



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE VE TOTAL OKSİDAN DURUM KAN DÜZEYLERİ İLE AORT
ESNEYEBİLİRLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Kerem KÖZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE VE TOTAL OKSİDAN DURUM KAN DÜZEYLERİ İLE AORT
ESNEYEBİLİRLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Kerem KÖZ

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Bülent ÖZDEMİR

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı	3
2.2. Aortun Elastik Özellikleri	15
2.3. Oksidatif Stresin Koroner Arter Hastalığı ve Aort Elastikiyeti ile İlişkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastalar	25
3.2. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi	26
3.3. Total Antioksidan Durum ve Total Oksidan Durum Ölçümü	26
3.4. Aortik Çapların, Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü ve Aort Distensibilitesinin Hesaplanması	27
3.5. İstatistiksel Analiz	28
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Demografik, Temel Klinik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	29
4.2. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin dağılımı	30
4.3. Aortun Çapları ve Basınç Ölçümleri.....	30
4.4. Oksidatif Stres Parametre Sonuçları	31
4.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri ile Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki İlişki.....	32
4.6. Gensini Skoru İle Oksidatif Parametrelerin İlişkisi.....	33
4.7. Oksidatif Stres Parametreleri ve Aort Distensibilitesi Arasındaki İlişki	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR.....	42
TABLO LİSTESİ	49
ŞEKİLLER LİSTESİ	50
KISALTMALAR DİZİNİ.....	51
TEŞEKKÜR	53
ÖZGEÇMİŞ	54

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH) multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Geleneksel risk faktörlerine ek olarak oksidatif stres aterosklerozun başlangıç ve ilerleyişine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olarak kabul görmektedir. Literatürde oksidatif stres yükü artışının ve antioksidan defans sistemi yetersizliğinin KAH nedeni olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Arteriyel sertlik ise kardiyovasküler hastalıkların sonlanım noktasının yerini almış gibi görünmektedir. Çalışmamızda koroner arter hastalarında oksidatif stres ve arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya koroner anjiyografi ile en az bir damarında %50'den fazla darlık tespit edilen 51 hasta dahil edildi. Total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durum (TOS) düzeyleri hastaların plazmasından Erel'in geliştirdiği metod ile ölçüldü. Aortun sistolik ve diyastolik basınçları koroner anjiyografi sırasında alındı. Aortun sistolik ve diyastolik çapları ise aortografinin değerlendirilmesi sırasında ölçüldü. Çaplar ve basınçlar belirlendikten sonra formüle göre aort distensibilitesi (AD) hesaplandı. Aynı zamanda hastaların Gensini skoru ölçüldü.

TAS ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0,280$, $p = 0,047$). TOS düzeyi ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile AD arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. TOS değeri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,417$, $p = 0,002$).

Sonuç olarak, KAH bulunan bireylerde oksidatif stres ile AD arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda, TAS ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. AD'nin azalmasına TAS düzeyindeki artışın arteriyel sertlik artışına vücudun gösterdiği bir cevap olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, oksidatif stres, aort distensibilitesi

SUMMARY

Relationship Between Total Oxidant/Antioxidant Status and Aortic Distensibility in Patients With Stable Coronary Artery Disease

Coronary artery disease (CAD) is believed to have a multifactorial etiology. In addition to traditional risk factors, oxidative stress has been regarded as one of the most important contributors to the initiation and progression of atherosclerosis. Oxidative stress is related to vascular inflammation, endothelial dysfunction and vascular damage. A number of reports in the literature implicate excessive plasma oxidative stress and/or inadequate antioxidant defenses as the cause of CAD. Arterial stiffness is also recognized as a surrogate end point of cardiovascular disease. In our study, we aimed to investigate whether there was a relationship between oxidative stress and arterial stiffness in patients with coronary artery disease.

In this study, we enrolled 51 patients who had at least 50% stenosis in one of the epicardial coronary arteries demonstrated angiographically. The total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) levels were assessed in the plasma of the patients by Erel's method. Systolic and diastolic pressures of aorta were recorded during coronary angiography procedure. Systolic and diastolic diameters of aorta were measured during examination of aortography. After determination of pressures and diameters, aortic distensibility (AD) was calculated according to the formula. Also Gensini score was measured.

We determined statistically significant but powerless negative correlation between TAS levels and AD ($r=-0,280$, $p=0,047$). Aortic distensibility was not correlated with TOS and oxidative stress index (OSI) levels. Also we found a significant positive correlation between Gensini score and TOS level ($r=0,417$, $p=0,002$).

Consequently, in our study that evaluate the relationship between aortic distensibility and oxidative stress parameters in patients with coronary artery disease; it's found that there was a significant negative corelation between TAS and aortic distensibility. This result could be a defensive response to arterial stiffness increment.

Key words: Coronary artery disease, oxidative stress, aort distensibility



1. GİRİŞ

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde tüm ölümlerin en başında yer almaktadır. 2012 yılında dünya genelinde 17,5 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile ölmüştür ki bu tüm ölümlerin %31'ine denk gelmektedir. Bu ölümlerin 7,4 milyona KAH, 6,7 milyona ise inme neden olmuştur (1). Yine 2010 yılında, Birleşik Devletlerde iskemik kalp hastalığı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan tüm ölümlerin %48'inden sorumlu olmuştur (2). KAH prevalansının önümüzdeki dekatlarda artacağı öngörülmektedir.

KAH'a bağlı ölümlerin altında yatan neden %99 oranında aterosklerozdur. Ateroskleroza yatkınlık yaratan mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve birçok faktör karmaşık yollar aracılığıyla ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, lipid metabolizması bozukluğu, koagülasyon oluşumunda artış, inflamasyon ve endotel işlevlerinin bozukluğunu da içeren çok sayıda faktörün ateroskleroz gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir (3).

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanların lehine olan dengesizlik durumudur ve hasar verici etkilere öncülük eder. Oksidatif stres ve vasküler inflamasyon, endotelial disfonksiyon ve vasküler hasar ile ilişkilidir. Hipertansiyon (HT) ve ateroskleroz patofizyolojisinin bir parçasında oksidatif stres ve kronik vasküler inflamasyon bulunmaktadır (4).

KAH ile yakın ilgisi ispatlanmış bir diğer konu ise arteriyel sertliktir. Aortik sertlik aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, HT, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort elastikiyeti kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı ve aort sertliğinin KAH'nı öngördüğü bilinmektedir (5). KAH ile aort sertliği arasındaki ilişki; asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlar ile beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir. KAH ciddiyeti ile aortun aterosklerozu

ciddiyeti arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve aortun ateroskleroza aorta sertliği üzerinde direkt etkiye sahiptir. Aortik sertlik nisbeten basit, noninvaziv metodlarla ya da invaziv metodlar ile değerlendirilebilir. Aortik distensibilite aortun elastisite indekslerindedir ve aortik sertliği yansıtır (6).

