

T 1776



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE
İDRAR 8-İSOPROSTAN F₂α DÜZEYLERİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞININ İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. R. Emre ALTEKİN

Tez Danışmanı : Doç.Dr. İbrahim DEMİR

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir"

Antalya, 2005

TEŐEKKÜR

Öncelikle uzmanlık tez çalışmamın hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Doç.Dr. İbrahim Demir'e ve onun nezdinde kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma, tez çalışmamda yardımcı olan asistan arkadaşlarıma ve kardiyoloji bölümü personellerine teőekkür ederim.

Tez çalışmamın biyokimyasal testlerini gerçekleştiren Arő. Gör. Dr. Ferhat Akit'e ve Arő Gör. Evrim Dursun'a, çalışmamın istatistiksel değerlendirmelerinde yardımcı olan Arő. Gör. Dr. Cenker Eken'e teőekkür ederim

Dr. R. Emre ALTEKİN
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iv
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ	1 - 2
2. GENEL BİLGİLER	3 - 27
2.1. Aterosklerozun Tanımı	3
2.1.1. Ateroskleroza neden olan risk faktörleri	3
2.1.2. Aterosklerozun patofizyolojisi	6
2.1.3. Ateroskleroz ve oksidatif stres	10
2.1.4. Oksidatif stres ve vasküler hasar	12
2.1.5. Aterosklerotik risk faktörleri ve oksidatif stres	16
2.2. 8-IsoProstan F ₂ α (8-IsoPGF ₂ α)	17
2.2.1. Aterosklerotik risk faktörleri ve 8-IsoPGF ₂ α	21
2.3. Aterosklerotik Yükü Belirleyen İnvaziv Olmayan Testler ve Karotis İntima Media Kalınlığı	25
2.3.1. Karotis intima media kalınlığı	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28 - 31
3.1. Hasta Grupları	28
3.2. Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri	29
3.2.1. Laboratuvar yöntemleri	29
3.2.2. Görüntüleme yöntemleri	30
3.2.3. İstatistiksel yöntemler	31
4. BULGULAR	32 - 39
5. TARTIŞMA	40 - 47
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
ÖZET	49
KAYNAKLAR	50 - 58

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

5-İsoPGF ₂ α	Beş - isoprostan F iki alfa
8-İsoPGE ₂	Sekiz - isoprostan E iki
8-İsoPGF ₂ α	Sekiz - İsooprostan F iki alfa
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ace inhb	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
Ang 2	Anjiotensin iki
apo (A)	Apoprotein A
apo (B)	Apoprotein B
apo (E)	Apoprotein E
ark.	Arkadaşları
AT 1	Anjiyotensin iki tip bir reseptör
BH ₄	Tetrahidrobiopiteridin
CH ₂	Metil
Cl ⁻	Klor
COX	Siklooksijenaz
Cu ⁺²	Bakır
e ⁻	Elektron
ECE	Endotelin dönüştürücü enzim
EGRF	Endotelyal büyüme faktörü reseptörü
ET-1	Endotelin bir
FDGF	Fibroblast kökenli büyüme faktörü
Fe ⁺²	Demir
GDP	Guanidin difosfat
GTP	Guanidin trifosfat
H	Hidrojen
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
h - CRP	Yüksek sensitif C reaktif protein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HETE	Hidroeikazotetraeonic asit

HOCL	Hipoklorik asit
ICAM – 1	İntercellular adhesion moleculu - 1
IL – 1	İnterlökin – 1
IL - 1 β	İnterlökin- 1 beta
IL- 6	İnterlökin altı
İPR	Spesifik isoprostan reseptörü
KAH (+)	Koroner arter hastalığı mevcut
KAH (-)	Koroner arter hastalığı yok
KIMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
Lp (a)	Lipoprotein a
LOO \cdot	Peroksil radikali
LOOH	Lipid hidroperoksit
Mak İMK	Maksimum intima media kalınlığı
MDA	Malonilaldehid
mg / dl	Miligram bölü desilitre
MKP – 1	Monosit kemotaktik protein – 1
MKSF – 1	Monosit koloni stimüle edici faktör – 1
Mikromol / lt	Mikromol bölü litre
mmol	Milimol
mm	Milimetre
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NAD(P)H	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	Nitrik oksid
NOS	Nitrik oksit sentetaz
O ₂	Oksijen
O ₂ \cdot^-	Süperoksid anyon radikali
OH \cdot	Hidroksil radikali
ONOO \cdot	Peroksinitrit
Ort İMK	Ortalama intima media kalınlığı
PDGF	Platelet kökenli büyüme faktörü
PG	Prostoglandin

PGH ₂	Prostanoid
PGI ₂	Prostosiklin
PI - 3K	Fosfotidilinositol uç kinaz
PIP ₃	Fosfotidilinositol üç, dört, beş trifosfat
PLC	Fosfolipaz
PKC	Protein kinaz C
Pmol	pikomol
PON	Paraoksanaz
SOD	Süperoksid dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikali
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TP	Prostanoid / Tromboksan reseptörü
TÜM HST	Çalışmaya alınan tüm hastalar
TxA ₂	Tromboksan A ₂
TxB ₂	Tromboksan B iki
XO	Ksantin oksidaz
VCAM - 1	Vascular cell adhesion molecule-1
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu	12
Şekil 2.2.	SOR (Serbest Oksijen Radikali) Ürünlerinin Vasküler Hasarlanma Üzerine Etkisi	15
Şekil 2.3.	Ang 2 ile NADPH Oksidaz İlişkisi	15
Şekil 2.4.	8-İsoPGF _{2α} ' nın Fizyolojik Etkileri	24
Şekil 4.1.	Tüm Hastalar ve KAH'na Göre Maksimum KIMK Değerleri	34
Şekil 4.2.	Tüm Hastalar ve KAH' na Göre Ortalama KIMK Değerleri	35
Şekil 4.3.	Tüm Hastalar ve KAH 'na Göre 8-İsoPGF _{2α} Düzeyleri	35
Şekil 4.4.	KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre Maksimum KIMK Değerleri	37
Şekil 4.5.	KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre Ortalama KIMK Değerleri	37
Şekil 4.6.	KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre 8-İsoPGF _{2α} Düzeyleri	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 2.1. Ateroskleroz risk faktörleri	5
Çizelge 4.1. KAH' na Göre Grupların Cinsiyet, Hipertansiyon, Diyabet, Sigara, Hiperlipidemi Açısından Değerlendirilmesi	32
Çizelge 4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş, Lipit Parametreleri, Vücut Kitle İndeksi, Kan Basıncı Ortalama Değerleri	33
Çizelge 4.3. Koroner Arter Hastalığına Göre Yaş, Lipit Profili, Kan Basıncı, Vücut Kitle İndeksi Ortalama Değerleri	33
Çizelge 4.4. KIMK' nın Tüm Hastalar ve KAH' na Göre Değerleri	34
Çizelge 4.5. Tüm Hastaların ve KAH' na Göre 8-İsoPGF ₂ α Düzeyleri	36
Çizelge 4.6. KAH Risk Faktörleriyle KIMK ve 8-İsoPGF ₂ α Düzeyinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi	39

1) GİRİŞ

Ateroskleroz ve buna bağılı ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir. Ateroskleroza bağılı ölümler teknolojinin gelişmesi ile birlikte gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olan enfeksiyon hastalıklarının kontrolü sonucunda daha ön plana çıkmıştır. Ayrıca ortalama yaşam ömrünün uzaması da aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığını arttırmıştır.

Aterosklerozun ortaya çıkardığı klinik sonuçlar tıbbın pek çok alanını ilgilendirmekle birlikte, koroner ateroskleroza bağılı oluşan iskemik kalp hastalığı diğer alanlara göre toplumda görülme oranı ve klinik sonuçlarının ciddiyeti açısından daha önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 yılı raporlarına göre iskemik kalp hastalığından ölüm %13,7 iken serebrovasküler hastalıklarda %9,5' tur.

Tüm kalp hastalıklarına bağılı ölümlerin 2/3' nü koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Avrupa ülkelerinde 45 yaş üstündeki erkeklerde ve 65 yaş üzerindeki kadınlarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1).

Ülkemizde bu konu ile ilgili en kapsamlı çalışma olan TEK HARF çalışmasının 10 yıllık izlem sonuçlarına göre, yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizdeki tüm ölümlerin %45' i kalp ve damar hastalıklarından bunların, %36' sı koroner arter hastalığının eşlik etmediği kalp hastalıklarından, %32' si ise koroner arter hastalığından olmaktadır. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise yıllık koroner arter hastalığı mortalitesi erkeklerde 5,1/1000, kadınlarda 3,3/1000 olarak gözlemlenmiştir. Bu oranların ışığı altında 2010 yılında ülkemizde 3,4 milyon koroner arter hastası olacağı tahmin edilmektedir (2).

Ülkemizde ve dünyada giderek artan koroner arter hastalığının asemptomatik dönemde tespit edilip, etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda bu yaklaşımdan yola çıkarak aterosklerozun patofizyolojik bir belirteci olan 8-IsoPGF₂α' nın (8-isoprostan F₂ alfa) ve aterosklerozun

invaziv olmayan yöntemle değerlendirilmesine olanak sağlayan KIMK' nın (karotis intima media kalınlığı), ateroskleroza bağlı gelişen koroner arter hastalığı ile birlikteliklerini değerlendirip, koroner arter hastalığı olan ve olmayanların ayırımındaki rollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1) Aterosklerozun tanımı :

Ateroskleroz; büyük ve orta ölçekli arterlerin intima tabakasında ortaya çıkan, endotel fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon oluşması için zemin hazırlayan, özellikle vücudun bazı arteriyel sistemlerinde belirgin olmak üzere tüm arteriyel sistemi tutan kronik bir süreçtir. Ateroskleroza neden olan pek çok risk faktörü bulunmaktadır.

2.1.1) Ateroskleroza neden olan risk faktörleri

2.1.1.a) Yaş :

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak tüm çalışmalarda risk faktörü olarak belirtilmiştir (3).

2.1.1.b) Cinsiyet :

Menapoz öncesi dönemdeki bayanlara göre, erkeklerde aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı daha yüksektir. Bu nedenle erkeklerde ilerlemiş damar hastalığı kadınlardan 10 - 20 yıl önce başlamaktadır. Menapoz sonrası dönemde ise bu fark ortadan kalmakta, hatta kadınlarda daha ön plana çıkmaktadır (3).

2.1.1.c) Sigara :

En önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara endotel fonksiyonlarını bozar ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Bunun dışında kan fibrinojen konsantrasyonunu, trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini artırarak vasküler yatakta koagülasyon artışına neden olur (4). TEK HARF çalışmasına göre ülkemizde erkeklerin %70' i, kadınların %20' si sigara içmektedir (2) Genel olarak sigara içenlerde koroner arter hastalığına bağlı mortalite %70' dir.

2.1.1.d) Kolesterol yüksekliği :

Gerek deneysel hayvan çalışmalarında gerekse büyük epidemiolojik çalışmalarda hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığı arasında güçlü ve doğrusal bir ilişki gösterilmiştir (5).

2.1.1.e) Hipertansiyon :

Hipertansiyon, endotel disfonksiyonuna yol açarak endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, lipoproteinlere karşı damar permabilitesinde artışa neden olur. Ayrıca endotelden adezyon moleküllerinin ve inflamatuvar süreci başlatan kemoatraktanların salınımını arttırarak ateroskleroz sürecine katkıda bulunur (6).

2.1.1.f) Diyabet :

Diyabet, lipit metabolizmasında bozukluğa, insüline bağımlı vasküler büyüme faktörlerinde artma, antikoagülan maddelerin düzeyinde azalma, prokoagülan maddelerin düzeyinde artma ve glikozillenmiş son ürünlerin vasküler yatakta birikmesine bağlı ortaya çıkan inflamasyon sonucunda, ateroskleroz oluşumunun hızlı bir şekilde ilerlemesine neden olur. Bu etkiler sonucunda diyabet tek başına koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılmaktadır (7).

2.1.1g) Aile yks :

Lipit metabolizmasıyla veya anjiotensin sistemiyle ilgili genetik bozukluklar beraberinde artmış ateroskleroz riski taşırlar. Ailesinde erken yaşta koroner arter hastalığı olan kişilerin, koroner arter hastalığına yakalanma riski yaklaşık 12 kat daha fazladır.

2.1.1.h) Hiperhomosisteinemi :

Plazma homosistein düzeyinin 15 mikromol / lt. stnde olması, koroner arter hastalığı için risk faktörü sayılır ve bu grupta koroner olay görülme sıklığı 3,4 kat daha fazladır (8). Yüksek homosistein düzeyleri endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede bozulma, düz kas proliferasyonunda ve trombosit agregasyonunda artma ve fibrinolizisle ilgili önemli aşamalarda engellemelere neden olarak ateroskleroza yol açar (9).

2.1.1.i) Lipoprotein (a) :

Lp (a), LDL kolesterol metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. Koroner arter hastalığının gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle erken yaşta koroner arter hastalığı olanlarda düzeyi araştırılmalıdır, 30 mg/dl üstündeki değerler aterosklerotik kalp hastalığı açısından risk oluşturur. Hücre dışı matrikse ve fibrinojene affinitesi yüksek olduğu için intima altına kolaylıkla geçer ve kolay oksidasyonundan dolayı hızlı ateroskleroz oluşumuna neden olur. İçerdiği apo (A) nedeniyle plazminojen ile aynı reseptörlere bağlanarak trombolizis oluşumunu engeller (10). Lipoprotein (a)'nın aterosklerotik etkisi özellikle yüksek LDL kolesterol düzeylerinde belirgindir (3).

2.1.1.i) Fibrinojen :

Artan serum fibrinojen düzeyi hasarlanmış damar duvarında fibrin birikimini artırır ve ateroskleroz oluşumu için gerekli olan koagülasyon sürecini hızlandırır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, ileri yaş, sigara gibi klasik KAH risk faktörleri fibrinojen düzeyinde artışa neden olur. HDL düzeyleri ile fibrinojen düzeyi arasında negatif korelasyon vardır (11,12).

2.1.1.j) Düşük HDL düzeyi :

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişimine negatif bir etkisi vardır. Aterosklerotik alanlardan kolesterolün geri alınmasını ve bu bölgede oluşan oksidatif reaksiyonların oluşumunu engeller. Kadınlar için HDL kolesterolün 50 mg/dl, erkekler için 40 mg/dl altında olması KAH için risk faktörüdür (3).

Çizelge 2.1: Ateroskleroz risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Hipertansiyon	Homosisteinemi
Hiperlipidemi	Lipoprotein (a) Yüksekliği
Diyabet	Fibrinojen Yüksekliği
Sigara	HDL Düşüklüğü
Yaş	h-CRP Yüksekliği
Cinsiyet	
Aile Hikayesi	

2.1.2) Aterosklerozun Patofizyolojisi

Aterosklerotik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynayan ateroskleroz plağının oluşumu kronik ve dinamik bir süreçtir. Bu süreç çocukluk çağında başlar ve genellikle kendini 40 - 50' li yaşlarda ortaya çıkan vasküler hastalıklarla gösterir. Ateroskleroz gelişimi sadece damar duvarında ortaya çıkan lipit birikimi olmayıp, damar duvarının yapısında bulunan hücreler, vasküler yatağa göç eden inflamatuvar hücreler, çok sayıda sitokin hatta bazı enfeksiyöz ajanların karşılıklı etkileşimi sonucu oluşan dinamik bir süreçtir. Bu nedenle ateroskleroz tedavisinde bu süreçleri bilmek etkin tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Sağlıklı arter duvarının morfolojik yapısı :

Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşur. En içte tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, aralarında yer alan subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşan intima yer alır. Intima yapısında az miktarda düz kas hücresi bulunur. Media tabakası kollajen, elastik lifler, glikozaminoglikan ve düz kas hücrelerinden oluşur. En dış tabakada ise arteri çevre dokulardan ayıran ve gevşek bağ dokusundan oluşan kollajen lifler, vazo vazorum ve sinir uçlarının yer aldığı adventisya yerleşmiştir (13).

