişlemesi ölçümü sırasında damar genişlemesini sağlamak amacı ile dil altı nitrogliserin adlı ilaç kullanılacaktır. Bu ilaç kullanımı sonrası hastada baş ağrısı, kan basıncında düşme, baş dönmesi yapabilmektedir. Ancak bu yan etki hayatı tehdit edici veya ilaç kullanımı kısıtlayıcı nitelikte değildir. Uygulanacak olan ultrasonografik tetkikte ses dalgaları kullanılmaktadır. Tetkik esnasında radyasyon içeren (kanseri riskini arttıran) bir teknik uygulanmamaktadır. İstenilecek kan tetkikleri için kan alımı uygulaması esnasında işleme bağlı kızarıklık, cilt altına kanama, kan alınan damarın tıkanarak iltihaplanması gelişebilecek yan etkilerdendir. Bu yan etkiler nadirdir; kolaylıkla tedavi edilebilmektedir ve genellikle ciddi ve hayatı tehdit edici ya da hastada kalıcı rahatsızlık oluşturan sonuçlara sebep olmamaktadır. Alınacak kan miktarı çok az olması nedeni ile hastada herhangi bir kan bozukluğu yaratacak düzeyde değildir.

**Çalışmadaki Gönüllülerin Sayısı:**

Çalışmaya yaklaşık 100 hasta alınması planlanmaktadır. Bu hastaların yarısını normal kalp damarları saptanmış olanlar (Grup I:50 hasta); diğer yarısını da kalp damar hastalığı saptanmış olanlar (Grup II:50 hasta) oluşturacak şekilde hasta grupları meydana getirilecektir. Hastalar bu süreç içerisinde asıl hastalıkları için uygulanması gereken tedavilerine devam edeceklerdir.

**Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:**

Bu çalışma ile elde edilecek sonuçlar sayesinde, şeker hastası olması nedeni ile potansiyel kalp hastası olarak kabul edilen hastaların damar duvar işlevlerine göre taşıdığı kalp damar hastalığı riski girişimsel işlem olmadan değerlendirilmeye

çalışılacaktır. Bu şekilde belirlenecek risk seviyelerine göre, hastalara uygulanacak kalp damar hastalığı tedavi yaklaşımının agresiflik derecesi öngörülme çalışılacaktır.

**Sorularınız ve Karşılaşabileceğiniz Yan Etkiler için Ulaşılabilir Kişiler:**

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda

Dr. Zehra İlke Akyıldız

Prof. Dr. Sema Güneri

tarafından yürütülmektedir. Çalışma süresince hastanın çalışmaya ait işlemlere bağlı olduğunu düşündüğü tüm istenmeyen durumlarda ulaşabileceği telefon numaraları şunlardır:

Dr. Zehra İlke Akyıldız telefon numarası: 0- 505- 5251835

0- 532- 6085087

Hasta çalışmaya ait işlemlere bağlı olduğunu düşündüğü tüm istenmeyen durumlarda doktoruna yukarıda belirtilen telefonlardan ulaşabilir ve gerekli tıbbi yardımı alabilir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları hastaya veya güvencesi altında bulunduğu resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışma ile ilgili işlem ve sonuçlarının tüm ayrıntılarının bu sayfalarda yazılı olarak yer almasının güçlüğü nedeniyle hasta aklına takılan konular hakkında serbestçe soru sorabilecek ve tatminkar cevap verilecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Hastanın bu çalışmaya katılması veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılması daha sonraki tıbbi bakımını etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığı süre içerisindeki hasta kayıtları yanı sıra ilişkili sağlık kayıtları kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte hasta kayıtları kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hastaların hassas olabilecekleri kişisel bilgileri yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında hasta ismi kullanılmayacak ve veriler izlenerek hastaya ulaşılamayacaktır.



**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

Hastanın;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

Adres:

Telefon numarası:

İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

Adres:

Telefon numarası:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş  
Görevlisinin;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmayı ve Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı:

Soyadı:

Telefon numarası:

Tarih:

İmza:

## EK- II

### KISALTMALAR

- AAD:** Akım Aracılı Dilatasyon  
**ACE :** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim  
**ACEi:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri  
**ADMA:** Asimetrik Dimetilarjinin  
**AKA:** Ana Karotid Arterler  
**BH4:** Tetrahidrobiopterin  
**c-GMP:** Siklik 3'5' Guanozin Monofosfat  
**DAG:** Diaçilgliserol  
**EDCF:** Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör  
**EDHF:** Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör  
**EDRF :**Endotel Kaynaklı Gevsetici Faktör  
**eNOS:** Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz Enzimi  
**ET:** Endotelinler  
**GMP:** Guanosin Monofosfat  
**GTP:** Guanosin trifosfat  
**hs-CRP:** Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein  
**ICAM-I:** İntersellüler adezyon molekülü-I  
**İMK:** İntima Media Kalınlığı  
**KAH:**Koroner Arter Hastalığı  
**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık  
**LDL:** Düşük ağırlıklı lipoprotein  
**L-NMMA:** NG-monometil-L-arjinin  
**MACE:** Majör Kardiyak Olay  
**MI:** Miyokard Enfarktüsü  
**NO:** Nitrik Oksit  
**PAH:** Periferik Arter Hastalığı  
**PAI-I:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I  
**PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**PGI<sub>2</sub>**: Prostatiklin

**PKC**: Protein Kinaz-C

**ROC**: Receiver-Operator Characteristics

**sCD40L**: Soluble CD40 Ligand

**tPA**: Doku tipi plazminojen aktivatörü

**TXA<sub>2</sub>**: Tromboksan A<sub>2</sub>

**VCAM-I**: Vasküler hücre adezyon molekülü-I

**vWf**: vonWillebrand faktörü