Bu bilgiler ışığında KAH yaygınlığı ile yakından ilişki içerisinde olan oksidatif stres ve aortik sertlik arasında anlamlı bir ilişki olması beklenmesi doğal olacaktır. Ancak literatürde aortun elastik özellikleri ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada koroner arter hastalarında oksidatif stres ve aortik distensibilite (AD) arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Koroner Arter Hastalığının Tanımı

KAH, koroner arter kan akımının genellikle ateromatöz bir plakla daralması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli faktörlerin oluşturduğu hastalık olarak adlandırılabilir. Miyokardın beslenmesini bozan nedenler koroner arterlerle alakalı olabileceği gibi, kapaklar veya miyokardla ilgili patolojilerle de ortaya çıkabilir. Bu hastalık tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır (7).

KAH klinikte kararlı anjina pektoris, akut koroner sendrom (AKS) (kararsız anjina pektoris, akut miyokard enfarktüsü), sessiz iskemiler, ani ölüm, kalp yetersizliği ve ileti bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilir (7).

Kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) ise genellikle egzersiz, duygusal veya başka streslerle tetiklenen, tekrarlayabilen, ancak kendiliğinden de gelişebilen, iskemi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokard ihtiyaç/sunum dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır. Bu tip iskemi/hipoksi atakları sıklıkla göğüste geçici sıkıntı hissi ile ilişkilidir. KKAH, bir AKS sonrasındaki kararlı hale gelmiş ve sıklıkla asemptomatik seyreden dönemleri de kapsamaktadır. Kararsız sendromlardan kararlı hale geçiş, net sınırları olmayan bir süreklilik olduğu için, koroner vazospazmın neden olduğu istirahat anjinası KKAH kapsamına alınabilir (8).

KKAH'ın değişik klinik tabloları altta yatan farklı mekanizmalarla ilişkilidir, bunlar:

- Epikardiyal arterlerin plaklar nedeniyle tıkanması
- Normal veya plaklı arterlerin spazmı
- Mikrovasküler işlev bozukluğu

➤ Geçirilmiş akut miyokard nekrozu ve/veya hibernasyonun neden olduğu sol ventrikül işlev bozukluğudur (iskemik kardiyomiyopati).

Bu mekanizmalar, tek başına veya birlikte etkili olabilir. Ancak, önceden revaskülarizasyon olsun veya olmasın kararlı koroner plaklar klinik olarak tamamen sessiz de kalabilir. KKAH'da miyokard iskemisi ve hipoksi, kan sunumu ve metabolik ihtiyaç arasındaki geçici bir dengesizlik sonucu ortaya çıkar (8). İskeminin sonuçları zamansal bir sıralamayla gelişir:

(1) İskemik bölgeden gelen venöz kanda H^+ ve K^+ iyon konsantrasyonu artışı

(2) Ventriküler diyastolik ve sonrasında sistolik işlev bozukluğu ile bölgesel duvar hareket bozukluğu bulguları

(3) ST segment ve T dalga değişikliklerini içeren elektrokardiyografi (EKG) bulgularının gelişmesi

(4) Kardiyak iskemik ağrı (anjina)

Bu sıralama; perfüzyon, metabolizma veya duvar hareketlerine dayalı görüntüleme tekniklerinin iskeminin saptanmasında EKG ya da semptomlara göre daha duyarlı olmasının nedenini açıklamaktadır. İskemi sonrası adenozin gibi metabolitlerin salınımı, hassas sinir uçlarını uyarıp anjinayı oluşturmaktadır, ancak henüz tanımlanmamış başka olası mekanizmalar nedeniyle şiddetli iskemiye rağmen anjinanın oluşmadığı görülebilmektedir (8).

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

İskemik kalp hastalığının çağdaş toplumdaki yeri etkilenen insanların epidemik sayıları ile ispatlanmıştır. 15,400,000 Amerikalının iskemik kalp hastalığı sahibi olduğu, bunlardan 7,800,000'inin anjina pektoris tariflediği ve kalan 7,600,000'inin ise miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş olduğu belirlenmiştir (2). Framingham çalışmasına dayanan verilere göre, yaşam boyu semptomatik KAH gelişme riski 40 yaş sonrası erkeklerde %49, kadınlarda ise %32 dir. 2010 yılında, iskemik kalp hastalığı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan tüm ölümlerin %48'inde sorumlu olmuştur ve Amerikalı erkek ve kadınlarda ölümün tek başına en sık nedenidir (2).

İskemik kalp hastalığının ekonomik maliyeti ürkütücüdür, 2010 yılında Birleşik Devletler'de 204,4 milyar dolar olarak ölçülmüştür (2). Son birkaç dekatta KAH'a bağlı yaş spesifik mortalitede istikrarlı düşüş olmasına rağmen, iskemik kalp hastalığı dünya genelinde ölümlerin en başta gelen nedenidir. KAH oranının, yaklaşan dekatlarda yükün daha düşük sosyoekonomik gruplara kayması, obezite ve tip 2 DM prevalansının artması, yaşlı popülasyonun artması ve kardiyovasküler risk faktörlerinin genç nüfusta artması ile beraber artacağı öngörülmektedir. DSÖ 2020 yılında, KAH'dan kaynaklanan global ölümlerin 2005 yılındaki 7,6 milyondan 11,1 milyona çıkacağını belirlemiştir (9).

Klinik tablo çok çeşitli olduğu için, KKAH'nın prevalans ve insidansını belirlemek güçtür ve çalışmalar arasında sayılar kullanılan tanıma bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Epidemiyolojik açıdan, kararlı anjina esas olarak öyküye dayalı bir tanıdır ve bu nedenle klinik kararı temel alır. Toplum temelli çalışmalarda anjina prevalansı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artış göstererek, kadınlarda 45-64 yaşları arasında %5-7 iken 65-84 yaşları arasında %10-12'ye, erkeklerde 45-64 yaşları arasında %4-7 iken 65-84 yaşları arasında %12-14'e çıkar (10). Mevcut verilere göre, batılı toplumlarda 45-65 yaşları arasındaki erkeklerde komplikasyonsuz anjina pektorisin yıllık insidansı %1 civarında, 65 yaşın altındaki kadınlarda ise insidans bu oranın hafifçe üstündedir (10,11). Yaşla birlikte belirgin bir artış olmakta, 75-84 yaşları arasında kadın ve erkeklerde insidans yaşla %4'e ulaşmaktadır (11). Tanı araçlarının duyarlılığının artması da, KAH tanısı almış kişilerin günümüzdeki prevalansının yüksekliğine katkıda bulunuyor olabilir. Mikrovasküler anjina ve vazospastik anjina konusunda epidemiyolojik veri yoktur. Ancak, yakın zamandaki klinik veriler kararlı anjinası olan ancak anjiyografide koroner darlık saptanmayan hastaların üçte ikisinde koroner vazomotor işlevlerin bozuk olduğunu düşündürmektedir (12).

2.1.3. Arter Duvarı Anatomisi

Arterler kalbin pompaladığı kanı vücudun her tarafına taşıyan damarlardır. Arterlerin arteriyoller, müsküler arterler ve elastik arterler olmak üzere 3 tipi vardır (3,13).