Ateroskleroz gelişiminde etkili vasküler hücresel elemanlar :

Endotel hücreleri : Seçici geçirgen, trombojenik olmayan bir yüzey, vazo aktif mediatörler ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumlu olan ve arter duvarı ile kan elemanları arasında ilişkiyi ayarlayan endoteli oluşturmak için, tek sıra halinde dizilmiş hücrelere endotel hücresi denir (14). Normal bir endotelyal tabaka salgıladığı heparan sülfat ve prostosiklin (PGI_2) ile trombojenik olmayan bir yüzey oluşturur ve salgıladığı fibrin yıkıcı ürünlerle antikoagülan etki gösterir. Belli moleküler büyüklüğün altında olan maddelerin endotelden geçişi konsantrasyonlarına bağlı olarak difüzyonla olurken, daha büyük olanlar veziküller aracılığıyla endotelyal bariyeri geçerler. Özellikle sağlıklı bir endotelden lipoprotein geçişi bu yolla olurken, bozulmuş endotelde bu etki ortadan kalkar ve lipoproteinlerin geçişi kolaylaşır. Endotel hücreleri

salgıladıkları mediyatörlerle düz kas hücre kontraktilitesini sağlayarak damar tonusunu ayarlarlar Bunun dışında lökosit adezyon molekülleri ve lökosit aktive edici mediyatörlerin salgılanmasını sağlayarak damar yatağının inflamatuvar sürecine de katkıda bulunurlar.

Düz kas hücreleri : Düz kas hücrelerinin esas görevi arteriyel tonusu sağlamaktır. Fakat ateroskleroz gelişiminde mediadan intimaya geçmeleri ile fibroproliferatif süreçte önemli katkıları olur. Düz kas hücreleri damar tonusunu gerek vasküler yatakta gerekse sistemik etki gösteren hormon ve sitokinlere yanıt olarak değiştirebildikleri gibi bölgesel kan akımı değişiklikleri ile de ayarlarlar. Ateroskleroz oluşumunda rol oynayan düz kas hücreleri tıpkı makrofajlar gibi belli oranda kolesterol esterlerini depolayıp köpük hücrelerine dönüşebilirler (14).

Ateroskleroz gelişiminde hasara yanıt hipotezi :

Ateroskleroz oluşumuyla ilgili en yaygın hipotez Ross tarafından ileri sürülen hasara yanıt hipotezidir (14). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Özellikle ateroskleroz gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin hepsi endotel işlevini bozar, bunun sonucunda endotelin seçici geçirgenliği ve antitrombojenik etkisi ortadan kalkar. Bunlara bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (15).

Endotelde oluşan hasar sonucunda intimaya kolesterol bileşenlerinin özellikle LDL kolesterol geçişi artar. İntimaya geçen LDL kolesterol partikülleri, yapısında bulunan lipoproteinlerde yer alan apo (E) proteinin değişikliğe uğratılması ile okside olur (16). Oluşan okside-LDL kolesterol partikülleri endotel hasarını hızlandırır. Gerek hasarlanmış endotelin gerekse intimada biriken okside-LDL kolesterol partiküllerinin etkisiyle inflamatuvar süreci hızlandıran adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salgılanır (14). Bunlardan VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1) ve ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1) lökositlerin endotel hücrelerine tutulmalarını sağlar. IL-1 β (İnterlökin-1beta), TNF- α (tümör nekrozis faktör alfa) endotel hücrelerinde genetik

değişikliğe yol açarak aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunurlar (17).

Aterosklerotik plak oluşumunda en önemli hücreler monosit ve makrofajlardır. Bu hücreler fonksiyonu bozulmuş endotelden salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MKP-1) ve monosit koloni stimüle edici faktör-1 (MKSF-1) aracılığıyla intimada birikirler ve ardından salgıladıkları maddelerle yeni makrofaj oluşumu ve düz kas, fibroblast proliferasyonuna neden olurlar (18). Daha önceden oksidasyona uğrayan LDL kolesterol partikülleri, aktive makrofajlardan salgılanan lipooksijenazlar, reaktif oksijen ürünleri ve malondialdehitin etkisiyle içeriğinde bulunan apo protein (B)' nin yapısını değiştirerek oksidasyonlarını tamamlarlar. Bu sayede okside-LDL kolesterol partikülleri makrofajlar üzerinde yer alan çöpçü hücre reseptörleri tarafından tanınacak şekle gelip makrofajların içine alınır. Makrofajların içinde okside-LDL kolesterol partiküllerinin birikmesiyle köpük hücreleri oluşur ve bunlar TNF- α ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörlerin salgılanmasını sağlarlar (19).

Ateroskleroz gelişiminde CD 4 ve CD 8 T-lenfositlerde önemlidir. T-lenfosit ürünü olan interferon gama endotel hücrelerinde adezyon molekülü, TNF- α , IL-1(interlökin 1) artışına ve makrofaj aktivasyonuna neden olurlar. TNF- α ise prokoagülan aktiviteyi uyararak endotel yüzeyinde antifibrinolitik ve fibrinolitik dengeyi bozar

İntima tabakasında bu inflamatuvar süreçler devam ettikçe zamanla hücre içinde okside-LDL kolesterol birikimiyle oluşan makrofaj ve düz kas hücrelerinin apoptozu ve dolaşımdan gelen LDL partikülleriyle lipit çekirdek oluşur (20). Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan hücreler inflamatuvar mediatörlerin yanı sıra platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerini salgılayarak, düz kas ve fibroblast çoğalmasına, hücre dışı matriks sentezi ve media tabakasından düz kas hücre göçüne neden olarak, lipit çekirdeğinin çevresinin fibröz kapsülle sarılmasına ve olgun aterom plağının oluşmasına yol açarlar (21).

Yukarıda bahsedildiği gibi ateroskleroz oluşumunda asıl rolü oynayan ürün okside-LDL kolesteroldür.

Okside-LDL kolesterol;

- 1) Makrofajlar ve düz kasların köpük hücrelerine dönüşmesine,
- 2) Endotel ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki yaparak,
- 3) İnflamatuvar hücreler için kemotaktik etki yaparak,
- 4) Adezyon molekülü salınımını artırarak,
- 5) Büyüme faktörleri, sitokinler ve antikolar oluşturarak ateroskleroz oluşumuna neden olur (22)

Aterosklerotik plakların hepsinin altında yatan temel faktör inflamatuvar reaksiyonlar olmakla birlikte, bu reaksiyonların aşamalarına göre plaklar farklı histolojik özellikler gösterebilir. Bu özellikleri Stary tarafından 7 farklı tipte sınıflandırılmıştır (23).

Tip 1 lezyon : Makroskobik olarak görülmez, mikroskobik olarak intimada yer alan köpük hücrelerinden oluşur.

Tip 2 lezyon : Arterlerin iç yüzünde sarı, yüzeyden kabarık çizgi olarak görülür. Tip 1 lezyonlara benzemekle birlikte köpük hücreleri daha fazladır, tip 2a alt grubu ilerlemeye yatkın olup, ileride aterosklerotik lezyonlara dönüşebilir.

Tip 3 lezyon : Preaterom olarak sınıflandırılır. Makroskobik olarak belirgindir fakat kan akımına engel olmaz. Hücre dışı lipit içeriği fazla olup zamanla aterom plağına dönüşürler.

Tip 4 lezyon : Yoğun hücre dışı lipit ve düz kaslardan oluşur, lümende kısmi obstrüksiyon yapabilir, arter duvarı içinde yarımay şeklinde görülür.

Tip 5 lezyon : Fibroaterom olarak adlandırılır, tip 4' den farklı olarak yoğun kollajen molekülleri içerir.

Tip 6 lezyon : Plak yırtılarak veya parçalanarak üzerine trombüs oturmuştur ve kompleks plak haline dönerek aterotromboza sebep olmuştur.

Tip 7- 8 lezyon : Lipit içeriği azalmıştır, tip 7' de duvar tamamen kalsifiye olmuştur Tip 8' de duvar tamamen kollajenden oluşur ve fibröz doku ile kaplanmıştır

Yukarıda temel yapı taşlarının irdelendiği ateroskleroz gelişiminde en önemli nokta, intimaya serbest lipit partikülü girişinden çok bu lipit partiküllerinin oksidasyonu ve bunun tetiklediği inflamatuvar - proliferatif süreçlerdir.

2.1.3) Ateroskleroz ve Oksidatif Stres

Artmış serbest oksijen radikalleri veya bunlara karşı oluşan savunma sistemlerindeki eksiklik oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur (24).

Oksidatif strese yol açan serbest oksijen radikalleri bakteri ve diğer patojenlere karşı vücudun spesifik olmayan savunma sisteminin bir parçasıdır. Fakat inflamasyon alanlarında oluşan bu ürünler konakçı organizmaya da zarar verebilir. Serbest oksijen radikalleri iskemi-reperfüzyon hasarında ve hücre siklusunun regülasyonu esnasında da ortaya çıkarlar (25).

Özellikle vasküler yatakta hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve hipertansiyon varlığında O_2^- (süperoksid anyon radikali), NO (nitrik oksit) etkileşimi önemlidir. Bu yolla dokulardaki NO miktarı azalır, endotel disfonksiyonu gelişir (26). Bu reaksiyon sonucu oluşan (ONOO⁻) peroksinitrit daha fazla oksijen radikali oluşmasına neden olur. Ayrıca aşırı O_2^- oluşumu sonucunda hücre proliferasyonu ve apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (27).

Vücutta serbest radikal oluşumu hem ekzojen hem de endojen yolla olabilir. Mitokondriyal elektron transport sistemi, lipit peroksidasyonları, ksantin oksidaz gibi enzimler, metal iyonları (Fe^{+2}) endojen kaynakları oluştururken, radyasyon ve bazı ilaçlar, hava kirliliği, sigara ve çeşitli kimyasal maddeler ekzojen kaynakları oluşturur. Bu kaynaklar sonucu oluşan başlıca serbest oksijen radikalleri ise;

- 1) Süperoksid anyonu (O_2^-)
- 2) Hidroksil radikali (OH⁻)
- 3) Serbest oksijen (O_2)
- 4) Hidrojen peroksit (H_2O_2)' tir (28)

Serbest oksijen radikalleri lipitler, proteinler, karbonhidratlarla reaksiyona girebilir, bunların içinde lipitlerle olan reaksiyonları önemlidir. Lipit peroksidasyonu, doymamış lipitlerin oksidatif bozulma reaksiyonudur ve 3 basamakta gerçekleşir.

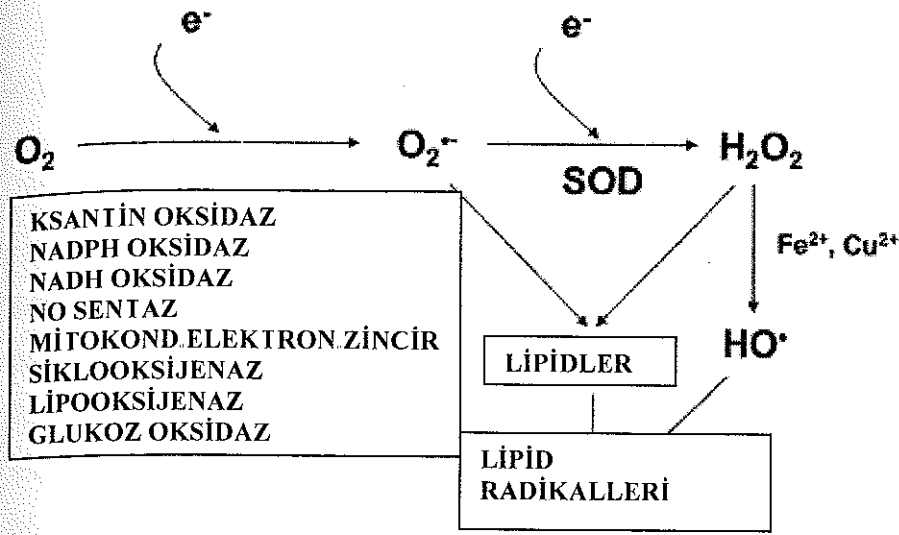
Başlangıç fazı : Serbest radikaller lipitlerin yapısında bulunan metilen grubundan 1 adet H atomu uzaklaştırır ve buna bağlı olarak karbon yapısı üzerinde eşleşmemiş elektron ortaya çıkar. Ortaya çıkan karbon merkezli radikal moleküller düzenleme sonrası oksijen ile reaksiyona girerek peroksil radikali oluşur (LOO^{\cdot}).

İlerleme basamağı : Oluşan radikaller hücre membranında yer alan hidrojen atomları ile reaksiyona girerek peroksidatif zincir reaksiyonunu yayarlar ve tekrarlayan lipit hidroperoksitleri ($LOOH$) ve lipit peroksil radikalleri oluşur. Lipidhidroperoksitleri yıkılarak LO^{\cdot} ve LOO^{\cdot} aldehitler oluşur. Bu ürünler hücreler için toksik ve biyolojik olarak aktif ürünlerdir.

Sonlanma : 2 adet LOO^{\cdot} birleşip siklik peroksid oluşuncaya kadar reaksiyonlar devam eder. Vücutta bu reaksiyonlara sebep olan en önemli enzim sistemi lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzim sistemidir. Bu enzimatik reaksiyonlar esnasında çok sayıda oksidatif toksik ürün oluşmaktadır (29).

Hücre membranlarında oluşan lipit peroksidasyonu hücre zarında akışkanlık kaybı, permeabilite bozukluklarına yol açar. En sonunda hücre membranının parçalanmasına sebep olur.

Lipit peroksidasyonun eşlik ettiği hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz gibi durumlarda reaksiyon ürünlerinin düzeyindeki artış yaygın doku hasarının bir göstergesidir (30).



Şekil 2.1: Serbest oksijen radikallerinin(SOR) oluşumu

2.1.4.) Oksidatif Stres ve Vasküler Hasar

Oksijen biyolojik sistemler için önemli ve yoğun miktarda bulunan bir molekül olmasına rağmen yapısında bulundurduğu spinleri aynı yönde olan eşleşmemiş 2 elektron çifti taşır. Bu yüzden biyolojik sistemlerdeki oksijenin %98' i oksidatif reaksiyonlarla suya, %2' si ise indirgenerek reaktif oksijen radikallerine dönüşür.

Reaktif oksijen radikalleri nikotinamid adenin dinükleotid (fosfat) [NADH / NAD(P)H] oksidaz ve (XO) ksantin oksidaz enzimleriyle, bunların yanında mitokondrial elektron transport sistemi aracılığıyla non-enzimatik olarak $O_2^{\cdot-}$ (superoksit) anyonunu oluşturur. $O_2^{\cdot-}$ ise superoksit dismutaz (SOD) enzimiyle hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşür. Ayrıca bu bileşik biyolojik sistemlerde nonenzimatik olarak da oluşabilir. H_2O_2 ise Fe^{+2} (demir) ile birleşerek toksik bir molekül olan OH^{\cdot} oluşturur, bu reaksiyona Fenton Reaksiyonu denir. Bu enzimatik reaksiyonlar dışında bir hem protein olan ve fagositler tarafından sentezlenen myeloperoksitaz enzim sistemi H_2O_2 'nin oksidatif gücünü artırır. Enzim yapısında bulunan Cl^- (klor) ile H_2O_2 birleşerek hipoklorik asidi ($HOCl$) oluşturur, bu bileşikte $O_2^{\cdot-}$ ile reaksiyona girerek OH^{\cdot} oluşturur (31).

Denge içindeki biyolojik sistemlerde SOD, glutatyon peroksidaz enzimatik olarak glutatyon, askorbat ve α -tokoferol non-enzimatik olarak oksidatif saldırıları engeller.

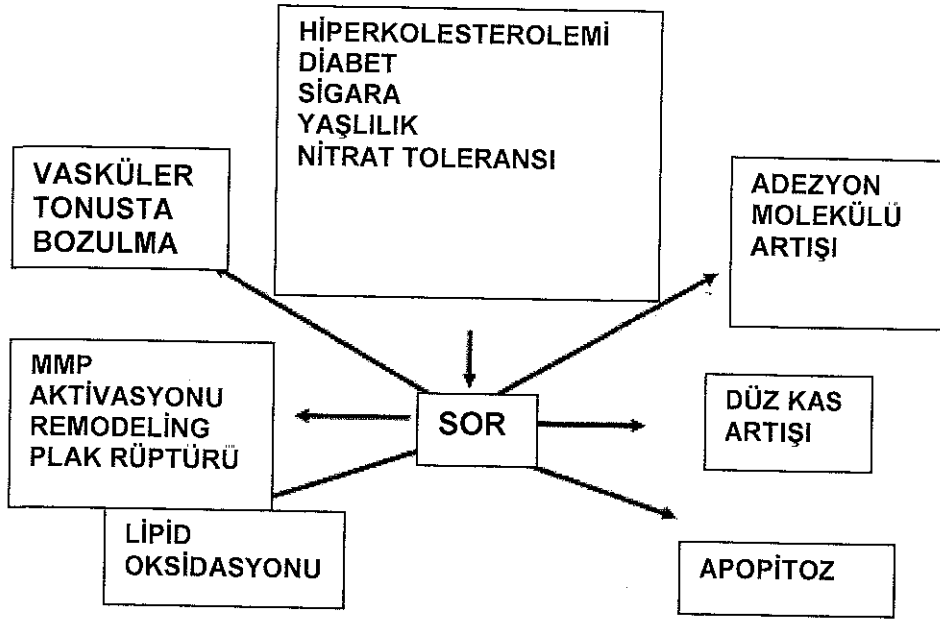
Endotel hücrelerinde bulunan membran bağımlı NAD(P)H oksidazdan ve mitokondrilerden kaynaklanan O_2^- vasküler yatakta bulunan en önemli serbest oksijen radikalidir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında anjiotensin 2 (Ang 2), trombin, PDGF, TNF- α 'nın ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan NAD(P)H kökenli O_2^- salınımını artırdığı, ayrıca kan akımı değişikliklerinin de serbest radikal düzeylerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle laminar kan akım, arteryel duvar gerilimini azaltarak antiaterosklerotik etki gösterir (32). Hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan çalışmada artmış AT 1 (Anjiotensin 2 tip 1 reseptör) aktivitesinin NAD(P)H bağımlı O_2^- üretimini artırdığı ve bunun ateroskleroza hızlandırıp endotel disfonksiyonu oluşturduğu gösterildikten sonra bunun blokajının hem endotel fonksiyonlarını, hem de erken plak gelişimini durdurduğu gösterilmiştir (33). Balon yöntemi ile hasarlanmış domuz ve tavşan karotis arterlerinde neointimal hiperplaziye eşlik eden NAD(P)H kökenli artmış oksidatif stres gösterilmiştir (34). Bu konuyla ilgili yapılan insan çalışmalarında, koroner arterlerde bulunan plakların en çok yırtıldığı omuz bölgelerinde yüksek oranda Ang 2 ve onun AT1 reseptörü varlığı gösterilmiştir (35). Azumi ve ark. insan koronerlerinden alınan plakları incelediklerinde artmış okside-LDL kolesterol ve SOR'ne eşlik eden NAD(P)H enzim aktivitesini göstermiştir. Aynı grup yukarıda adı geçen bileşiklerin düzeyinin stabil anjinası olmayan hastalardan alınan plaklarda daha yüksek bulmuşlardır (36). Dolayısıyla bu enzim sisteminin aktivasyonu, sadece aterosklerozun gelişmesinde değil komplikasyonlarının ortaya çıkmasında da etkilidir.

Ksantin oksidaz hipoksantinden ksantin ve en son ürik asit oluşum reaksiyonları esnasında O_2^- oluşturur ve hiperkolesterolemik durumlarda enzim aktivitesi artar. İnsanlarda hiperkolesterolemi durumunda verilen ksantin oksidaz inhibitörü oksipurinolün akım bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Yapılan insan çalışmalarında elektron spin

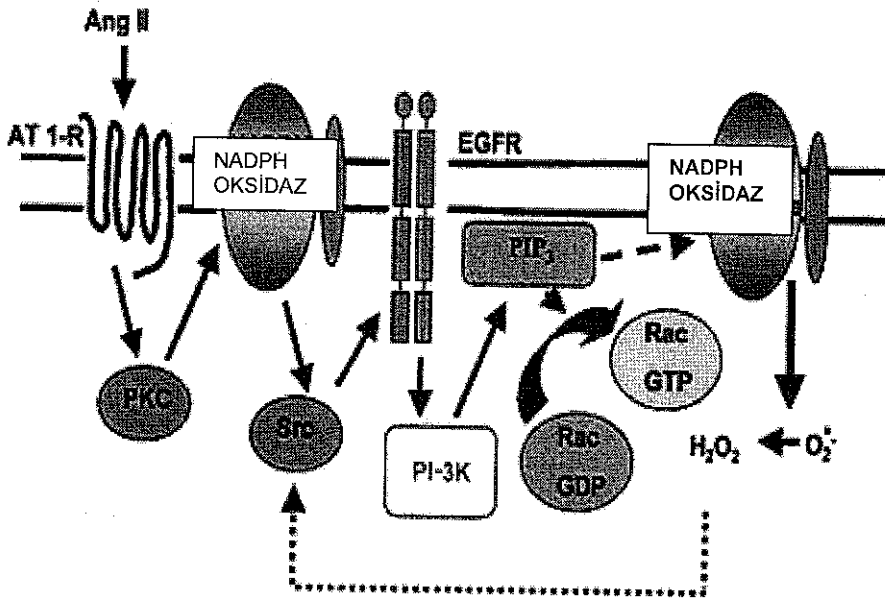
rezonans tekniğiyle koroner arter hastalığı olan bireylerde NAD(P)H ve XO aktivitesinde artış gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda vitamin C verildikten sonra endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme saptanmıştır. Ailesel hiperlipidemisi olan hastalarda erken dönemde artmış XO aktivitesi bulunmuştur (37).

Lökosit tip 12 / 15 lipooksijenaz (LO) ve onun ürünleri olan 12 hidroekazotetraoetik asit [12(S) HETE] ve [15(S)HETE]'in ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu enzim sistemi doymamış yağ asitlerinde yer alan CH_2 ' den 1 adet H atomunu ayırarak SOR oluşumuna neden olur. Bu enzim sisteminin aktivasyonu düz kaslarda büyüme, hipertrofi, inflamatuvar gen ekspresyonuna neden olur. Bu enzim aktivitesinde defekt olan hücrelerde büyümeye bağlı oluşan SOR miktarı az bulunmuştur (38). Dolayısıyla vücutta fazla miktarda bulunan doymamış yağ asitlerinin lipooksijenaz enzimleri ile parçalanması hem inflamasyona hem de hücre büyümesine yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunurlar.

Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) : Bu enzim ve onun ürünü olan nitrik oksit (NO) vasküler sistemin oksidatif saldırıya karşı en önemli koruyucu kalkanıdır. Fakat bu enzimin çalışması için gerekli olan tetrahidrobipiteridin (BH_4) veya enzimin elektron transportunda önemli bir rol oynayan hem alt grubunun yapısını oluşturan L-arginin eksikliğinde antioksidan etkisini gösteremez, aksine NO ile O_2^- bağlanması ile oluşan peroksinitrit aşırı oksidasyona neden olur. Böylece NO normal görevinden farklı bir şekilde oksidatif süreçte yer alır (39).



Şekil 2.2 : SOR (Serbest Oksijen Radikali) Ürünlerinin Vasküler Hasarlanma Üzerine Etkisi



SEKİL 2.3: Ang 2 ile NADPH Oksidaz İlişkisi

2.1.5.) Aterosklerotik Risk Faktörleri ve Oksidatif Stres

Kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz oluşumuna ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olarak mortalite ve morbiditeye sebep olur.

Hipertansiyon : Hipertansiyon ile ilgili yapılan pek çok çalışmada artmış renin - anjiotensin sistem aktivitesi, buna bağlı olarak da Ang 2 ve AT1 aktivitelerinde artış tespit edilmiştir. Ang 2 direkt etkiyle ve AT 1 reseptör aktivasyonu ile indirekt olarak NAD(P)H aktivasyonunda etkilidir. Ayrıca artmış kan basıncına bağlı olarak ortaya çıkan yüksek duvar gerilimi de NAD(P)H aktivitesi üzerinde etkilidir (40). Hipertansif ratlara uygulanan statin tedavisi ile O_2^- düzeyi ve AT 1 reseptör aktivasyonunda azalma gösterilmiştir. Oksidatif stresle birlikte artış gösteren 12-LO enzim aktivitesi ve bunların ürünleri de hipertansiyon oluşumunda etkilidir. Hipertansif insanlara verilen AT 1 reseptör blokerlerinin kan basıncını düşürmenin yanı sıra lipooksijenaz enzim sisteminin ürünü olan MDA düzeyini değiştirdiği ve rezistans arterlerinde olumlu yönde yapısal değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (41).

Diyabet : Diyabet hızlanmış ateroskleroz ve buna eşlik eden artmış oksidatif stresle birlikte dir. Diyabette glikozun oto oksidasyonu ve proteinlerin non-enzimatik fosforilasyonu esnasında O_2^- oluşur. Ayrıca glikoz LDL fosfolipidleri ve apo (B)' nin lizin grubu ile direkt reaksiyona girerek, ileri glikozillenmiş son ürünleri oluşturup lipit peroksidasyonunu kolaylaştırır (42). Diyabettik hastalarda serum glikoz düzeyleri ile oksidatif stresin göstergesi olan artmış serum 8-isoprostan düzeylerinin birlikteliği gösterilmiştir. Diyabettik hastalarda aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı bireylere göre artmış duvar gerilimi bulunmaktadır. Bu ateroskleroz ve oksidatif stresin gelişimine katkıda bulunur.

Düşük HDL düzeyleri artmış okside-LDL kolesterol ve hızlanmış ateroskleroza neden olur. Bunun sebebi HDL bağımlı olan ve antiaterosklerotik etki gösteren paraoksonaz 1 (PON1) ve (LCAT) lesitin kolesterol açıl transferaz enzim aktivitelerindeki azalmalardır. Koroner arter

hastalığı olanların sağlıklı insanlarla karşılaştırılmasında PON-1 düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (43).

Artmış vücut kitle indeksi (VKI) ile oksidatif stres ilişkisi, Framingham Çalışmasında artmış 8-isoprostan düzeyleri ile kanıtlanmıştır. Özellikle android tip obezitede bu ilişki daha belirgindir (44).

Sigara kendi yapısında içerdiği çok sayıda toksik madde ile vücutta SOR oluşumunu artırır ve bu hızlanmış ateroskleroza beraberinde getirir. Sigara içen kişilerin hem idrarında hem de plazmalarında yüksek 8-İsoprostan $F_2\alpha$ düzeyi tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında sigara dumanına maruz kalan farelerde hiperkolesteroleminin eşlik etmesi mitokondriyal DNA harabiyetini arttırmıştır. Sigaranın yapısında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbon olan benzopirinin hem hücre içi hem de hücre dışında vasküler düz kaslarda proliferatif fenotipe neden olduğu gösterilmiştir (45).

Sonuç olarak, ateroskleroz gelişimi için eşlik eden risk faktörlerinin yanında oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengede önemlidir. Günümüzde oksidatif strese yol açan hücresel mekanizmalar ve sonuçları büyük ölçüde tanımlanmış olup bunların kontrolü ve tedavisi için etkin tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bugün için bu konuda en etkin ilaçlar olarak statinler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri görülsede, aterosklerozun önlenmesinde halen daha spesifik ajanlara ihtiyaç vardır. Ateroskleroz da artmış olan oksidatif stresle birlikte, eşlik eden düşük dereceli inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerinin beraber değerlendirilmesi, hem primer, hem de sekonder koruma amaçlı verdiğimiz tedavilerin etkinliğini değerlendirmede bize yol gösterecektir.

2.2.) 8-İsoprostan F_2 alfa (8-İso-PGF $_2\alpha$)

Araşidonik asit hücre membranının yapısını oluşturan ve doymamış yağ asitleri içeren bir bileşiktir. Metabolizması sonucu oluşan prostoglandin ve tromboksanlar vasküler yatağın tonusunun ayarlanmasında ve vasküler büyümede önemli rol oynarlar. Bu iki ürün enzimatik yollarla oluşurken yine araşidonik asidin non-enzimatik olarak,

serbest oksijen radikalleri aracılığıyla metabolize olması ise isoprostanları oluşturur.

İsoprostanlar, serbest radikallerin katalizörlüğü aracılığıyla araşidonik asitten sentezlenen bileşiklerin oluşturduğu kompleks bir ailedir. Bu oksidasyon ürünlerinin doymamış yağ asitlerinden in vitro sentezi yaklaşık 30 yıl önce gösterilmiştir (46). Fakat bu sentez olayının insanda gösterilmesi 1990 yılına kadar gecikmiştir. Morrow ve ark. araşidonik asidin serbest radikal aracılı peroksidasyonu ile oluşan ve prostaglandin F₂'ye benzerliği nedeniyle F₂-isoprostanlar olarak adlandırılan bileşikler ailesini keşfetmiştir. O tarihten bu yana F₂-isoprostanlar insanlarda lipid peroksidasyonunun klinik belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bunun yanında 15 F₂-isoprostan ve E₂-isoprostanın kan damarları üstünde farmakolojik etkisi bulunmaktadır.

Araşidonik asidin yapısında bulunan bazı hidrojen atomları moleküler bağları ve konumları nedeniyle diğerlerine göre daha duyarlıdır. Serbest radikaller ile karşılaştıktan sonra hangi hidrojen atomunun molekülden ayrıldığına bağlı olarak üç ayrı araşidonil radikali oluşur. Bu radikaller prostaglandin (PG) F₂ α izomerlerine dönüşmek üzere 4 farklı PG-H₂ (prostanoid) benzeri bileşiğe dönüşürler veya PG E₂ ve D₂'ye dönüşmek üzere tekrar düzenlenmeye uğrarlar. Her F₂ α isoprostan izomeri 8 ayrı stereo izomer şeklinde bulunabileceğinden, toplam 64 farklı tipte F₂ - isoprostan oluşabilir. İsooprostanları tanımlayabilmek için kullanılan 2 ayrı isimlendirme sistemi mevcuttur (47).

Hücre membranında oluşan isoprostanlar lipooksijenaz enzimleri tarafından serbestleştirilerek dolaşımda serbest halde bulunurlar ve hücre membranında bulunan reseptörleri aktive ederek farmakolojik etkilerini gösterirler. Özellikle 15 seri isoprostanlar ve bu grupta yer alan 8-İsoPGF₂α günümüzde biyolojik olarak en fazla bilgi sahibi olduğumuz bileşiktir. 8-İsoPGF₂α'nın pek çok türün vasküler yatağında vazokonstrüktör etki yaptığı gösterilmiştir (48). Bu konstrüktör etki sadece vasküler yatağa sınırlı olmayıp lenfatik damarlarda, bronşlarda, gastrointestinal sistemde ve uterusda da mevcuttur. Bunlara ek olarak

endotel hücrelerinde çoğalmaya, bu hücelere monosit ve polimorf nüveli lökositlerin yapışmasında artışa ve endotelyal nekroz oluşmasına katkıda bulunurlar (49) Günümüzde 8-IsoPGF₂α' nın spesifik reseptörü bulunamamıştır, etkilerini tromboksan A₂(TxA₂) ve PGH₂' nin de reseptörü olan TP (tromboksan / prostanoid) reseptörleri aracılığıyla göstermektedir Trombositler üzerindeki TP reseptörlerine karşı gösterdiği agonist etki ile trombosit agregasyonunda azalmaya yol açar (50).

Sağlıklı bir endotelde konstrüksiyonun temel düzenleyicisi NO olmakla birlikte endotel disfonksiyonuna eşlik eden vazokonstrüksiyonda artmış 8-IsoPGF₂α düzeyleri gösterilmiştir. Bunun yanında 8-IsoPGF₂α, TxA₂ ve endotelin-1 düzeylerini artırır. Araşidonik asitten siklooksijenaz bağımsız olarak üretilmesine rağmen endotel kökenli hiperpolarizan ve kontraktıl faktör benzeri etkilerinin de vasküler tonus üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (51).

Sekiz-IsoPGF₂α' ya göre diğer isoprostan alt grupları hakkında daha az bilgi bulunmaktadır. Vücutta 15 ve 5 isoprostan F₂α miktarları birbirine eşit olup, 8 ve 12 isoprostanların F₂α düzeylerinden daha fazladır. 5 ve 12 isoprostan F₂α idrarda daha kolay tespit edilir, fakat bu özelliklerine rağmen 5-F₂α' nın vasküler yatakta vazokonstruktör etkisi yoktur (52).