➤ Arteriyoller: Arterler içinde ince olanıdır. Bunların duvarları kalın, lümenleri ise dardır. Arteriyel basınç, bu arteriyollerin duvarındaki düz kas hücrelerin tonusu ile ayarlanır. Bu kasların tonusu artacak olursa kan basıncı yükselir.

➤ Müsküler arterler: Kanı vücuttan çeşitli bölümlerine taşırlar. Dağıtıcı arterler olarak bilinir. Bunların duvarındaki düz kaslar, sirküler olarak bulunurlar ve kasıldıklarında damar lümenini daraltırlar. Bu tür arterler gerektiğinde genişleyerek ihtiyacı olan bölgelere daha fazla kan gitmesini sağlarlar. Koroner ve renal arterler müsküler tipte arterlerdir.

➤ Elastik arterler: Vücuttaki en kalın damarlardır. Elastik arterlerde, elastik, fibrilden zengin media sistol sırasında genişler; damar duvarının diyastol sırasında elastik geri çekilmesi kanı, periferik vasküler sistem içinde ileri doğru iter. (Örnek; aorta ve pulmoner arter)
Koroner arter duvarı üç konsantrik tabakadan oluşur (3,13).

a) Tunika intima: Tek kat endotelial hücreler ve altında minimal sub endotelial bağ dokudan oluşur. İnternal elastik lamina ile media tabakasına ayrılır.

b) Tunika media: Düz kas hücrelerinden oluşur. 1/3 iç kısmı internal elastik membrandaki pencereler aracılığı ile damar lümeninden, 2/3 dış kısmı tunika adventisyadaki vazo vazorumlardan beslenir.

c) Tunika adventisya: Sinir lifleri ve vazo vazorumları içeren kuşatıcı bağ dokusundan oluşur

2.1.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

2.1.4.1. Sigara kullanımı

Sigara içimi aralarında stabil anjina, AKS, ani ölüm ve inmenin bulunduğu birçok aterosklerotik sendromu tetikler (14). Anjiyografik olarak gösterilmiş ateroskleroz ciddiyeti ile paket/yıl sigara içimi arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15). CCAIT çalışmasında sigara içimi yeni koroner lezyon oluşumu açısından bağımsız öngörücüdür (16).

Sigara kan basıncı ve sempatik tonus üzerinde olan olumsuz etkilerinin dışında myokardial oksijen sunumunda azalma gibi birçok etki ile aterotromboza katkıda bulunur (17). Hem aktif hem de pasif sigara içiciliği, endotel bağımlı vazodilatasyonu makrovasküler ve mikrovasküler yataklarda azaltır. C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-a gibi inflamatuvar markerların seviyelerini yükseltir. Lökositler endotel yüzeylerinde kümelenir vasküler hücre adhezyon molekül-1 (VCAM-1), intersellüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve endotelyal selektin düzeyleri sigara içenlerde yüksektir. Sigara kullanımının protrombotik etkileri platelet disfonksiyonu, doku plazminojen aktivatörü düzeylerindeki azalma ve doku faktör yolu inhibitör-1 düzeylerindeki değişiklikler ile ilgilidir (15).

Sigara içenler, içmeyenler karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek serum kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerine sahiptir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ise sigara içenlerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (15). Sigara içiciliği akut MI insidansında anlamlı artış ile ilişkilidir. Sigara kullanılmasının bırakılması 1-3 yıllık süre içerisinde riski anlamlı derecede azaltır (15).

2.1.4.2. Hipertansiyon

JNC-7 raporuna göre HT, sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması ve/veya anti-hipertansif ilaç kullanımı gereksinimi olarak tanımlanır (18).

Sistolik ve diyastolik kan basıncının KAH için risk oluşturu etkisi yaş ile beraber artar. Elli yaşından önce diyastolik kan basıncı iskemik kalp hastalığı için daha büyük risk oluşturur. 60 yaşında sonra ise sistolik kan basıncı daha önemlidir. Altmış yaşın üstünde diyastolik kan basıncı risk ile ters ilişkilidir ve nabız basıncı en önemli prediktördür (19). Bir milyon erişkinin dahil edildiği 61 çalışma ile yapılan metaanalizde kan basıncı 115/75 ile 185/115 mm Hg değerleri arasında her yaş için ölümcül KAH ile ilişkilidir. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg artış (ya da diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg artış) ölümcül koroner olayı ikiye katlamaktadır (20).

Akım ve basınç gibi fiziksel güçler kardiyak fonksiyonun ve yapının en önemli belirleyicileri olmalarının yanında koroner arter remodellingine ve ateroskleroza etki ederler. Sistolik kan basıncı yükseldiğinde, sol ventrikül output impedansı ve intramiyokardial duvar gerilimi artar ve sonuç miyokardiyal oksijen ihtiyaç artışıdır. Yaşlı erişkinlerde geniş nabız basıncı ve sistolik HT uygunsuz yüksek aortik impedansa katkıda bulunur. Bunun sonucunda aortik duvar kalınlığı ve kompozisyonunda değişikliklerin yol açtığı sertlik artışı meydana gelir (21).

2.1.4.3. Hiperlipidemi

1930'lu yıllardan itibaren kolesterol seviyeleri ve ateroskleroz arasında ilişki gösterilmiştir. Framingham Kalp Çalışması, Musnter Kalp Çalışması, Lipid Araştırma Kliniği Prevalans Çalışması gibi çok sayıda büyük ve gözlemsel epidemiyolojik çalışma artmış serum kolesterol seviyelerinin KAH gelişiminde nedensel rolü olduğunu ve kolesterol düşürmenin KAH riskini azaltacağını öne süren kolesterol hipotezinin temellerinin oluşmasında yardımcı olmuştur (22).

Bu çalışmalara göre kan kolesterol seviyeleri ile KAH arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur ve kolesterol seviyeleri değiştirilebilen risk faktörlerindedir. Serum total kolesterolünde her %10'luk artış KAH riskinde %20-30 artışa neden olmaktadır. Total kolesterolde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir (23). HDL kolesterol için ise ters ilişki söz konusudur. HDL kolesterolde her 1 mg/dl artış erkeklerde %2, kadınlarda %3 KAH riskinde azalma ile ilişkilidir (24).

Lacoste ve ark. (25) 32 stabil koroner arter hastasını dahil ettiği çalışmalarında hiperkolesterolemi ve trombüs formasyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hiperkolesterolemiyi hasarlı arterde trombüs oluşumu artışı ile ilişkili ve akut tromboza eğilim artışı saptamışlardır. Pravastatin tedavisinden sonra LDL kolesterol düzeyi azalması ile birlikte platelet trombüs oluşumu azalmıştır. Dolayısı ile trombojenik riskin azalması ile birlikte akut koroner olayların azalabileceğini öne sürmüşlerdir.

ACAPS çalışmasında erken ateroskleroz kanıtı bulunan ancak kardiyovasküler hastalıklar açısından asemptomatik olan 919 erkek ve kadın

hasta dahil edilmiştir. Karotis arter intima-media kalınlığı ultrasonografi ile ölçülmüştür. Üç yıl lovastatin ile tedavi sonrası placebo ile karşılaştırıldığında aterosklerozun yavaşladığı ve tersine döndüğü gösterilmiştir (26).