E₂ isoprostanların, F₂ isoprostana benzer şekilde vazokonstruktör, endotel hücre çoğaltıcı ve monosit adezyonun da artmaya sebep olan etkisi bulunmakla birlikte bu etkilerinin invitro olarak insan arterlerinde yapılan çalışmalarda gösterilmemiştir. 8-IsoPGE₂' nin pulmoner yatakta TP ve EP₃ reseptörleri aracılığıyla 8-IsoPGF₂α' dan daha güçlü vazokonstruktör etkisi gösterilmekle birlikte bu isoprostan alt grubunun yapılan çalışmalarda kardiyovasküler patolojilerle ilişkisi gösterilmemiştir (53).

Sekiz-IsoPGF₂α' nın 2 majör metaboliti bulunmaktadır. Bunların biyolojik aktivitesi ile ilgili çeşitli türlerin damar yataklarında yapılan çalışmalarda aktif olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte genel kanı etkisiz olduğu yönündedir (54).

Plazma, idrar, bronko alveoler lavaj, safra, serebrospinal, seminal sıvı ve perikardiyal sıvıda isoprostan düzeyleri ölçülebilir fakat çalışmalarda daha çok plazma ve idrar düzeyleri ölçülmüştür. 8-İsoPGF₂α ve 5-İsoPGF₂α plazmada vücut dışında olsa dahi oto oksidasyona uğrayabilir. Bu özellik idrarda görülmediği için çalışmalarda idrar isoprostan düzeyleri daha güvenilirdir ve tercih edilir.

Sigara içimi ile 8-İsoPGF₂α düzeylerindeki artış ilk kez 1995 yılında Marrow ve ark. tarafından gösterilmiştir. Aynı grup tarafından sigara bırakıldığı takdirde 2 hafta sonra isoprostan düzeylerinde artışın azaldığı, 4 hafta sonra ise sigara içmeyen ile aynı seviyeye geldiği gösterilmiştir (55). Kısa süreli sigara içimi nefes ile dışarı verilen havadaki 8-İsoPGF₂α düzeylerini artırmasına karşın aynı etki plazmada saptanmamıştır. İlginç olarak sigara içen annelerin bebeklerinin göbek kordonundan alınan kandaki 8-İsoPGF₂α düzeyleri içmeyenlerinkine göre 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur (56). Sigara içimi ile isoprostan düzeyleri arasındaki kuvvetli ilişki kronik sigara içiminin lipit peroksidasyonuna neden olduğunun bir göstergesidir.

İsoprostanın biyolojik sıvılarda özellikle idrarda kolay ve güvenilir bir şekilde ölçülebilirliği araştırmacıları kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde lipit peroksidasyonunun rolünü daha iyi ortaya koymalarına neden olmuştur. Lipit peroksidasyonu ile iskemi-reperfüzyon, ateroskleroz, inflamasyon arasındaki ilişki yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Günümüzde patofizyolojik belirteç olarak vasküler hasarın belirlenmesinde kullanılan isoprostan seviyelerinin prognostik olarak mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri halen net değildir.

Aydınlatılmayı bekleyen diğer önemli konu ise isoprostanların in vitro olarak gözlenen etkilerinin, fizyolojik konsantrasyonlarda in vivo olarak gerçekleşip gerçekleşmediğidir. Ayrıca söz konusu bu etkilerin patolojik durumun ne kadarından sorumlu olduğu da bilinmemektedir. Sekiz-İsoPGF₂α' nın özgün inhibitörü keşfedilmeden bu soruların çözüme kavuşması beklenmemektedir. Sekiz-İsoPGF₂α' nın normal plazma değerleri 10⁻¹⁰ mol/l ile 5 x 10⁻¹⁰ mol/l arasındadır (57). Bu

konsantrasyonlarda 8-İsoPGF₂α' nın damar yapısı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Aslında, F₂-isoprostanlar serbest radikallere bağlı hasarlanmanın olduğu bölgeden salınmakta ve dolaşıma katıldığında seyrelmektedirler. Bu nedenle lokal konsantrasyonlarının bölgesel vazokonstriksiyona neden olabilecek kadar yüksek düzeye ulaşabileceği akla yakın görünmektedir. 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada, koroner anjiyoplasti sonrası koroner sinüsten alınan kan örneklerinde 8-İsoPGF₂α düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (58). Yine de bu düzeyler nanomol düzeyindedir ve epikardiyal koroner arterlerde vazokonstriksiyon yapmaları beklenmez. Yazarlar bu durumu 8-İsoPGF₂α konsantrasyonunun mikro dolaşımda vazokonstriksiyon yapmaya yetebileceğini iddia etmişlerdir. Çünkü aynı düzeyde isoprostan ile kapillerlerde büyük arterlere göre daha güçlü vazokonstriksiyon olduğu bilinmektedir.

Sekiz-İsoPGF₂α ve diğer isoprostanların vasküler etkilerini geri çevirecek spesifik bir inhibitörü halen saptanamamıştır. Fakat yapılan hayvan çalışmalarında TP reseptör blokajının platelet kökenli TxA₂' den bağımsız olarak ateroskleroza inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine hayvan çalışmalarında E vitamini yüklemesinden sonra isoprostan düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (59). Bu konuda insanlarda yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan ve beraberinde asetil salisilik asit kullanan hastalara verilen TP reseptör antagonistinin asetil koline ve akıma bağımlı dilatasyonda belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (60). Bu bilimsel çalışmaların sonucunda isoprostanların vasküler etkilerinin TP reseptör üstünden yaptığı düşünülürse, TP reseptör antogonistlerinin isoprostanların vasküler etkilerini geri çevirebileceği düşünülebilir.

2.2.1.) Aterosklerotik Risk Faktörleri ve 8-İsoPGF₂α

Sigara : Sigara içerdiği çok sayıdaki toksin sayesinde vücuttaki serbest oksijen radikali miktarını arttırarak DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasara neden olur. Sağlıklı kişilerde sigara içimi ile idrar ve plazmadaki 8-İsoPGF₂α düzeyleri arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (55,56). Üriner 8-

İsoPGF₂α ve TxB₂ (11-dihidrotromboksan, tromboksan sentezinin göstergesi) sigara içen sağlıklı kişilerin idrarında birlikteliği saptanmıştır (61). Düşük doz aspirin kullanımının platelet siklooksijenaz ve tromboksan metabolitlerinin düzeyini azalttığı gösterilmesine rağmen, 8-İsoPGF₂α düzeylerinde aynı etki görülmemiştir. Bu kişilerde 8-İsoPGF₂α düzeylerinin enzimatik olmayan bir reaksiyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (62).

Diyabet : Tip 1 diyabet gelişiminde immün-inflamatuvar reaksiyon, lipit peroksidasyonu ve trombosit aktivasyonu arasında ilişki, tip 1 diyabetin erken çocukluk dönemlerinde gelişimi esnasında lipit peroksidasyonu ve platelet aktivasyonunda artış ile gösterilmiştir. Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli hastaların idrarlarında 8-İsoPGF₂α ve TxB₂ düzeylerindeki artış ve bu artışa eşlik eden yüksek IL-6 ve TNF-α düzeyleri gösterilmiştir. Bu ilişkiden dolayı tip 1 diyabetin gelişimine neden olan inflamasyon ve oksidatif stresin değerlendirilmesi gerek hastalığın ciddiyetinde, gerekse uygulanan tedavinin etkinliği konusunda iyi bir biyokimyasal gösterge olabilir (63).

Tip 1 diyabetten daha sık görülen tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık gelişimi için tek başına önemli risk faktörüdür. Bozulmuş lipoprotein metabolizması, ileri glikozillenmiş ürünler ve LDL kolesterol yapısında oluşan değişiklikler nedeniyle reseptörler tarafından tanınmasında ortaya çıkan yetersizlik ve buna bağlı olarak bunların uzaklaştırılmasında oluşan azalma sonucunda ateroskleroza yatkınlık oluşur. Ayrıca ileri glikozillenmiş ürünlerin daha kolay oksidasyona uğraması artmış oksidatif strese yol açar. Bu nedenle artan oksidatif stres durumunda lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan TxB₂ ve 8-İsoPGF₂α düzeyleri tip 2 diyabetli hastalarda yüksek oranda bulunmuş ve düzeylerinin hastalığın metabolik kontrolü ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

Hiperkolesterolemi : Hiperkolesteroleminin neden olduğu lezyonlar ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde başlayıp yıllar sonra, klinik oluşturacak olgun aterosklerotik plak veya komplike plak halini alır. Aterosklerotik lezyonların ilerlemesinde en önemli nokta intima altında birikmiş LDL ve okside-LDL kolesterol partikülleridir. Bu partiküllerle artmış 8-İsoPGF₂α

düzeyleri asemptomatik ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalarda gösterilmiştir (65,66).

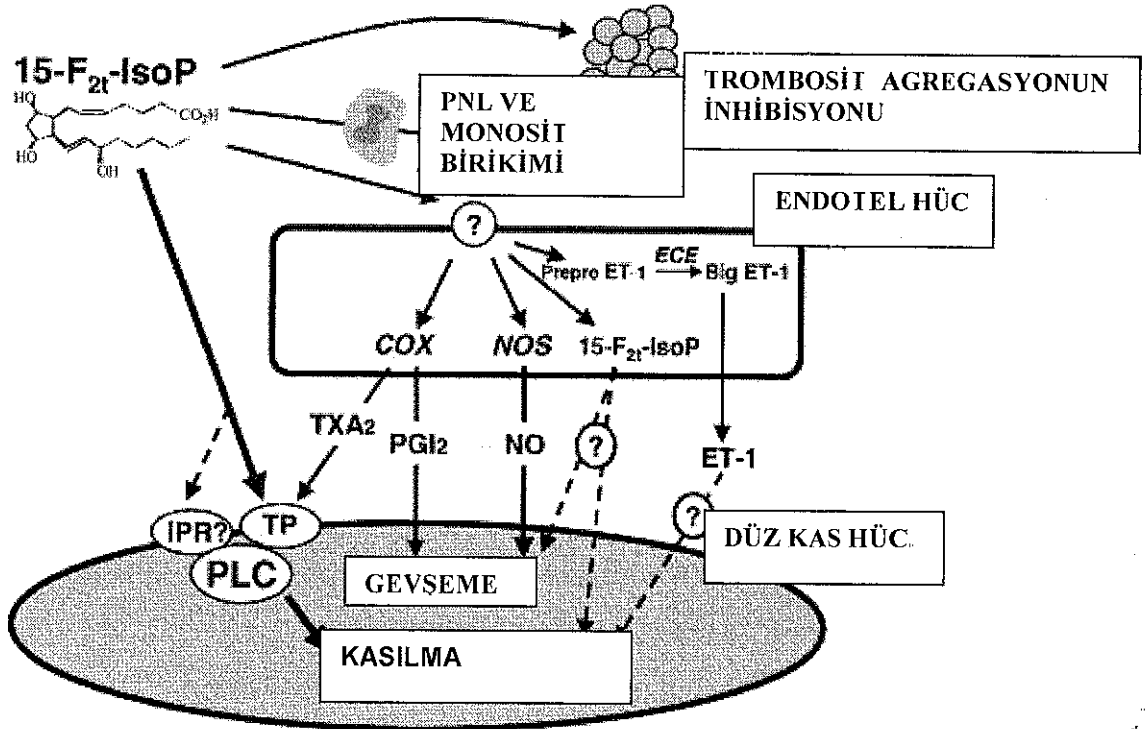
Hiperkolesterolemi neden olduğu oksidasyon dışında platelet membranlarının yapısında olan fosfolipid ve kolesterol içeriklerinde değişikliğe neden olarak, artmış TxA_2 düzeylerine, trombosit aktivasyonuna ve agregasyonuna neden olur. Bu konuda Davi ve ark. yaptığı bir çalışmada hiperkolesterolemik hastaların idrar 8-İsoPGF₂α düzeyleri ve 11-dihidro TxB_2 düzeyleri birbirleriyle korale ve sağlıklı erişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur (65). Aynı çalışmada hastalara 2 hafta süre ile düşük doz aspirin ve ibuprofen uygulandıktan sonra 11-dihidro TxB_2 düzeyi azalmasına rağmen 8-İsoPGF₂α düzeyleri değişmemiş, trombosit agregasyonu ise azalmakla birlikte sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak hiperkolesterolemi hem oksidasyona hem de trombosit aktivasyonuna neden olarak ateroskleroz da etkili olur. Bu noktada artmış 8-İsoPGF₂α düzeyleri, aterosklerozun yaygınlığı veya hiperkolesterolemi için verilen tedavinin komplikasyonları önlemedeki etkinliği bakımından yol göstericidir

Obezite : Gerek android, gerekse visseral obezite yol açtığı insülin direnci, hemostatik, inflamatuvar ve vasküler değişikliklerle kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Obeziteye eşlik eden düşük dereceli inflamasyon, h-CRP ve IL-6 düzeylerinde artışa sebep olur ve oksidatif stres artışına yol açar. Özellikle başka bir risk faktörü olmayan obez kadınlarda 8-İsoPGF₂α ve 11-dihidro TxB_2 düzeylerindeki artış, lipit peroksidasyonu ve trombosit agregasyonunun göstergesidir. Bu artışlar özellikle android tip obezitesi olanlarda 3, 4 kat daha fazladır. Kilo kaybını takiben artmış olan parametrelerde ve h-CRP' de düşüş gözlenmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Framingham çalışmasında da VKİ ile 8-İsoPGF₂α düzeyi arasında ilişki bulunmuştur.

Hipertansiyon : Hipertansiyona eşlik eden yüksek Ang 2 düzeyleri vazokonstrüksiyon, endotelin düzeyinde artış, vasküler yeniden yapılanma, ekstraselüler matriks artışıyla aterosklerozu neden olur

Bunun yanında artmış oksidatif strese yol açarak vasküler hasarlanmayı artırır. Lipit peroksidasyonu ile hipertansiyonun derecesi arasında doğrusal bir ilişki vardır ve üriner 8-İsoPGF₂α düzeyleri ile bu ilişki gösterilmiştir (68).

Araşidonik asitten nonenzimatik olarak sentez edilen isoprostanların pekçok türü olmasına rağmen günümüzde sadece 15 F₂-İsoprostan ve bunların içinde de en çok 8-İsoPGF₂α'nın biyolojik etkinliği gösterilmiştir. Bu bileşiğin vasküler hasara eşlik eden lipit peroksidasyonun patofizyolojik belirteci olarak kullanılabileceği konusunda yeterli veri bulunmakla birlikte, isoprostanların aterosklerozun gelişiminden sorumlu bir faktör mü yoksa patolojik süreçte oluşan bir bileşik mi olduğu net değildir. Bunun yanında hangi düzeyin üstündeki değerlerin risk oluşturduğu ve prognostik önemi açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda daha ileri araştırmalara gerek vardır.



Şekil 2.4: 8-İsoPGF₂α'nın Fizyolojik Etkileri

2.3.) Aterosklerotik Yüğü Belirleyen Noninvaziv Testler ve Karotis İntima Media Kalınlığı

Majör risk faktörlerinin ateroskleroz derecesi ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat aynı risk faktörlerine sahip kişilerde farklı aterosklerotik cevapların görülmesi ve bazı kişilerin bu risk faktörlerine rağmen klinik açıdan asemptomatik olması risk sınıflamasının yapılmasında zorluk oluşturmaktadır. Aterosklerotik hastalıklardan primer korunmada, aterosklerotik sürecin erken saptanması ve asemptomatik dönemdeki tedavisi ileride oluşabilecek mortalite ve morbiditelerin erken dönemde engellenmesine yol açarak olumlu sonuçlar doğurur. Non-invaziv testler hem erken dönem aterosklerozun tespitinde, hem de verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir tanı ve takip aracıdır.

Non-invaziv Testler :

- 1) Ayak bileği / Brakial Kan Basıncı İndeksi
- 2) Koroner Arterlerin Kalsiyum Skorlaması (Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi - Helikal Komputerize Tomografi)
- 3) Manyetik Rezonans Görüntüleme
- 4) Akım Bağımlı Vasküler Yanıtlar
- 5) B-mod Ultrasonografi ile Karotis / Femoral / Aort Duvar Kalınlıklarının, Lümenlerinin Değerlendirilmesi.

2.3.1) Karotis İntima Media Kalınlığı

Koroner arter hastalığına bağılı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlere sınırlı olmadığı tespit edilmiştir. Bu sebepten dolayı ultrasonografik olarak karotis arter intima media kalınlığı, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları presemptomatik aterosklerotik hastalığın tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (69).

İntima media kalınlığı ilk olarak 1986' da Pignoli tarafından ölçülmüştür. Doksanlı yıllardan itibaren yüzeysel yerleşimleri, büyüklükleri ve sınırlı hareket imkanları nedeniyle KIMK aterosklerozun tespitinde ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (70). İMK,

intima media tabakalarındaki kalınlaşmanın ortak sonucudur. Ultrasonografik olarak bu iki tabakanın birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir. Bu nedenle vasküler yatakta aterosklerozun erken değişiklikleri olan İMK ve endotel disfonksiyonu her iki tabakanın ortak etkilenmesinin sonucudur.

Genel olarak İMK' nin yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın göstergesi olmuştur (71).

Dokular arasında oluşan akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK' nin görüntülenmesine olanak sağlaması, İMK ölçümünün ana prensibini oluşturur. Doğru bir ölçüm yapılabilmesi için ultrason ışınlarının ölçüm yapılacak yüzeye dik olması gerekir (71).

İMK ölçümleri esnasında yakın ve uzak duvarda 2 adet paralel çizgi oluşur. Uzak kenarda bu iki çizginin içten içe olan uzaklığı, yakın kenarda ise dıştan dışa olan uzaklığı İMK değerini verir. Fakat yakın kenar ölçüm yönteminde adventisyanın oluşturduğu hiperekojenite nedeniyle hatalı ölçümlere neden olabileceği için, çalışmalarda genel olarak daha doğru sonuçlar veren uzak kenar ölçüm yöntemi kullanılır (72).

İMK ölçümü için 2 temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, ekstrakraniyal karotis arter bölgelerinin (ortak karotis arter, bifurkasyon, internal karotis arter) yakın ve uzak kenar İMK ölçülür maksimum değerleri saptanıp ortalamaları alınarak kesin İMK değeri olarak belirlenir. Diğer yöntem ise, İMK ölçümü ortak karotis arterin distal bölümünde uzak kenar yöntemiyle yapılır ve arterin 1 cm' lik uzunluğu boyunca 100 farklı segmentin ölçümü bilgisayar destekli ortamda değerlendirilir ve ortalaması alınır, İMK değeri olarak belirlenir (73). Bu yöntemler arasında kolay uygulanabilirliği ve tekrar edilebilirliği nedeniyle ortak karotis arter uzak kenar ölçümü sık olarak kullanılan yöntemdir.

Sağlıklı kişilerde İMK 0,25 -1mm arasında olup, yıllık 0,01 - 0,02 mm artış gösterir ve yaşla birlikte kalınlığı artar . Her yaşa yönelik belli bir İMK değeri bulunmamakla birlikte gençlerde 0,75mm üzeri anormaldir. Bazı çalışmalarda anormalite kriteri olarak ilgili popülasyona göre belirlenen ortalama değerin 1, 2 standart sapma üzerinde olması kabul edilir . İMK da yıllık 0,02 - 0,05 mm arasındaki artışlar anormal kabul edilmektedir.

Genel olarak 1 - 1,5 mm arası İMK' da artış, 1,5 mm üzeri ve lümenin %50'sini daraltan lezyon ise darlık olarak isimlendirilir (74).

45 yaş ve üstü hastalarda KİMK' nin risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında etkili olduğu konusunda görüş birliği olup, son yıllarda subklinik aterosklerozun teşhisinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (71).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.) Hasta Grupları

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği' ne başvurup değerlendirildikten sonra, koroner arter hastalığı ön tanısı ile veya koroner arter hastalığı semptom ve bulguları olmaksızın ciddi kapak rahatsızlığı olup sağ - sol kalp kateterizasyonu , sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve eşlik eden risk faktörleri veya altta yatan olası koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner anjiyografisi planlanan, 35 ile 80 yaş arası hastalar alındı.

Yukarıdaki temel kriterlere uyan fakat aşağıda sıralanan özellikleri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 1) Daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı bulunanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar.
- 2) Çalışmaya alınmadan önceki son 1 ay içinde kalp krizi geçirmiş olup trombolitik veya mekanik yöntemlerle revaskülarizasyonu sağlananlar (iskemi reperfüzyon hasarına bağlı artmış oksidatif stres parametrelerinden dolayı)
- 3) Artmış oksidatif stresle birliktelik gösteren inflamatuvar hastalıkları (SLE,Romatoid artrit) ve kanser hastalığı olanlar.
- 4) Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
- 5) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar.
- 6) Koroner anjiyografi hazırlık aşamasında yapılan anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesinde dekompanse kalp yetmezliği kliniği olanlar.

Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri ve kullandığı antihipertansif, antilipidemik ilaçlar belirlendi.

Çalışma öncesi risk faktörleri saptanırken aşağıdaki kriterler esas alındı ;
Hipertansiyon : Daha önceden hipertansiyon tanısı alıp antihipertansif tedavi uygulananlar veya antihipertansif ilaç kullanmayıp daha önce yapılan muayenelerde ve tansiyon çizelgesi takiplerinde tansiyon arteryel > 140 / 90 mmHg olanlar hipertansif kabul edildi. Kan basıncı değerleri olarak da muayene esnasında belli zaman aralıklarıyla 3 kez ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri alındı (75)

Hiperlipidemi : Açlık plazma ölçümünde Total Kolesterol > 200mg/dl, LDL kolesterol > 130mg/dl, Trigliserid > 200mg/dl olanlar ve başvuru esnasında statin tedavisi alanlar hiperlipidemik kabul edildi (75).

Diyabet : HbA_{1c} > %6, açlık kan şekeri > 126 mg/dl olması veya daha önceden diyabet tanısı konulup antidiyabettik ajan kullanan hastalar diyabettik kabul edildi (75).

Sigara : Son 1 yıl içinde sigara içen hastalar aktif içici olarak değerlendirildi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) : Muayene esnasında boyu ve kilosu ölçülen hastaların kilo (kg) / boy (m)² formülüne göre VKİ hesaplandı.

Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya toplam 74 erkek ve 34 bayan olmak üzere toplam 108 hasta alındı. Hastalar koroner anjiyografi sonrası, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

3.2.) Görüntüleme ve Laboratuvar Yöntemleri

3.2.1.) Laboratuvar yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların anlık idrar örnekleri alındı. İdrar numunelerinden alınan 10 ml' lik örnekler içine bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazin idrar konsantrasyonu 10 µg/mL olacak şekilde eklendi. Bu şekilde idrarda oto oksidasyonun devamının ve 8-İsoPGF_{2α} düzeyindeki değişimlerin önlenmesi amaçlandı. Alınan idrar örnekleri saklanmak üzere - 80 °C seviyesindeki donduruculara konuldu.

Biriktirilen idrar örnekleri daha sonra hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında, Assay Designs şirketine ait "Correlate-EIA 8-Iso-PGF₂α enzim immünoassay kiti (Katalog No: 900-010)" kullanılarak çalışıldı ve 8-Iso-PGF₂α düzeyleri ölçüldü.

Hastaların plazma lipit değerleri olarak da kliniğe başvuru esnasında, 12 saatlik açlığı takiben, alınan kanların biyokimya laboratuvarında rutin yöntemlerle değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkan lipit düzeyleri kabul edildi.

3.2.2.) Görüntüleme Yöntemleri

Karotis IMK ölçümü için hastalar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde kaldırıldı. Ardından sağ ve sol karotis arterler Toshiba Poversion 7500 (Kore) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probuyla görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm. distalinden yaklaşık 1 cm' lik bir segment belirlenip, video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından IMK ölçüm programı olan M'ATH ® standart versiyon 2.0.1.0 [program yazarı:P-J TOUBOUL 1998 (Fransa) yayıncı firma: Metris (Fransa)] ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı, daha sonra bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara Judkins yöntemiyle koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografik olarak sol ana koroner arter, diğer 3 majör koroner arter, bunların 2,0 mm ve üzerindeki yan dallarında, arter lümenini %50 veya daha fazla daraltan lezyon olması anlamlı koroner darlık olarak kabul edildi. Bu hastalar koroner arter hastalığı grubuna dahil edildi.

3.2.3.) İstatistiksel Yöntemler

Çalışma süresince toplanan veriler SPSS 10.0 programına kaydedildi ve istatistiksel analizler aynı programda gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli veriler için student-t testi, kategorik veriler için Ki-kare testi kullanıldı. Beklenen değerlerden birinin 5' in altında olması durumunda Yates düzeltmesi veya Fischer's Exact test kullanıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için tek yönlü ANOVA, kategorik değişkenler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmada Tukey HSD testi, kategorik değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. KAH' nı tahmin etmede kullanılabilir bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 108 hasta katıldı. Bu hastaların 62'sinde (%61,1) anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tespit edildi, geri kalan 46 hastada (%38,9) anjiyografik koroner arter hastalığı tesbit edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların genel özelliklerine bakıldığında ise 74 ü (%68,5) erkek, 34'ü bayan (%31,5), 28'i diyabetik (%25,9), 36 tanesi sigara içicisi (%33,3), 87'si hipertansif (%80,6), 61'i hiperlipidemik (%56,5) idi. Bu bakılan parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi yapıldığında; cinsiyet, sigara ve diyabet, koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel fark oluştururken bu fark hipertansiyon ve hiperlipidemide gözlenmedi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: KAH' na Göre Grupların Cinsiyet, Hipertansiyon, Diyabet, Sigara, Hiperlipidemi Açısından Değerlendirilmesi

Demografik özellikler	(n)	KAH(+)	KAH(-)	P
Erkek	(74)	%80,6 (50)	%52,2 (24)	0,02
Diyabet	(28)	%75 (21)	%25 (7)	0,029
Sigara	(36)	%72,2 (26)	%27,8 (10)	0,028
Hipertansiyon	(87)	%59,8 (52)	%40,2 (35)	>0,05
Hiperlipidemi	(61)	%57,4 (35)	%42,6 (26)	>0,05

Çalışmaya alınan hastaların yukarıdaki parametreler dışında bakılan yaş, lipid profili, muayene esnasında ölçülen tansiyon arteryel, VKİ değerlerinin çalışma gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında sadece koroner arter hastalığı grubunda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HDL kolesterol ($p=0,01$) seviyeleri düşük bulunmuş, diğer parametreler arasında her iki grup arasında istatistiksel fark gözlemlenmemiştir (Çizelge 4.2-4.3).

Çizelge 4.2: Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş, Lipit Parametreleri, Vücut Kitle İndeksi, Kan Basıncı Ortalama Değerleri

Bakılan Parametre	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	58	± 9
T.Kolesterol (mg/dl)	191,4	± 42,8
LDL Kolesterol (mg/dl)	114,8	±35,2
HDL Kolesterol (mg/dl)	44,6	±12,5
Trigliserid. (mg/dl)	158,4	±93,6
Sistolik KB (mm/hg)	143,3	±23,3
Diastolik (mm/hg)	87,1	±11,6
VKİ (kg/m ²)	27,7	±3,7

Çizelge 4.3: Koroner Arter Hastalığına Göre Yaş, Lipit Profili, Kan Basıncı, Vücut Kitle İndeksi Ortalama Değerleri

Bakılan parametre	KAH(+)	KAH(-)	P
Yaş	59 ± 8	57 ± 10	p>0,05
Total Koles (mg/dl)	186,2 ± 42,2	198,3 ± 43,2	p>0,05
LDL Koles. (mg/dl)	113,6 ± 34,1	116,4 ± 36,9	p>0,05
HDL Koles (mg/dl)	40,5 ± 8,6	50 ± 14,6	p=0,01
Trigliserid (mg/dl)	162,4 ± 74,6	152, 8 ± 114,9	p>0,05
SİS KB (mm/hg)	145,6 ± 23,3	140 ± 23	p>0,05
DİA KB (mmhg)	87,6 ± 11,4	86,3 ± 11,9	p>0,05
VKİ (kg/m ²)	27,8 ± 3,6	27,5 ± 3,6	p>0,05

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçlara bakıldığında ise anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya reseptör blokörü kullanan hasta sayısı 44, beta bloker 17, kalsiyum kanal blokeri 11, alfa bloker 6, statin 19, diüretik veya nitrat kullanan hasta sayısı ise 3 olarak bulundu. Bu ilaçların kullanım oranları arasında çalışmada değerlendirilen iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı.

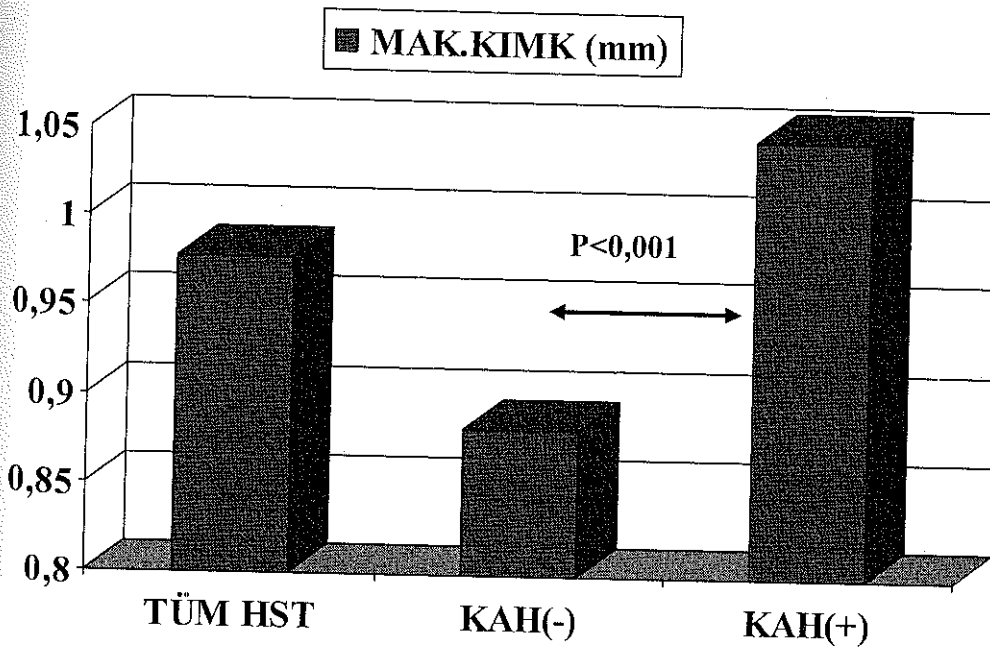
Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal değerlendirmelerinden sonra çalışmada esas bakılan parametreler olan 8-

İsoPGF₂α düzeyleri ve KIMK ölçümlerinin sonuçları hasta grupları için değerlendirildi.