Tüm dislipidemili hastalar fiziksel aktiviteyi artırma, ideal kilosunu devam ettirme ve düşük kolesterol içeren diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerine davet edilmelidir. İyi motive edilmiş kişilerde LDL kolesterol düzeyinde %30 azalma sağlanabilir. Tek başına yeterli olup olmadığına dislipidemik hastanın KAH risk durumu, başlangıç lipid değerleri ve tedavi hedefleri değerlendirilerek karar verilir. Yüksek riskli kişilerde aynı zamanda farmakolojik tedaviye başlanmalıdır (23).

2.1.4.4. Obezite

Obezite, hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır (17). DSÖ verilerine göre, 2008 yılında 20 yaş üstü erişkinlerin % 35'i fazla kiloludur. Dünya genelinde obezite prevalansı 1980'den 2008 yılına ikiye katlanmıştır. 2008 yılında, dünyada erkeklerin %10'u, kadınların %14'ü obezdir. Bu rakamlar 205 milyon erkek, 297 milyon kadına, dünya genelinde ise yarım milyar erişkine (20 yaş üstü) gelmektedir (17).

TEKHARF çalışmasının 10 yıllık takip sonuçlarında, 1990'dan 2000 yılına gelindiğinde ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında artmıştır. Obezite prevalansının 2000 yılında erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21,1 olduğu belirtilmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel çalışmalarda da Türkiye'de obezite prevalansının hızlı bir şekilde arttığı görülmüştür (27).

Bel çevresinin artmış olduğu obezite tipi, santral obezite olarak adlandırılır. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde ise, erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir. TURDEP-I'de santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17 ve genelde ise %34 olarak bildirilmiştir. TURDEP-II'de ise santral obezite sıklığı genel

toplumda %53 olup kadınların yaklaşık olarak 2/3 (%64)'ü, erkeklerin ise 1/3 (%35)'ü santral obezdir (27).

En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde, vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımını BKİ'ye dayanarak yapmaktadır (17).

- Fazla kiloluluk: BKİ = 25,0-29,9 kg/m²
- Obezite: BKİ ≥30 kg/m² olarak kabul edilmektedir.

Obezitesi bulunan bireylerde yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle de IL-6, düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatabilir. Artmış protrombin aktivatör inhibitör-1 salınımı, tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve HT için zemin hazırlar (17).

Obezite glukoz intoleransı, insülin rezistansı, HT, fiziksel inaktivite ve dislipidemi ile ilişkilidir. Dolayısı ile vasküler etkileri bu faktörler üzerinden de olur (17).

Uzun süren süregelen çalışmalar, obeziteyi sadece koroner ateroskleroz ile ilişkili bulmamış, bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermiştir. Bu ilişki hem erkek hem de kadınlarda BKİ'nin çok küçük artışlarında oluşur (28). Rimm ve ark. (29) yaptıkları 3 yıl prospektif çalışmada, 65 yaşın altındaki erkekler arasında BKİ'nin KAH riski üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Beden kitle indeksi 23 kg/m² altında olanlara kıyasla relatif risk oranı; BKİ 25-28,9 kg/m² olanlarda 1,72, BKİ 29-32,9 kg/m² olanlarda 2,61, BKİ>33 kg/m² olanlarda ise 3,44 bulunmuştur.

Şahin ve ark. (30) yaptıkları çalışmada unstabil anjina pektoris ve Q dalgasız MI tanılı hem erkek hem de kadın hastalarda, bel çevresi ile Reardon ve Gensini skorları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki, bel çevresi ile KAH yaygınlığının derecesini gösterebilmesi açısından önemlidir. Abdominal obezite, ST yükselmesiz AKS'li hastalarda KAH yaygınlığının bir göstergesidir.

2.1.4.5. Diabetes Mellitus

DM hiperglisemi fenotipini paylaşan bir grup temel metabolik bozukluklara karşılık gelir. Etiyolojiye bağlı olarak insülin sekresyon azalması, glukoz kullanımında azalma ve glukoz üretiminde artma sonucu meydana gelir (31).

DM tanı kriterleri; açlık plazma glukoz değeri > 126 mg/dl, semptomlarla beraber herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz değerinin > 200 mg/dl, glikozile hemoglobin (HbA1c) $> \%6,5$, oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saatte plazma glukoz değeri > 200 mg/dL olmasıdır (31).

Son 20 yılda DM prevelansı dramatik olarak artmıştır. 1985 yılında 30 milyon vakadan, 2013'e gelindiğinde 382 milyon vaka sayısına ulaşılmıştır. Günümüz eğilimlerine bakıldığında Uluslararası Diyabet Federasyonu 2035 yılında dünya genelinde 592 milyon vaka olacağını öngörmektedir (31). Tip 1 ve 2 DM prevelansı dünya genelinde artsa da, tip 2 DM prevelansı obezite artışına, nüfusun yaşlanmasına ve ülkelerin endüstrileşmesi ile orantılı olarak daha hızlı artmaktadır (31).

DM'si bulunan hastalar aynı etnik ve yaş grubunda diyabeti olmayan bireylerle kıyaslandığında 2-8 kat daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahiptir. Diyabetik hastalardaki ölümlerin %75'i koroner kalp hastalığından kaynaklanır. Diyabetik hastalar olmayanlarla kıyaslandığında hem majör arterlerde ve hem de mikrovasküler yatakta artmış aterosklerotik yüke sahiptir (17).

Hiperglisemi mikrovasküler hastalık ilişkili olmasına rağmen, insülin rezistansı tek başına aşikar diyabet ortaya çıkmadan ateroskleroza indükler ve bu nedenle aterotromboz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. İnsülin rezistansı kavramı metabolik sendromu gündeme getirmiştir. Metabolik sendrom hipertrigliseridemi, insülin, HT, mikroalbuminüri, santral obezite ve düşük HDL kolesterol kavramlarını içerir (17). Kuipo İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışmasında metabolik sendromlu bireylerde koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite oranlarında artış gösterilmiştir (32).

Hong ve ark. (33) yaptıkları çalışmada yüksek bazal HbA1c değerlerinin KAH ciddiyeti ve KKAH bulunan bireylerde olumsuz sonuçlar için bağımsız öngörücü olduğu sonucuna varmışlardır.

İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında verilerine göre, sıkı kan şekeri kontrolü ile HbA1c'de %1 azalma sağlanarak makroanjiyopatik tüm oluşumlarda %21, akut miyokard infarktüsü gelişiminde %18 azalma sağlanmıştır (34).

DM, NCEP ATP III kılavuzunda KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (17).

2.1.4.6. Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) [Lp(a)] LDL partikülü, apolipoprotein B100 ve apolipoprotein A dan oluşan bir lipoproteindir. Plasminojen yapısına benzerliği dikkati çekmektedir. Birçok kohort çalışması Lp(a) yüksekliğinin vasküler risk için belirleyici olduğunu desteklemiştir. Bu nedenle Lp(a) KAH için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilir (17). Daha önce yapılan çalışmalarda bu etkisini doku faktörü yolu inhibitörünü inaktive ederek, plasminojen aktivatörü inhibitörünün ekspresyonunu arttırarak yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca Lp(a) oksidatif fosfolipid yolaklarında lokal etkilere sahiptir (35). Örnek ve ark. (36) yaptıkları çalışmada üç damar hastalarında, bir ve iki damar hastaları ile karşılaştırıldığında Lp(a) düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır.