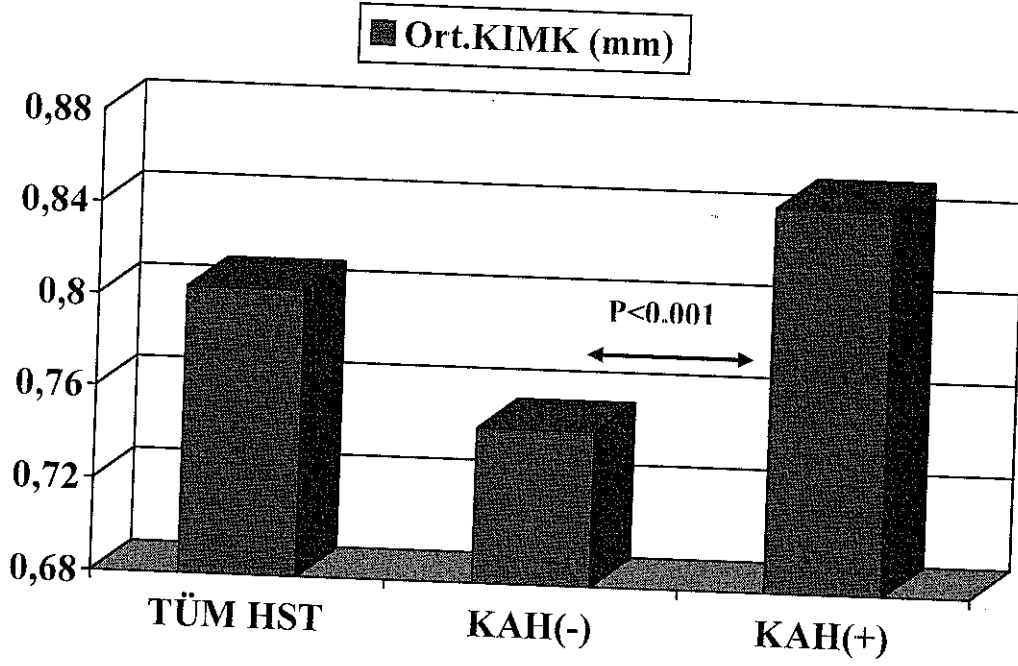
Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grupların iki taraflı KIMK' ları değerlendirildiğinde gerek ayrı ayrı ölçülen ortalama ve maksimum değerler, gerekse her iki arterin KIMK değerlerinin ortalaması alındığında 2 grup arasında anlamlı fark gözlemlendi (Şekil 4.1 / 4.2 – Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4: KIMK' nın Tüm Hastalar ve KAH' na Göre Değerleri

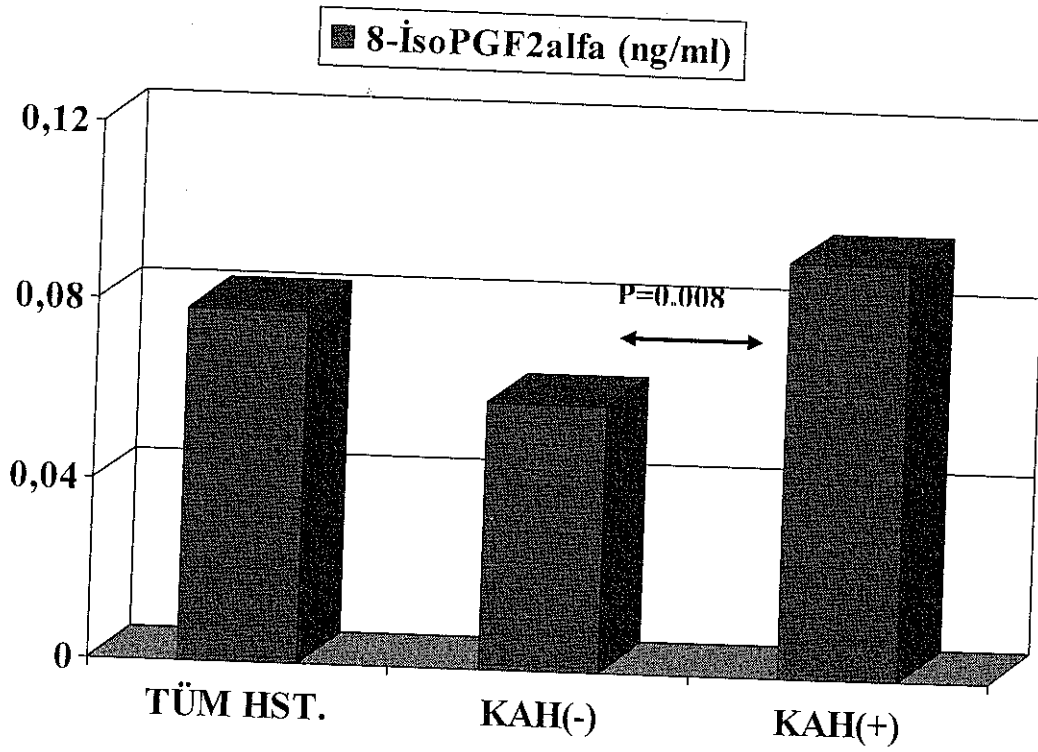
İlgili KIMK(mm)	Ortalama (mm)	KAH(+)	KAH(-)	P
Sağ Mak	0,972 ± 0,134	1,042 ± 0,101	0,878 ± 0,114	<0,001
Sağ Ort	0,798 ± 0,114	0,846 ± 0,090	0,733 ± 0,110	<0,001
Sol Mak	0,981 ± 0,128	1,050 ± 0,103	0,888 ± 0,095	<0,001
Sol Ort	0,810 ± 0,100	0,848 ± 0,079	0,760 ± 0,104	<0,001
Maksimum	0,977 ± 0,128	1,046 ± 0,098	0,883 ± 0,101	<0,001
Ortalama	0,804 ± 0,102	0,847 ± 0,078	0,747 ± 0,103	<0,001



Şekil 4.1: Tüm Hastalar ve KAH' na Göre Maksimum KIMK Değerleri



Şekil 4.2: Tüm Hastalar ve KAH' na Göre Ortalama KIMK Değerleri



Şekil 4.3: Tüm Hastalar ve KAH 'na Göre 8-IsoPGF₂α Düzeyleri

Çizelge 4.5: Tüm Hastaların ve KAH' na Göre 8-İsoPGF₂α Düzeyleri

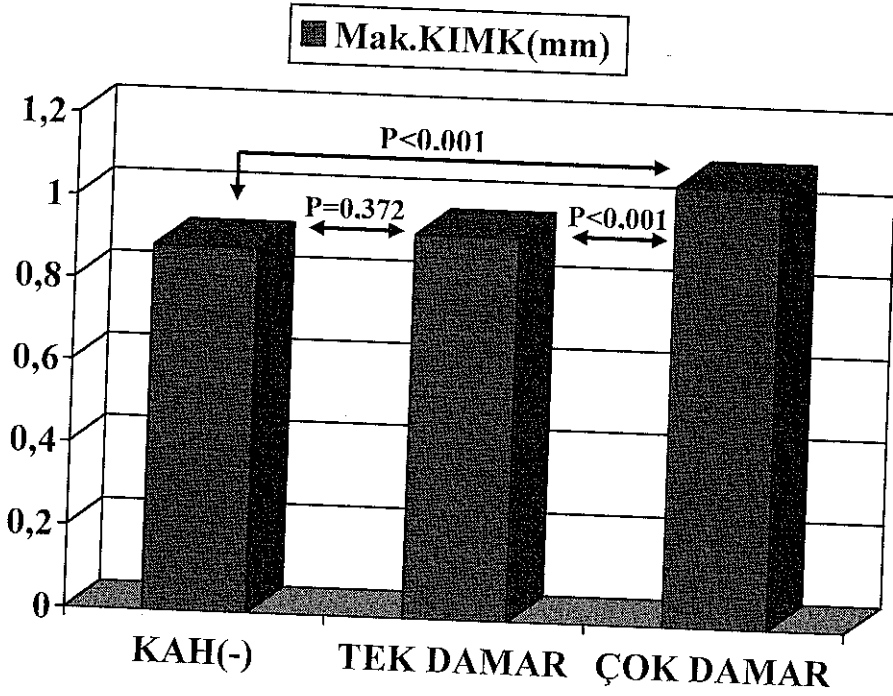
	Ortalama	KAH(+)	KAH(-)	P
8-İsoPGF ₂ α (ng / ml)	0,0785±0,0616	0,0927±0,0512	0,0594±0,0494	0,008

8-İsoPGF₂α düzeylerine bakıldığında, koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında fark vardı (Çizelge 4.5 / Şekil 4.3)

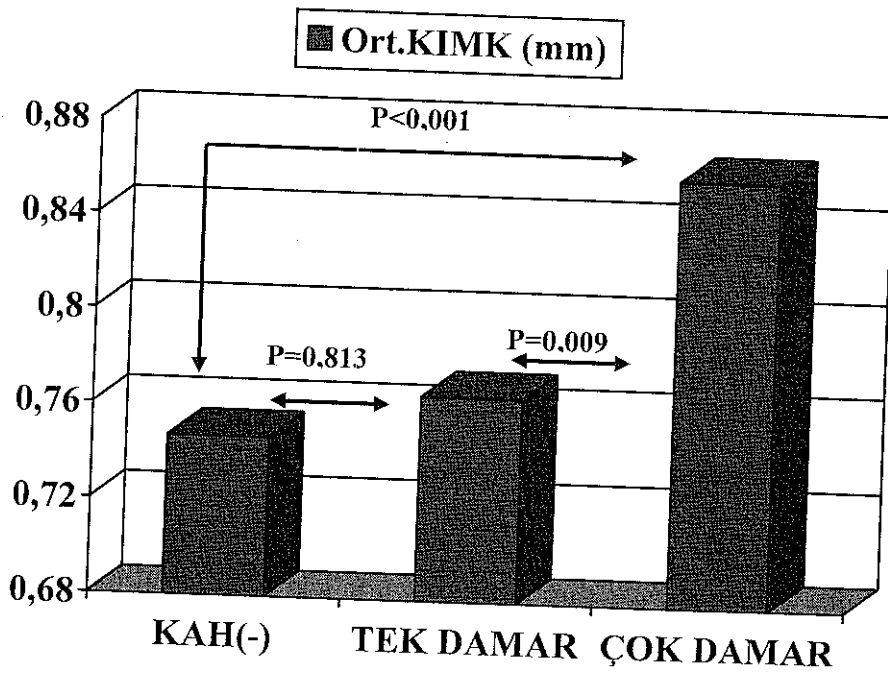
Bu iki ana grubun değerlendirilmesinden sonra koroner arter hastalığı grubu tek damar ve çok damar hastalığı olarak 2 gruba ayrıldı. Daha sonra bu gruplar, kendi içlerinde ve koroner arter hastalığı olmayan grupla maksimum ve ortalama KIMK, 8-İsoPGF₂α düzeyleri bakımından karşılaştırıldı

Koroner arter hastalığı grubunda 9 adet tek damar hastası mevcuttu. Bu üç hasta grubunun ortalama KIMK' ları karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı olmayan grubun KIMK 0,883 ± 0,101 mm, tek damar hastalığı olanların 0,929 ± 0,052, çok damar hastalığı olanların 1,066 ± 0,090 mm olarak bulundu (Şekil 4.4 / 4.5). Çok damar hastalığı bulunanların KIMK değeri gerek tek damar gerekse koroner arter hastalığı olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi (p<0,001). Tek damar hastalığı ile koroner arter hastalığı olmayanlar karşılaştırıldığında ise tek damar hastalığına ait değer yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlama ulaşmadı (p=0,372).

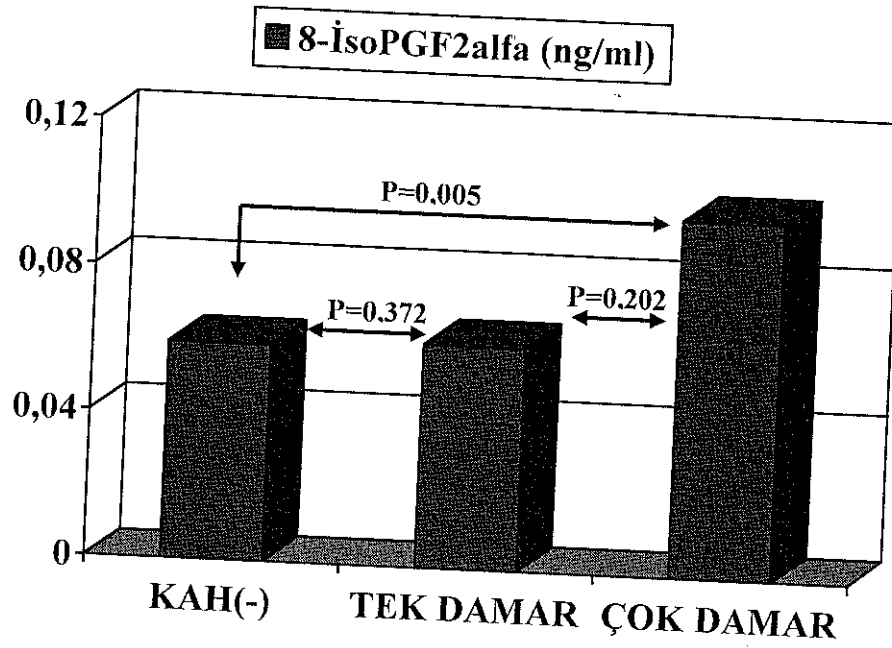
8-İsoPGF₂α için yapılan benzer değerlendirmede ise, koroner arter hastalığı olmayan grubun düzeyi 0,0594 ± 0,0494 ng/ml, tek damar hastalığı 0,0613 ± 0,0153 ng/ml, çok damar hastalığı olanların 0,0980 ± 0,0533 ng/ml olarak bulundu (Şekil 4.6). Bu değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece çok damar hastalığı olanlarla koroner arter hastalığı olmayanlar arasında istatistiksel fark bulundu (p=0,005). Tek damar ile çok damar hastalığı karşılaştırıldığında çok damar hastalığı lehine bir yükseklik olmakla birlikte anlamlı değildi (p=202).



Şekil 4.4: KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre Maksimum KIMK Değerleri



Şekil 4.5: KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre Ortalama KIMK Değerleri



Şekil 4.6: KAH Varlığı ve Ciddiyetine Göre 8-IsoPGF₂α Düzeyleri

KIMK ve 8-IsoPGF₂α düzeyleri her iki grup için ayrı olarak değerlendirildikten sonra, çalışmada esas araştırılan bu iki parametrenin koroner arter hastalığı ile ilişkisi, çalışmada değerlendirilen diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri ile birlikte çok değişkenli regresyon analizinde değerlendirildi (Çizelge 4.6).

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde cinsiyet (P=0,041), diyabet (P=0,013), HDL düzeyi (P=0,01), KIMK ortalama (P=0,002) ve KIMK maksimum değerleri (P<0,001) koroner arter hastalığını tahmin etmede bağımsız değişken olarak saptanırken; hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, VKİ, yaş ve 8-IsoPGF₂α düzeyleri ise koroner arter hastalığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 4.6: KAH Risk Faktörleriyle KIMK ve 8-IsoPGF₂α Düzeyinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Değerlendirilen Parametreler	P	R
Yaş	0,444	-,043
Cinsiyet	0,041	-2,28
Max KIMK	<0,001	67,07
Ort KIMK	0,002	-46,3
Diyabet	0,013	-3,02
Sigara	0,639	-,465
Hipertansiyon	0,073	-2,3
VKI	0,759	-,037
Hiperlipidemi	0,086	1,79
HDL düzeyi	0,01	-,137
8-IsoPGF ₂ α	0,882	-,734

Bu değerlendirmeden sonra yapılan ROC analizinde koroner arter hastalığı açısından maksimum KIMK için cut-off değer 0,956 mm olarak saptandı. Bu değer için koroner arter hastalığı için sensitivitesi %87, spesifitesi %85 olarak bulundu. 8-IsoPGF₂α için yapılan ROC analizi sonrası 0,063 ng/ml değerinde koroner arter hastalığı için sensitivitesi %83, spesifitesi %81 olarak bulundu. Tüm hasta grupları için 8-IsoPGF₂α ve maksimum KIMK arasında korelasyon analizi yapıldığında ise aralarında orta dereceli korelasyon gözlemlendi (R=0,385).

5. TARTIŞMA

Aterosklerozun oluşumunda, endotel hasarı bunun sonucunda oluşan endotel fonksiyon bozukluğu, vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve ortaya çıkan yeniden damarsal yapılanma önemli aşamaları oluşturur. Tüm bu aşamaların gerçekleşmesinde damar duvarında artmış oksidatif strese bağlı ortaya çıkan okside-LDL önemli rol oynar. Bu nedenle ateroskleroz gelişiminde vasküler yatakta lipit birikimi kadar bunun oksidasyonu da önemlidir. Ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki bu bağlantıdan dolayı, son yıllarda vücutta artmış oksidatif stresin göstergesi olan lipit peroksidasyon ürünleri ile aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki büyük ilgi görmektedir.

Çalışmamızda vücutta artmış oksidatif strese bağlı olarak ortaya çıkan, non enzimatik lipit peroksidasyon ürünü 8-İsoPGF₂α düzeyleri ile koroner arter hastalığının varlığını ve yaygınlığını araştırdık.

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olan grupta 8-İsoPGF₂α düzeylerini, koroner arter hastalığı olmayan gruba göre yüksek bulduk. Koroner arter hastalığının ciddiyetine göre düzeyleri değerlendirdiğimizde ise çok damar hastalığı olan grupta 8-İsoPGF₂α düzeyleri daha yüksekti. Fakat tek damar hastalığı ile koroner arter hastalığı olmayan grup arasında ise 8-İsoPGF₂α düzeylerini, tek damar hastalığı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte biraz daha yüksek oranda bulduk. Çok damar hastalığı olan grubun 8-İsoPGF₂α düzeyleri, tek damar hastalığı olan gruptan yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Çalışmamızda tek damar hastalığı olan grubun sayısının az olması, bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Koroner arter hastalığı geleneksel risk faktörleri açısından, çalışma grupları arasında diyabet, cinsiyet, sigara ile istatistiksel açıdan anlamlı fark var iken hipertansif ve hiperlipidemik hastaların oranı koroner arter hastalığı grubunda daha yüksek olmakla birlikte bu oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Koroner arter hastalığının ortaya çıkmasında etkili olan bu faktörlerle 8-İsoPGF₂α düzeyleri arasında ilişki pek çok çalışmada

gösterilmiştir (62,64,65,68). Bu faktörlerin eşliğinde koroner arter hastalığı grubunda daha yüksek 8-İsoPGF₂α düzeylerinin bulunması bu bileşiğin ateroskleroza neden olan olayların bir sonucunun yanı sıra direkt ateroskleroz gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Schweldwm ve ark. gaz kromatografi yöntemiyle 8-İsoPGF₂α' yı kullanarak, koroner arter hastalığı ile oksidatif stresin ilişkisini değerlendirdiği bir çalışmada koroner arter hastalığı grubunda daha yüksek değerler bulmuşlardır. Bu çalışmada risk faktörleri sayısı arttıkça 8-İsoPGF₂α düzeylerinin de arttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında koroner arter hastalığı risk faktörleri ile birlikte çok değişkenli regresyon analizinde değerlendirilen 8-İsoPgF₂α düzeyleri, diyabet, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile birlikte koroner arter hastalığının bağımsız belirteci olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 80 pmol / mmol üzerindeki değerlerde koroner arter hastalığı ile daha kuvvetli ilişki saptamışlardır (75).

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında farklılık saptanmadı, bunda her iki grup arasında antihipertansif ilaç kullanma oranının benzer olmasının ve de belirtilen tansiyon arteryel değerlerinin muayene esnasında ölçülmüş olmasının, özellikle koroner arter hastalığı olmayan grupta beyaz önlük tansiyonu etkisinin ortadan kaldırılamamasından kaynaklanabilir. Çünkü koroner arter hastalığı grubunda hipertansif hasta oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark ölçülen kan basıncı değerlerine yansımamıştır.

Lipit profilleri değerlendirildiğinde ise total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri arasında her iki grup arasında farklılık yoktu. Bu sonuçta özellikle koroner arter hastalığı grubunda olan bazı hastaların çalışmaya alınmadan önce akut koroner sendrom geçirmiş olmaları ve bu kliniği olan kişilerde ilk 24 saatten sonra bakılan lipit parametrelerinin 6 ile 8 haftalık dönemde normalden daha düşük bulunması ve koroner arter hastalığı grubunda yer alan hastaların çalışma öncesi statin kullanması lipit parametrelerini etkilemiş olabilir.

Ayrıca aterosklerozun gelişiminde esas etkili olan faktörün okside LDL kolesterol olduğu düşünülürse, eğer çalışmamızda okside LDL kolesterol düzeyleri değerlendirilseydi belki de benzer LDL kolesterol düzeylerinde, 8-İsoPGF₂α düzeyleri ile korale bir şekilde daha yüksek okside-LDL kolesterol düzeyleri saptanabilirdi HDL kolesterol düzeyleri ise koroner arter hastalığı grubunda düşük bulunmuştur. Koroner arter hastalığı grubundaki düşük HDL düzeyleri, vasküler yataktan LDL kolesterol uzaklaştırılmasını azaltmıştır. Bunun sonucu olarak LDL oksidasyonu ve inflamasyon artarak ateroskleroza neden olmuştur.

Çalışmada koroner arter hastalığı olarak referans değer anjiyografik olarak %50 ve üstü alınması, bunun altında plağı olan veya plağı olmayan hastaların normal gruba dahil edilmesine neden olmuştur. Fakat aterosklerotik plak gelişiminde, öncelikle intimada olan lipit birikiminin zamanla media tabakasına kaydığı, tunica lamina eksterna tabakasına ulaştıktan sonra arter lümenine doğru ilerlediği bilinmektedir ve bu etki intrakoroner ultrasonografi çalışmalarıyla görsel olarak da desteklenmiştir (76). Bu nedenle koroner arter hastalığı olmayan grubun tamamen normal koroner arterlere sahip olduğunu söylemek güçtür. Fakat lümeni daraltan plak oluşum sürecinin inflamasyon ve artmış oksidatif stresle hızlandığı düşünülürse, koroner arter hastalığı olmayan grupta vasküler yataktaki oksidatif stresin daha az olduğu bunun da daha düşük 8-İsoPGF₂α düzeyleriyle sonuçlandığı açıktır. Kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, statinlerle yapılan çalışmalarda tedavi sonrası azalmış oksidatif stres parametrelerine eşlik eden plak ilerleme hızındaki azalmalar oksidatif stresin ateroskleroza olan etkilerini açıkça göstermektedir (77).

Oksidatif stres sadece artmış serbest oksijen radikallerinin sonucunda değil azalmış antioksidan aktivitenin (glutasyon peroksidaz, superoksid dismutaz, nitrik oksid sentetaz) doğurduğu dengesizliğe bağlı da olabilir. Dolayısıyla koroner arter hastalığının ciddiyetinde yetersiz antioksidan kapasite de rol oynayabilir. Yaygın koroner arter hastalığına göre tek damar hastalığında plak yırtılması daha çok ön plandadır ve bu patolojik olayda vasküler yatağın artmış oksidatif yükünün yanı sıra diğer lokal

faktörlerde etkili olmaktadır. Çalışmamızda tek damar hastalığı olanlarla koroner arter hastalığı olmayanlar arasında, 8-İsoPGF₂α düzeyleri açısından fark izlenmemesi bu faktörlerden kaynaklanmış olabilir

Vassalle ve ark. oksidatif stres ile koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi plazma 8-İsoPGF₂α düzeyleriyle, toplam antioksidan kapasite ile karşılaştırarak araştırmışlardır. Çalışma sonucunda koroner arter hastalığı ile plazma 8-İsoPGF₂α düzeyleri arasında pozitif korelasyon, total antioksidan kapasite arasında ise negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu ilişki risk faktörlerinin sayısı ile de uyumludur (78).

Plazma 8-İsoPGF₂α düzeyleri ile koroner arter hastalığı dışında periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi Mueller ve ark. göstermişlerdir. Koroner arter hastalığı ile ilgili çalışmalara benzer şekilde, 8-İsoPGF₂α periferik arter hastalığının bağımsız belirteci bulunmuştur (79).

Oksidatif stres aterosklerotik hastalıkların gelişiminde anahtar rol oynamaktadır ve buna bağlı oluşan oksidatif yük, geleneksel risk faktörlerinin sayısı artıça pozitif yönde artış göstermektedir. Bu nedenle ateroskleroz ve komplikasyonlarını önlemek için uyguladığımız tedavilerde önemli olan oksidatif stresi azaltmak, en azından antioksidan kapasiteyle dengede tutmak olmalıdır. Özellikle antihipertansif, antilipidemik, antidiyabetik tedavilerin primer hedeflere ulaşmadaki etkinliğinin takibi dışında oksidatif yüke olan etkilerini değerlendirmek de tedavi hedeflerinin içinde yer almalıdır.

Ateroskleroz kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle vücuttaki arteriyel sistemin herhangi bir seviyesinde olan aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, diğer arteriyel sistemlerdeki aterosklerotik durum hakkında da bilgi verir. Bu ilişkide özellikle koroner arterler, karotis arterler ve femoral arterler arasındaki bağlantı daha ön plandadır. Çünkü ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteriyel sistemlerinin kolay görüntülenebilmesi sayesinde bu arterlerdeki

aterosklerozun derecesi belirlenerek dolaylı yoldan koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunabilir (80).

Ateroskleroz gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin ciddiyeti ve sayısı ile aterosklerotik hastalıkların gelişme riski ilişkili olsa da, aterosklerotik hastalıkları olan bazı kişilerde bu risk faktörlerinin olmadığı saptanmıştır. Bu özelliklere sahip olan kişilerde aterosklerotik hastalık riskini belirlemek güç olmaktadır (80). Bu nedenlerden dolayı son yıllarda hem aterosklerozun ciddiyetinin belirlenmesinde hem de risk faktörlerine yönelik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde KIMK kullanılmaktadır.

Bizde çalışmamızda aterosklerozun biyokimyasal bir belirtici olabileceği düşünülen 8-IsoPGF₂α' nın yanında KIMK' nın koroner arter hastalığı ile ilişkisini değerlendirdik. Çalışmada anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların bulbusdan 2-3 cm. öncesinde yer alan ana karotis arter bölümü, uzak kenar ölçüm yöntemiyle ölçülerek bulunan değerlerin koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışma sonucunda KIMK gerek koroner arter hastalığının varlığı ile gerekse hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı bulundu. KIMK açısından bulunan sonuçlar bu konu ile ilgili olarak daha önce yapılan pek çok klinik çalışma ile benzerdi. Bu konuyla ilgili olarak Finlandiya' da yapılan, toplam 1288 sağlıklı erkeğin değerlendirildiği çalışmada 1 yıllık takip sonucunda ana karotis arter maksimum IMK ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada plak varlığı kalp krizi geçirme olasılığı ile daha ilişkili bulunmuştur (81). Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında ise 65 yaş üstü 5000' den fazla kişi ortalama 6,2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada ana karotis arter dışında internal karotis arter IMK değerlendirilmiş ve yıllık IMK değeri arttıkça inme ve koroner arter hastalığı insidansında arttığı ve bölgelere göre yapılan değerlendirmede internal karotis arter intima media kalınlığı artmış kalp krizi riskiyle, ana karotis arter intima media kalınlığı ise artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur (69). Bu konuyla ilgili yapılan en büyük çalışmalardan birisi olan ARIC çalışmasında KIMK ile kalp krizi riski araştırılmıştır. Bilinen

koroner arter hastalığı olmayan 45 - 64 yaş arası toplam 16000 kişi 6 - 9 yıl takip edilmişlerdir. Ölçüm alanları olarak ana karotis arter, bulbus ve internal karotis arterin IMK' ları uzak kenar ölçüm yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Kardiyovasküler Sağlık çalışmasından farklı olarak ana karotis arter intima media kalınlığı kalp krizini belirlemede daha üstün bulunmuştur (82). Karotis ve femoral arter intima media kalınlığının değerlendirildiği APSIS çalışmasında ise ortalama yaşı 60 olan toplam 558 stabil anjina pektoris olan hasta 3 yıl izlenmiştir. Kardiyovasküler ölüm ve kalp krizi gerek karotis gerekse femoral arter maksimum, ortalama IMK' ları ile ilişkili bulunurken, tekrarlayan revaskülarizasyon yapılanlarda maksimum ve ortalama femoral arter IMK daha fazla bulunmuştur. Ölüm ve kalp krizi riskini belirlemede ise karotis arterde plak varlığı, femoral arterde yer alan plağa göre ilişkili bulunmuştur. Çalışma sonucunda karotiste yer alan plakların hassas plağa bağlı koroner lezyonları, femoral plakların ise aterosklerozun yavaş ilerlemesinin göstergesi olup, restenozla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (83). Göğüs ağrısı ile başvuran toplam 228 hastada yapılan bir çalışmada ise karotis hastalığının varlığı ile ciddi koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu grup hastalarda daha çok sol ana koroner ve 3 damar hastalığı tesbit edilmiştir. Kalp yetmezliği olan 78 hastada yapılan bir çalışmada iskemik kardiyomiyopati grubunda KIMK daha yüksek bulunmuştur. Karotis arter IMK >1mm , plak varlığı ve ciddi darlıktan en az bir tanesinin olması iskemik kardiyomiyopatiyi %96 sensitivite ve %89 spesifite ile göstermiştir (84). Koroner arter hastalığı ile koroner kalsifikasyon ve KIMK' nın incelendiği bir çalışmada her iki parametre gerek koroner arter hastalığının varlığı gerekse yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada koroner arter hastalığı açısından IMK' nın sensitivitesi %84 spesifitesi %60 olarak gözlenmiştir (85).

Koroner arter hastalığı ile olan ilişkiyi değerlendirmenin dışında, KIMK ölçüm yöntemleri ateroskleroz açısından risk oluşturan hiperlipidemik, hipertansif hasta gruplarına verilen tedavinin ateroskleroza etkisini değerlendirmek için çalışmalarda kullanılmıştır.

KIMK pek çok çalışmada kullanılmış olmakla birlikte ölçüm konusunda halen bir standardizasyon yoktur. Farklı ölçüm yöntemleri kullanılmakla birlikte, bizimde çalışmamızda kullandığımız, uzak kenar ölçüm yöntemiyle ana karotis arter IMK ölçümü çalışmalarda tercih edilmiştir. Özellikle internal karotis arter ve bulbus ölçümlerinde bilgisayar desteğinden tam olarak yararlanılamaması, en az 3 farklı ölçüm ortalamasını gerektirmesi, araştırmacılara bağlı ölçüm çeşitliliğinin engellenememesi ve son olarak da ana karotis arter ölçümünün daha kolay tekrar edilebilir olması nedeniyle internal karotis arter ölçümleri tercih edilmemektedir (80).

Çalışmada bakılan her iki yöntem patolojik durumlar dışında, fizyolojik durumlarda da artış gösterir, özellikle yaşa bağlı olarak düzeyleri artar. Fakat bizim çalışmamızda her iki grubun yaşları eşit olduğu için bu etki çalışmada göz ardı edilmiştir.

Koroner arter hastalığı ile 8-İsoPGF₂α ve KIMK arasındaki ilişki ayrı ayrı literatürler eşliğinde ve çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildi. Fakat bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen literatürlerden farklı olarak, koroner arter hastalığı belirteci olabileceği öne sürülen iki yöntem aynı hasta popülasyonunda birlikte değerlendirildi. Çalışmada bakılan parametrelerin cut-off değerlerine göre koroner arter hastalığı açısından KIMK, 8-İsoPGF₂α' ya göre daha yüksek sensitiviteye sahip değere ulaştı. Koroner arter hastalığını belirlemede KIMK ve 8-İsoPGF₂α çalışmada bakılan risk faktörleriyle birlikte regresyon analizinde değerlendirildi. Analiz sonucunda diyabet, KIMK, cinsiyet, düşük HDL kolesterol seviyeleri KAH' nı belirlemede anlamlı bulunurken, 8-İsoPGF₂α açısından benzer bir sonuca ulaşılamadı. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda ise çalışmamızla ters bir şekilde, 8-İsoPGF₂α açısından anlamlı sonuçlar bulunmuştur (75,78,79).

Fakat bizim çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak KIMK' nin kullanılması bu sonuca yol açmış olabilir. Çünkü KIMK ateroskleroza pozitif ve negatif yönde etkili faktörlerin ortak sonucunu gösterirken, 8-İsoPGF₂α ise ateroskleroz gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olan

oksidatif stresin göstergesidir. Ateroskleroz gelişiminde artmış oksidatif stres etkili olmakla birlikte, vasküler yataktaki diğer faktörlerde önemlidir. Bu konuda özellikle artmış arteriyel katılığın, azalmış arteriyel elastisitenin, artmış nabız basıncının etkili olduğu ileri sürülmektedir ve bu parametrelerin KIMK gibi koroner arter hastalığı ile de ilişkisi gösterilmiştir. Asemptomatik ailesel hiperlipidemisi olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada artmış okside LDL düzeyleri ile birlikte 8-İsoPGF₂α düzeyleri gösterilmişken, aynı grupta sağlıklı insanlara göre IMK arasında fark gösterilememiştir. Bu sonuca neden olarak da her iki grup arasında nabız basıncı arasında fark olmaması vurgulanmıştır (86). Yukarıdaki faktörlere ek olarak damarsal yapılardan kaynaklanan bölgesel kan akımı değişiklikleri ve koagulan, antikoagulan sistemler arasındaki dengelerde ateroskleroz oluşumunda etkilidir.