2.1.4.7. CRP

Pentraxin ailesinin kanda dolaşan bir üyesi olan CRP karaciğerde üretilir. Akut faz cevabının bir parçasıdır. İnflamatuar riskin bir göstergesidir ve aterotromboz gelişiminde direkt role sahiptir (17). Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma CRP'nin miyokard enfarktüsü, inme, periferel arter hastalığı ve ani kardiyak ölümün bağımsız ve güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (37). Lokal adezyon moleküllerinin ve endotelial plasminojen aktivatör inhibitörü tip 1 ekspresyonunu arttırır. Endotelial nitrik oksit (NO) aktivitesini azaltır. Komplemanı aterosklerotik lezyonlara çağırır (17). Endotelin-1 düzeyini arttırır. Zebrack ve ark. (38) yaptıkları çalışmada CRP değerinin KAH yaygınlığı ile korele olduğunu ancak bu korelasyonun

seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir. KAH ciddiyeti ve CRP birbirinden bağımsız ve additif risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır.

2.1.4.8. Homosistein

Homosisteninin aterojenik özelliğinin endotel fonksiyonu bozukluğu ve hasarından kaynaklandığını düşünülmektedir. Homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaparak ortaya çıkardığı yönünde kanıtlar artmaktadır (39).

Homosistein plazmaya geçtiğinde homosistein tiolaktone okside olur (40). Süperoksitler ve hidrojen peroksit bu sırada üretilmektedir ve damar toksisitesinde rol oynarlar. Süperoksit radikalleri hem endotelyal bazal membran seviyesinde hem de lipid partikülleri üzerinde lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Protein C nin aktivasyonunu baskılar (41).

2.1.5. Ateroskleroz

Ateroskleroz ateroskleroz veya fibröz yağlı plak denen damar lümenine doğru çıkıntı yapan ve lümeni tıkayan, alttaki media tabakasını zayıflatan ve ciddi komplikasyonlar gösterebilen intimal lezyonlar ile karakterizedir. KAH aterosklerozun önemli bir belirtisidir. Ateroskleroz esas olarak elastik arterler ile büyük ve orta çaplı mükümler arterleri tutar. Semptomatik aterosklerotik hastalık en sık kalp, beyin, böbrek ve alt ekstremiteleri besleyen arterleri tutar. Miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs, aort anevrizmaları ve periferik damar hastalığı aterosklerozun majör sonuçlarıdır (3).

Aterosklerozda anahtar olay ateroskleroz oluşumuna yol açan intimal kalınlaşma ve lipid birikimidir. Ateroskleroz ya da aterosklerotik plak intimaldan başlayan yumuşak, sarı lipid çekirdeği (kolesterol ve kolesterol esterleri) olan ve sert, beyaz fibröz kılıfla çevrili fokal kabarık lezyondan oluşur. Aterosklerotik lezyonlar arter duvarını çevresi etrafında yalnız parsiyel tutarlar, damar uzunluğu boyunca değişkenler (3).

Aterosklerotik plaklar 3 temel komponent içerirler (3).

1. Düz kas hücreleri, makrofajlar ve diğer lökositleri içeren hücreler
2. Kollajen, elastik fibriller ve proteoglikanları içeren hücre dışı matriks
3. İntrasellüler ve extrasellüler lipid

Bu komponentler farklı lezyonlarda değişen oranlarda bulunurlar.

Zedelenmeye cevap hipotezi; ateroskleroza, endotel hasarı ile başlayan arter duvarının bir kronik inflamatuvar cevabı olarak kabul eder. Bu tezin temeli şu şekildedir.

-Genellikle hafif, permeabilitede artış, lökosit adezyonu ve trombotik potansiyel kazanımı ile karakterli endotel disfonksiyonu ile sonuçlanan kronik endotel zedelenmesi

-Başta yüksek kolesterol içerikli LDL kolesterol olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarına sızması

-Lezyondaki lipoproteinlerin oksidasyonla modifikasyonu

-Kan monositlerinin endotele adezyonunu takiben intimaya migrasyonları ve köpüksü hücrelere dönüşmeleri

-Trombositlerin adezyonu

-Düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya migrasyonuna neden olan faktörlerin aktive trombositler, makrofajlar ve damar hücrelerinden salınması

-İntimada düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kollajen ve proteoglikanların birikimine yol açan extrasellüler matriksin salınması

-Hem hücrelerin içinde, hem de hücre dışı alanda lipid birikiminin artması

Aterosklerozun değiştirilebilir risk faktörleri; hiperlipidemi, HT, sigara ve diyabettir. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise yaşlanma, erkek cinsiyet, aile hikayesi ve genetik anomalliklerdir (3).

Obezite, hareketsizlik, stres, postmenopozal östrojen eksikliği, fazla karbonhidrat alınımı, Lp(a), klamidya pneumonia enfeksiyonu ve katılaştırılmış doymamış yağ alımı ise daha az önemli, belirsiz ve ölçülemeyen riskler sınıfına girer (3).

Aterosklerotik KAH komplikasyonları miyokard ihtiyacına göre azalmış koroner perfüzyon nedeni le oluşur. Damar değişiklikleri, epikardiyal koroner arterlerin sabit aterosklerotik daralması, parçalanmış aterosklerotik plak yüzeyinde intraluminal trombüs oluşması, trombosit agregasyonu ve vazospazm arasındaki kompleks değişimleri içerir (3).

2.2. Aortun Elastik Özellikleri

2.2.1. Aorta Sertliğinin Tanımı ve İçeriği

Arteriyel sertlik damar duvarında fonksiyonel ve yapısal olumsuz değişikliklerin en erken göstergelerinden biridir. Arteriyel yatakların dejeneratif sertliği arteriyoskleroz olarak adlandırılır ve ateroskleroz ile karıştırılmamalıdır. Ateroskleroz ise endovasküler inflamasyon, lipid oksidasyonu ve plak oluşumunun yarattığı darlık olarak karşımıza çıkar. Diffüz, progresif ve yaşa bağımlı süreç sonucunda tüm damar yatakları etkilenir (42).

Aort sertliğinin içeriğini anlamak için bazı anahtar noktaları kavramak gereklidir. Bunlar;

1- Büyük arterler kanı periferik arterlere iletme görevi dışında her ventriküler kasılma sonrası uygun bir vasküler tampon görevi de yaparlar. Bu nedenle, proksimal aorta elastinden zengindir. Her sistolik iletme izin verir ve atım hacmine uyum sağlar. Distal damar yatağında gidildikçe elastikiyet azalır, damarlar kollajen fibrillerinin artması ile birlikte artan oranda sertleşir (43).

2- Çevresel duvar stresi (σ) Laplace kanuna göre tanımlanır. Damar basıncı ve yarıçapı ile doğru, damar kalınlığı ile ters orantılıdır. Gerilme (ϵ) ise bir objeye ya da yapıya uygulanan kuvvet sonucunda uzunlukta oransal değişimdir (44).

3- Elastik katsayısı Young katsayısı olarak bilinir. Duvar stresinin gerilmeye oranıdır. Duvarın yapısında bulunan maddelerin intrinsik yapısı ile ilişkilidir (44).

$E: \sigma/C$ (C kompliyans olarak tanımlanır)

4- Arteriyel sertlik bozulmaya karşı oluşan direnç olarak anlaşılabilir. Aort sertliği, damar düz kas hücreleri ve elastin, kollajen ve fibrillini içeren hücre dışı matriks arasındaki ilişkiye bağımlıdır (44). Arteriyel sertliğin non-invaziv değerlendirilmesi için en geçerli metot nabız dalga hızı (PWV) ölçümüdür. Basitliği, doğruluğu ve olumsuz sonuçları ön görmesi nedeni ile altın standart ölçüm olarak kabul edilir (45). Moens-Korteweg eşitliği

PWV'yi tanımlar. PWV damar sertliğinin karekökü ile orantılıdır. Damar çapı ve kalınlığındaki değişikliklere duyarlı değildir (44).

5- Arteriyel kompliyans (C) sabit damar uzunluğunda, basınç değişimine (ΔP) bağlı damar çapında meydana gelen mutlak değişim (ΔD) olarak tanımlanır. Sertlik teriminin tersidir (44).

Distensibilite, birim alanda birim basınç artışı sonrası meydana gelen göreceli çap değişimidir (44).

Distensibilite ($10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$)= $\frac{AoS-AoD}{AoD \times \text{Nabız basıncı}}$, formülüne göre hesaplanmıştır.

6- Nabız morfolojisi ileri giden ve geri yansıyan nabız dalgalarının bileşkesidir ve 3 faktöre bağlıdır. Bu faktörler sol ventrikül ejeksiyon süresi ve amplitüdü, yansıyan dalganın amplitüdü ve periferden yansıyan dalganın hızıdır (44).

7- Uzun dönemde, damar duvarındaki mekanik stres ve elastik lamellerin gerilmesi yapısal değişikliklere ve sertleşmeye yol açar (46). Arteriyel sertlik yaşla birlikte kötüleşmeye devam eder.

8- Arteriyel sertlik gelişiminde genetiğin de rol oynadığı görülmektedir. Matriks metalloproteinaz-9 gen polimorfizmleri artmış arteriyel sertliğin bağımsız öngörücüleridir (47).

2.2.2. Aortik Sertliği Etkileyen Faktörler

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

2.2.2.1. Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı

2.2.2.2. Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi

2.2.2.3. Hastalıklar: HT, hiperkolesterolemi, DM, KAH, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik

2.2.2.1. Fizyolojik Özellikler

2.2.2.1.1. Yaş

Yaşla birlikte arter duvarları sertleşir. Yaşla birlikte luminal genişleme, duvar kalınlaşması ve elastik özelliklerde azalma oluşur. Elastin lifleri kırılır, vasküler kalsifikasyon ve endotel disfonksiyonu meydana gelir.

Lee ve ark. (48) hazırladıkları derlemede bu değişiklerin nabız basıncı, sistolik kan basıncı ve PWV'de artışa neden olduğunu belirtmişlerdir.

2.2.2.1.2. Cinsiyet

Nethononda ve ark. (49) yaşları 21 ile 85 arasında değişen 717 kişide PWV ve AD'yi kardiyak manyetik rezonans eşliğinde ölçmüşlerdir. Bu araştırmada, ilerleyen yaşla birlikte aort elastikiyetindeki azalmanın kadınlarda anlamlı derecede daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır. Postmenopozal kadınlarda görülen kardiyovasküler olay artışına bu durumun katkısı olduğu belirtilmiştir.

2.2.2.1.3. Boy

Non-invaziv ölçülen PWV değeri arteriyel nabız dalgasının ilerlediği yol ile bağlantılıdır. Boy ile kat edilen yol arasında orantı vardır. Bu da PWV ve boy arasındaki negatif ilişkiyi açıklar (50). Wang ve ark. (51) bu problemi fark etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ölüm ile PWV arasındaki ilişkiyi belirlerken boy için ayarlanmış risk oranı hesaplamışlardır.

2.2.2.1.4. Kan Basıncı

Kan basıncının oluşturduğu gerilim aortun genişlemesine neden olur. Bu gerilim elastin liflerden çok kollajen liflere yansır. Kan basıncı HT olsun ya da olmasın arteriyel sertlik için bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilir. Taquet ve ark. (52) 429 orta yaşlı sağlıklı kadında PWV ve kardiyovasküler risk faktörlerini çalışmışlardır. Kan basıncı ve HT ile PWV arasında güçlü ve pozitif ilişki saptamışlardır.

2.2.2.1.5. Hormonal Durum

Hougaku ve ark. (53) yaşla beraber azalan testesteron seviyelerinin vasküler fonksiyonu ve yapıyı değiştirebileceğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada uzun süreli takip sonucunda yaşla beraber azalan testesteron seviyeleri ile nabız basıncı ve sertlik indeksi arasında anlamlı derecede ters ilişki saptamışlardır. Rajkumar ve ark. (54) postmenopozal kadınlarda hormonal terapi ile sistemik arteriyel kompliansta artış ve PWV'de azalma saptamışlardır. Bilindięi gibi postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi ile KAH riski düşmektedir. KAH riskinin düşmesi bir açıdan da arteriyel sertlikte azalma ile ilişkilidir.

2.2.2.1.6. Genetik Faktörler

Arteriyel sertliğin kan basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak genetik komponenti olduğu görünmektedir. Monogenik bağ dokusu hastalıklarında (Marfan Sendromu, Ehler-Danlos Sendromu ve Williams Sendromu) aortun elastik özellikleri etkilenir. Çalışmalar daha çok gen polimorfizmlerine odaklanmıştır. Özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilgili genler kan basıncı, hücre proliferasyonu, matriks üretimi ve vasküler hipertrofi ile ilişkili olduğundan ilgi odağı olmuştur (55). Benetos ve ark. (56) PWV ve A1166C anjiyotensin-II tip 1 reseptör polimorfizmi ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) I/D polimorfizmi arasında ilişki bulmuşlardır. Genetik fenotip çalışmaları aynı zamanda elastin, kollajen gibi matriks proteinlerine odaklanmıştır. Elastin geninin Ser422Gly polimorfizminin A alelini taşıyan bireylerde karotis arter sertliğinin arttığı raporlanmıştır (57).

2.2.2.2. Aortik Sertliği Etkileyen Çevresel Faktörler

2.2.2.2.1. Beslenme

Vlachoupulos ve ark. (58) derlemelerinde ortalama alkol alımının aort sertliği ve nabız dalga hızı açısından yararlı olduğu, fazla alımının ise olumsuz etkilerinin olacağını belirtmişlerdir. Siyah çikolatanın flavonoidlerden zengin olması nedeni ile dalga yansımaya, kronik alımını ise aort elastik parametrelerine olumlu katkıda bulunur. Kahve ve çay tüketimi ise aort sertliği üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.