Regresyon analizi sonucu, 8-İsoPGF₂α'nın koroner arter hastalığı açısından eşlik eden risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olacağını göstermektedir. Karotis intima media kalınlığı açısından baktığımızda ise bu parametrenin eşlik eden risk faktörleri olmaksızın koroner arter hastalığını belirlemede bağımsız bir değişken olabileceğini göstermektedir. Bu sonuca göre KIMK aterosklerozu belirlemede ve ciddiyetini saptamada daha etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmada KIMK ile 8-İsoPGF₂α arasında orta dereceli bir korelasyonun bulunması da ateroskleroz gelişiminde oksidatif stresin yanı sıra diğer faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ateroskleroz oluşumunda etkili risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi riskin ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemlidir. Aterosklerotik hastalıkların gelişimi için oksidatif stres tek başına yeterli olmamakla birlikte, mevcut risk faktörlerine eklenmesi ve tedavi hedeflerinin içine alınması gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gerek karotis intima media kalınlığı, gerekse 8-İsoPGF₂α düzeyleri koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bulunan sonuçlara göre ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan, artmış oksidatif stresin invivo göstergesi 8-İsoPGF₂α düzeyleri ile aterosklerotik hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkinin varlığı, bu biyokimyasal parametrenin ileride eşlik eden risk faktörleriyle birlikte aterosklerotik hastalıklar için risk sınıflamasında ve diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi ateroskleroza neden olan hastalıkların tedavilerinin etkinliğini değerlendirmede bizlere yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunun için öncelikle ateroskleroz açısından risk oluşturan 8-İsoPGF₂α değerinin yaş ve cinsiyete göre belirlenmesi gerekmektedir. Günümüzde halen böyle bir değer bulunmamaktadır.

Aterosklerozun saptanmasında ve risk sınıflamasında son yıllarda kullanılmaya başlanan KIMK' nın koroner arter hastalığı bakımından risk oluşturan eşik değeri yaşa ve cinsiyete göre kesin belli olmasa da, 0,950 mm veya 1 mm üstündeki değerlerin risk oluşturduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda bu değer 0,960 mm olarak bulunmuştur.

KIMK ve 8-İsoPGF₂α düzeyleri aterosklerozun ciddiyetinin tespitinde, kardiyovasküler risk faktörleri tedavilerinin ateroskleroza etkisinin belirlenmesinde kullanılacak parametrelerdir. Şu an için KIMK' nın kanıtlanmış koroner arter hastalığında ve artmış koroner arter hastalığı riskini belirlemedeki rolü, 8-İsoPGF₂α' ya göre daha açıktır. 8-İsoPGF₂α ile yapılan çalışmalar küçük çaplı ve kanıtlanmış aterosklerotik hastalıklarla ilgilidir. Aterosklerotik hastalıklardaki rolünü tespit etmek ve özellikle risk sınıflaması açısından 8-İsoPGF₂α' nın büyük çaplı, uzun süreli epidemiolojik çalışmalara ihtiyacı vardır.

ÖZET

Bu çalışmada KIMK ve vücuttaki oksidatif stres seviyesi ile ilişkili olan 8-IsoPGF₂α'nın KAH ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya anjiyografik koroner arter hastalığı olmayan 46 kişi (grup1) ve koroner arter hastalığı olan 62 kişi (grup 2) alınmıştır. Çalışmada KIMK değerleri bilgisayar destekli ortamda uzak kenar ölçüm yöntemiyle, 8-IsoPGF₂α düzeyleri ise idrarda radyoimmün assay yöntemiyle belirlenmiştir.

Grup 2' de erkek , diyabetik, sigara içen hasta daha fazla iken ($p<0,05$), daha düşük HDL kolesterol değerleri mevcuttu ($p=0,01$). Grup 1' in maksimum ve ortalama KIMK değerleri sırasıyla $0,883 \pm 0,0101 / 0,747 \pm 0,103$ mm. Grup 2' in ise $1,046 \pm 0,098 / 0,847 \pm 0,078$ mm olarak bulundu ($p<0,001$). Maksimum KIMK için cut-off değeri 0,956 mm olarak kabul edildiğinde KAH için sensitivitesi %87, spesifitesi %85 saptanmıştır. 8-IsoPGF₂α düzeyleri ise gruplara göre sırasıyla $0,0594 \pm 0,0494$ ng/ml $0,0927 \pm 0,0512$ ng/ml ($p=0,008$) olarak bulundu. Cut-off değeri 0,063 ng/ml belirlendiğinde KAH için sensitivitesi %83, spesifitesi %81 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmadan sonra her iki parametrenin, çalışmada değerlendirilen diğer risk faktörleriyle birlikte koroner arter hastalığını tahmin etmedeki rolü regresyon analizinde değerlendirildiğinde, maksimum ve ortalama KIMK değerleri istatistiksel anlamlılığını korur iken ($p<0,01$), 8-IsoPGF₂α ise anlamlılığını yitirmiştir ($p= 0,882$).

KAH için riskin belirlenmesinde ve KAH risk faktörleri tedavi sonuçlarının ateroskleroz açısından değerlendirilmesinde KIMK ve 8-IsoPGF₂α düzeyleri kullanılabilir. Özellikle asemptomatik, erken dönem aterosklerozun noninvaziv ve biyokimyasal olarak tespitine olanak sağlayan bu iki yöntem sayesinde aterosklerozun erken dönemde tedavisi ile etkin koruma sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, 8-IsoProstan F₂α
Karotis intima Media Kalınlığı

KAYNAKLAR

- 1) Boersma H, Doornbos G, Blomberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML. Cardiovascular disease in Europe . European registries of cardiovascular disease and patient management European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France 1999.s. 15 -22
- 2) Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, s.11 - 25
- 3) Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study Am Heart J 1990; 120: 963 - 9
- 4) Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH: Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. Circulation 1992; 86: 1664 - 9
- 5) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351 - 364
- 6) Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. Circ Res 1990; 66: 169 - 1702
- 7) Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease – Lippincott - Raven 1996 - Philadelphia 327-359
- 8) Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocystein and coronary artery disease. Int. J Epidemiol 1995; 24 :704 - 709
- 9) Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects Am J Med 2002; 112: 556 - 565
- 10) Wright RS, Kottke TE, Gau GT. Hyperlipidemia and other risk factors for atherosclerosis. Chapter 10. Mayo Clinic Cardiology review second edition 2001: 133 -145

- 11) Barret E, Suarez L, Khraw KT. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis*. 1984; 12: 903 - 908
- 12) Dotewall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between plasma fibrinogen and other risk factors cardiovascular disease in man and women. Results from the Göteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol*. 1994; 4: 369 - 374
- 13) Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2: 2295 - 2300
- 14) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *NEJM* 1986; 314: 488
- 15) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-809
- 16) Steinberg D. Oxidative modification of LDL atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062
- 17) Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325 - 333
- 18) Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69: 19 - 29
- 19) Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stack RS, Morrissey JH et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619 - 622
- 20) Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45 - 54
- 21) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993, 69: 377 - 381
- 22) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized LDL in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785

- 23) Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease-Lippincott - Raven* 1993 - Philadelphia 1463 - 1474
- 24) Lewin G, Popv IN. Antioxidative Homeostase. *Med Akt* 1988;14:130 -1
- 25) Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000; 205: 1 - 11
- 26) Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactive endothelium derived relaxing factor. *Am J Physiol* ; 250: 1986, 822 - 7
- 27) Galle j, Schneider R, Heinloth A. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: role of oxidative stress. *Kidney Int.* 1966; 49: 1304 - 13
- 28) Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 79 - 110
- 29) Kuehl FA, Eagan RW. Prostaglandins, arachidonic acid and inflammation. *Science.* 1980; 210: 978 - 84
- 30) Herdener M, Heigold S, Sran M, Bauer G. Target cell-derived superoxide anions cause efficiency and selectivity of intercellular induction of apoptosis. *Free Radical Biol Med.* 2000; 29 1260 - 1271
- 31) Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 7A - 11A.
- 32) Hwang J, Ing MH, Slazar A, Lassegue B, Griendling K, Navab M, Sevanian A, Hsiai TK. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. *Circ Res.* 2003; 93:1225 - 1232
- 33) Wamholtz A, Nickening G, Schultz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M et al. Increased NADH-oxidase mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin angiotensin system. *Circulation.* 1999; 99: 2027 - 2033

- 34) Szöcs K, Lassegue B, Sorescu D, Hilenski LL, Valppu L, Couse TL et al. Upregulation of Nox-based NAD(P)H oxidases in restenosis after carotid injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 21 - 27
- 35) Nelken NA, Soifer SJ, Keffe J, Vu TK, Charo IF, Coughlin SR. Thrombin receptor expression in normal and atherosclerotic human arteries. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1614 - 1621
- 36) Channon KM. Oxidative stress and coronary plaque stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1751 - 1752
- 37) Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Brecht M, Gamez G, Tatge H et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity patients with coronary artery disease; relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003; 107:1383 - 1389
- 38) Reddy MA, Thimmalapura PR, Lanting L, Nadler JL, Fatima S, Natarajan R. The oxidized lipid and lipoxygenase product 12(s)-hydroxyeicosatetraenoic acid induces hypertrophy and fibronectin transcription in vascular smooth muscle cells via p38 MAPK and c AMP response element-binding protein activation. Mediation of angiotensin II effects. *J Biol Chem.* 2002; 277: 9920 - 9928
- 39) Laursen J, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice; implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 2001; 103: 1282 - 1288
- 40) Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Müller K, Konkol C, Saure H et al. Inhibition of geranyl geranylation reduces angiotensin II mediated free radical production in vascular smooth muscle cells; involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rca I GTPase. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 646 - 654
- 41) Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653 -1659

- 42) Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 6434 - 6438
- 43) Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxanase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress; studies in PON-1 knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 774 - 784
- 44) Keaney JJ, Larson M, Vasani R, Wilson P, Lipinska P, Corey D. et al. Obesity and systemic oxidative stress; clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 434 - 439
- 45) Ramos KS, Zhang Y, Sadhu DN, Chapkin RS. The induction of proliferative vascular smooth muscle cell phenotypes by benzo(a)pyrene is characterized by up-regulation of inositol phospholipid metabolism and c-Ha-ras gene expression. *Arch Biochem Biophys*. 1996; 332: 213 - 222
- 46) Nugteren DH et al. Non-enzymatic conversion of all-cis 8, 11, 14-eicosatrienoic acid into prostaglandin E1. *Rec Trav Chim* 1967; 86:1237 - 1245.
- 47) Cracowski JL, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trend Pharmac Sci* 2002; 23 (8) : 360 - 6.
- 48) Miggin SM, Kinsella BT. Thromboxane A₂ receptor mediated activation of the mitogen activated protein kinase cascades in human uterine smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1539: 147 - 162
- 49) Brault S, Martinez-Bermudez AK, Marrache AM. Selective neuromicrovascular endothelial cell death by 8-isoprostoglandin F_{2α}: possible role in ischemic brain injury *Stroke* 2003; 34: 776 - 8
- 50) Cranshaw JH, Evans TW, Mitchell JA. Characterization of the effects of isoprostanes on platelet aggregation in human whole blood. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1699 - 706

- 51) Janssen L J 2002a. Are endothelium – derived hyperpolarizing and contracting factors isoprostanes? *Trends Pharmacol. Sci* 23, 59 - 62
- 52) Marliere S, Cracowski J.L, Durand T, Chavanon O, Bessard J, Guy A et al. The 5-series F₂ isoprostanes possess no vasomotor effects in the rat thoracic aorta, the human internal mammary artery and the human saphenous vein. *Br. J. Pharmacol* 135, 1276 - 1280
- 53) Cracowski JL, Devillier P, Durand T, Stanke-Labesque F, Bessard G. 2001b. Isoprostoglandin E₂ type III (8-iso-prostoglandin E₂) evoked contractions in human internal mammary artery. *Life Sci.* 68, 2405 - 2413
- 54) Nou X, Roberts II, Taber DF, Morrow JD, Kanai KK, Gobeil Jr, Bernier SG. 2001. 2,3 – Dinor – 5,6-dihydro-15- F_{2t} – isoprostane: a bioactive prostanoid metabolite. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281, R 391 – R 400
- 55) Morrow JD, Frei B, Longmire AB, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y et al. 1995. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂ isoprostanes) in smokers. *N. Engl. J. Med* 332, 1198 - 1203
- 56) Obwegeser R, Oguogho A, Ulm M, Berghammer P, Sinzinger H. 1999. Maternal cigarette smoking increases F₂ - isoprostanes and reduces prostacyclin and nitric oxide in umbilical vessels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 57, 269 - 279
- 57) Cracowski JL et al. Vascular biology of the isoprostanes. *J Vasc Res* 2001; 38: 93 – 103
- 58) Iuliano L. et al. Angioplasty increases coronary sinus F₂ - isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J. Am Coll. Cardiol.* 2001; 37 :76 – 80.
- 59) Cayatte AJ, Du Y, Oliver Krasinski J, Lavielle G, Verbeuren TJ, Cohen RA. 2000. The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E - deficient mice ; evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis *Arterioscler. Thromb. Vas Biol* 20, 1724 -1728

- 60) Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Dubois-Rande JL, Adnot S. 2003. Improvement of endothelial function by TP - receptor antagonist S 18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1198 - 1204
- 61) Patrignani P. 2000. Effects of vitamin E supplementation on F₂ isoprostane and thromboxane biosynthesis in healthy cigarette smokers. *Circulation* 102, 2165 - 2168
- 62) Reilly M. 1996. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 94, 19 - 25
- 63) Davi G. 2003a. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type I diabetes mellitus. Role of interleukin - 6 and disease duration. *Circulation* 107, 3199 - 3203
- 64) Navab M. 2002. Oxidized lipid as mediators of coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol* 13, 363 - 372
- 65) Davi G. 1997b. In vivo formation of 8-epi-PGF₂α is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 3230 - 3235
- 66) Reilly MP. 1998. Increased formation of distinct F₂ - isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* 98, 2822 - 2828
- 67) Davi G. 2001. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation* 104, 1124 - 1128
- 68) Minuz P. 2002. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation* 106, 2800 - 2805
- 69) Kuller L, Borhani N, Furberg C. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164 - 1179
- 70) Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Herat J* 2001; 53: 458 - 62

- 71) Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intima media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753 - 9
- 72) Hennerici C, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Toubol PJ, Hennerici M, editors. *Intima – Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 83 - 89
- 73) Van Bortel LM, Vanmolkot FH, van der Heijden – Spek JJ. Does B-mode common carotid artery intima media thickness differ from M-mode? *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1333 - 1336
- 74) Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Tentolouris CA, Avgeropoulou CC. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischemic and non ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 919 - 26
- 75) Schwedhelm E, PhD; Bartlin A, MD; Lenzen H, MD; Tsikas D, PhD; Mass R, MD; Brümmer J, MD et al. Urinary 8-iso- Prostaglandin F₂α as a Risk Marker in Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation* . 2004; 109: 843 - 848
- 76) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med* 1987; 316: 1371-1375
- 77) Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell TA et al. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679 - 1687
- 78) Vassalle C, Petrozzi N, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 308 - 315
- 79) Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Haidinger D, Schmid N, Roth N. Serum total 8-iso prostoglandin F₂α : A new and independent

- predictor of peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40: 768 - 73
- 80) Jacques D, Barth MD PhD. An update on carotid ultrasound measurement of intima media thickness. *Am. J. Cardiol* 2002; 89 (suppl) : 32B - 39B
- 81) Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245 - 9
- 82) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987 - 1993. *Am J. Epidemiol* 1997; 146: 483 - 494
- 83) Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22: 62 - 72
- 84) Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanidis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30: 1002 -7
- 85) Coronary artery calcification and carotid intima media thickness in ischemic heart disease. Department of Cardiology and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Centre of Cardiac and Pulmonary Rehabilitation, The John Paul II Hospital, Cracow, Poland. *Kardiol. Pol.* 2002, 57, 83
- 86) Alagona C, Soro A, Westerbacka J, Yitalo K, Salonen JT, Salonen R, Yki-Jarvinen H, Taskinen R. Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol. *Eur F. Clin Invest* 2003; 33 (6) : 457 - 463