2.2.2.2.2. Sigara

Kardeşoğlu ve ark. (59) kronik sigara içicisi olan sağlıklı bireylerde aort elastik parametrelerinin bozulduğunu saptamışlardır. Aort esneyebilirliğinin azalmasına karşın sistolik ve diyastolik basınçta değişiklik saptamamışlardır.

Mahmud ve ark. (60) yaptıkları çalışmada sigara içmenin akut olarak brakial ve aortik kan basıncını, augmentasyon indeks (AIx) değerini ve nabız dalga hızını arttırdığını saptamışlardır.

Kim ve ark. (61) yaptığı çalışmada kronik sigara içen ve sigara içmeyen bireylerde akut olarak kan basıncı, kalp hızının ve PWV'nin arttığını

saptamışlardır. Bu etkiler kronik sigara içen grupta daha belirgindir. Bu sonuçlar sigara içenlerde arterlerin sertleşerek kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etki oluşmasına katkıda bulunmuştur.

2.2.2.2.3. Egzersiz kapasitesi

Madden ve ark. (62) yaptığı çalışmada kısa süreli aerobik egzersizin yaşlı erişkinlerde multifaktöriyel (tip 2 DM, HT ve hiperkolesterolemi) aortik sertliğini azalttığı izlenmiştir. Bu çalışmada brakial ve radyal nabız dalga hızında azalma olduğu gösterilmiştir.

2.2.2.3. Aortik Sertliği Etkileyen Hastalıklar

2.2.2.3.1. Hipertansiyon

HT ve aortun elastik özellikleri ile yakından bağlantılıdır. Komplian elastin liflerinin dejenerasyonu, sert kollajen oranında artış yaşla ilgili aort sertliği için anahtar nedendir. Kan basıncı ise damar duvarının şeklinin belirlenmesinde önemli role sahiptir. Duvar stresindeki değişiklikleri kompanse etmek için remodeling oluşur (63).

Laurent ve ark. (64) esansiyel HT'li hastalarla yaptıkları kohort tipi çalışmada nabız basıncı hızı ile tüm nedenler ve kardiyovasküler nedenli ölümler arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu çalışmada aort sertliğinin, esansiyel HT'li hastalarda tüm nedenli kardiyovasküler ölümler için bağımsız risk faktörü olduğu konusunda ilk sonuçlar elde edilmiştir.

O'Rourke ve ark. (65) hazırladıkları derlemede arteriyel sertliğin arter basıncı azaldıkça azaldığını belirtmişlerdir. Arteriyel sertliğin sistolik basınçta yaşla birlikte artışa neden olduğunu vurgulamışlardır.

Hasegawa ve ark.'nın (66) yaptığı çalışmada Japon hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort PWV ile yaş arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Böylece hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk geldiği rapor edilmiştir.

2.2.2.3.2. Hiperkolesterolemi

Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve aterosklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipitleri tarafından indüklenmektedir.

Pitsavos ve ark. (67) yaptığı kontrollü çalışmada, heterozigot familial hiperkolesterolemili hastalarda normolipemik bireylerle karşılaştırıldığında AD'de anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ciddi dislipideminin aort çaplarını belirgin olarak etkilemediği ancak aterosklerozun klinik göstergerleri henüz ortaya çıkmadan aortun elastik parametrelerinde bozulmalara yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Statinlerin plak stabilize edici özellikleri bulunduğundan, bu ilaçların arteriyel sertlik üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Raison ve ark. (68) yaptıkları çift-kör randomize çalışmada aortik PWV'yi ölçerek aortik sertlik üzerine etkilerini araştırmışlardır. PWV'de statin grubunda artış saptanmıştır. Sonuçta kan basıncı değerinden bağımsız olarak statinlerin aortun elastik özellikleri üzerinde etkileri oldukları gösterilmiştir.

2.2.2.3.3. Diabetes Mellitus

Prenner ve ark. (69) hazırladıkları derlemede bozulmuş glukoz toleransının var olduğu pre-diyabetik topluluklarda aort sertliğinin arttığını belirtmişlerdir. Diyabetik hastalarda DM ile ilişkili komplikasyonların aort sertliği ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine bu derlemede bozulmuş aortik elastik parametrelerinin diyabet başlangıcı hakkında bilgi verebileceği vurgulanmıştır.

2.2.2.3.4. Koroner Arter Hastalığı

Epidemiyolojik bir çalışmada, sağlıklı bireylerde aort PWV'nin KAH ve inme için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir (70). Cameron ve ark. (71) tarafından aortun elastik özelliklerini gösteren invaziv olmayan tekniklerin kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verebileceği fakat KAH için kesin diagnostik test olmadıkları bildirilmiştir.

2.2.2.3.5. Serebrovasküler Hastalıklar

İskemik inme geçiren popülasyonda aort sertliğinin arttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (72).

2.2.2.3.6. Kronik Böbrek Yetmezliği

Yapılan birçok epidemiyolojik araştırmada, kronik böbrek yetmezliğinin her evresinde aorta sertliğinin mortalite ve kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (73).

2.2.2.3.7. Marfan Sendromu

Marfan sendromu aortun elastik özelliklerini olumsuz yönde etkiler. Brill ve ark. yaptıkları çalışmada Marfan sendromlu bireylerde sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında AIX'de ve augmentasyon basıncında yükseklik saptamışlardır (74).

2.2.2.3.8. Büyüme Hormon Eksikliği

Lehmann ve ark. (75) yaptıkları çalışmada büyüme hormon eksikliği olan semptomsuz yetişkinlerde, büyük ihtimalle artmış intima-media kalınlığına bağlı olarak yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol grubuna göre aort esneyebilirliğinde azalma saptamışlardır.

2.3. Oksidatif Stresin Koroner Arter Hastalığı ve Aort Elastikiyeti ile İlişkisi

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanların lehine olan dengesizlik durumudur ve hasar verici etkilere öncülük eder (76). Oksidanlar reaktif oksijen türleri (ROS) olarak da ifade edilmektedir. ROS O_2^- (süperoksit), $ONOO^-$ (peroksinitrit) ve OH (hidroksil) gibi serbest radikalleri ve H_2O_2 (hidrojen peroksit) gibi non-radikalleri içermektedir. ROS aerobik hücrel metabolizma tarafından oksijen molekülünün redüksiyonu ile üretilmektedir (76). ROS'un ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenazlar, miyeloperoksidazlar, sitokrom p450 monooksijenaz, NO sentaz, peroksidazlar ve NADPH oksidaz enzimlerini de içeren birçok kaynağı bulunmaktadır. ROS hücre içi, hücre dışı veya özellikli hücre içi kompartmanlarda üretilmektedir. (77). NADPH oksidaz yolu ile polimorfonükleer lenfositler tarafından da üretilirler (78).

Fizyolojik olarak, bedenlerimiz oksidanların düzeylerinde değişikliklere adapte olabilmeye yetebilecek ve oksidan-antioksidan dengesini koruyabilecek antioksidan defans sistemlerine sahiptir (76). Antioksidan defans sistemi süpreoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimleri, albümin, glutatyon ve billirubin gibi non-enzim molekülleri, Nrf2 transkripsiyon faktörü/ antioksidan cevap elementi aracılı antioksidan gen ekspresyonu sayesinde moleküler regülatör mekanizmayı

(78) ve vitaminleri içermektedir (79). Buna rağmen, patolojik durumlarda ROS antioksidan defans sistemini aşabilir ve hasara yol açabilmektedir (79).

Oksidatif stres ve inflamasyon çok yakın ilişkilidirler. Oksidatif stres inflamasyona yol açabilir, inflamasyon ise oksidatif stresi tetikleyebilir (78). Hem oksidatif stres hem de inflamasyon endotel hücrelerinin de aralarında bulunduğu hücrelerde hasara yol açabilmektedir (78). Endotel disfonksiyonu proinflamatuvar bir çevreyi oluşturur ki bu endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış, araşidonik asit metabolitlerinde ve kemoatrankan moleküllerdeki imbalans ile kanıtlanmıştır (78). Vasküler inflamasyon ise pozitif feedback bir döngü ile endotelyal disfonksiyona sebep olur (78). Endotel disfonksiyonu HT ve ateroskleroz gelişiminin erken göstergesi kabul edilmektedir (78).

Ateroskleroz lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerin arter duvarında birikimi ile karakterizedir (3). Okside LDL ateromatöz plak oluşumu ve progresyonunda önemli rol oynar (3). Endotelyal hücrelerin temel okside LDL reseptörü lektin-like okside LDL reseptör-1 (LOX-1) dir. LOX-1 aterogenezdeki proinflamatuvar potansiyeli nedeni ile ilgi çekmeye devam etmektedir. LOX-1 ekspresyonu çeşitli proinflamatuvar ve proaterojenik tetikleyiciler ile upregüle olduğu insan ve hayvan aterosklerotik modellerinde gösterilmiştir (80). Nükleer faktör kappa B inflamatuvar sinyal yolunun supresyonu ise LOX-1 reseptör ekspresyonunu downregüle ederek okside LDL'nin temizlenmesi azaltır ve sonuçta köpük hücreler oluşur (78). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada termal olarak okside edilmiş sebze yağının uzun süreli alımı ile oluşturdukları oksidatif stresin LOX-1 ekspresyonunda artışa ve paralel olarak VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyon artışına da yol açtığını göstermişlerdir. (78). İnsan kutanöz mikrosirkülasyon çalışmasında, NO bağımlı vazodilatasyonun LDL, okside LDL ve LOX-1 lineer fonksiyonu ile birlikte azaldığını göstermişlerdir (78).

Behçet hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında okside LDL, LOX-1 ve endotelin-1 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı, endotelyal NO sentaz ve NO düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Sonuçta

bu çalışma inflamatuvar yanıt ile endotel disfonksiyonunu ilişkilendirir ve LOX-1 vasküler hastalık risk faktörü olanlarda endotel disfonksiyonu için erken bir marker olacağını önermiştir (81).

Demirbağ ve ark. (82) yaptıkları bir diğer çalışmada total antioksidan kapasite ile torasik aort ateroskleroz ciddiyeti arasında ilişki olup olmadığını sorgulamışlardır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, DM'u, hipertansiyonu, ailesel hiperkolesterolemisi, sigara kullanımı ve antioksidan kullanımı bulunmayan 29 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Aort aterosklerozunu transözofageal eko-kardiyografi ile torasik aortik intima-media kalınlığını ölçerek değerlendirmişlerdir. Torasik aort intima-media kalınlığının bağımsız olarak total antioksidan kapasite (TAC) ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Oksidatif stresin deoksironükleik asit (DNA) hasarına yol açtığı bilinmektedir. DNA hasarını da ateroskleroz oluşumu ve gelişimi üzerinde etkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (83). Demirbağ ve ark. (83) çalışmasında koroner arter hastalarında DNA hasarının arttığını ve TAC'ın azaldığını göstermişlerdir. DNA hasarı ile KAH ciddiyeti ve TAC düzeyleri korelasyonu saptamışlardır.

Nojiri ve ark. (84) orta yaşlı erkeklerde antioksidan parametrelerle ateroskleroz progresyonu arasında ilişki saptamışlar, antioksidanların KAH için bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlayamamışlardır.

Oksidanlar aracılığı ile gerçekleşen hücre sel hasar, arter duvarındaki elastisitenin kaybına indirekt ve direkt olarak öncülük eden nedensel yollardan biri gibi görünmektedir. Oksidan yükteki artış, hücre sel proliferasyonda ve arteriyel remodelingde etkili olan redoks sensitif sinyal yollarında kesintiye yol açan DNA transkripsiyon değişiklikleri oluşturur (78).

Patel ve ark. (85) kardiyovasküler risk faktörü olmayan 169 sağlıklı bireyde arteriyel sertlik göstergeleri olan karotis-femoral PWV, Alx ve nabız basıncı amplifikasyon düzeyleri ile serbest radikal dışı ve serbest radikal aracılı oksidatif stres göstergeleri arasındaki ilişkiyi sorgulamışlardır. Kafa karıştırıcı risk faktörlerinin olmadığı ve önemli sistemik inflamasyonun

bulunmadığı bu popülasyonda hücre dışı oksidan yükün göstergesi olan yüksek sistin düzeylerinin arteriyel sertlik ve dalga yansımalarında artış ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Oksidan yükün pre-klinik vasküler disfonksiyondaki rolünü vurgulamışlardır. Ancak bu rolün nedensel bir ilişki olmadığını, arteriyel sertlik ile sistemik oksidan yük arasındaki ilişkiyi desteklediğini belirtmişlerdir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma popülasyonu 01.11.2015 ve 01.03.2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı klinik ve polikliniğine başvuran koroner anjiyografi uygulanan bireyler arasından seçildi. Stabil anjina pektoris tarifleyen, stres testleri pozitif saptanan ve koroner anjiyografi uygulanan toplamda 51 birey çalışmaya dahil edildi. KAH grubu; en az bir damarında %50'den fazla darlık tespit edilen 51 hastadan oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen bireylerin KAH risk faktörlerini ve ilaç kullanımlarını içeren ayrıntılı anamnezleri alındı. Klinik ve poliklinik izlem kayıtlarında hastaların rutin biyokimyasal belirteçleri, lipid profili ve EKG'leri görüldü ve kayıt edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

- 20 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Aktif neoplazi
- İmmünolojik hastalıklar
- Yeni geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
- Akut koroner sendrom
- Antioksidan ilaç kullanımı
- Aktif enfeksiyon varlığı

3.2. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi

Koroner Anjiyografi işlemleri Judkins tekniği ile femoral arterden 6F introducer kullanılarak Siemens koroner anjiyografi cihazı ile (Axiom Artis BC) gerçekleştirildi. Tüm koroner anjiyografiler DICOM formatında “compact” disklerle kaydedildi ve görsel olarak incelendi. Koroner anjiyogramlar hastaların klinik özelliklerinden, biyokimyasal parametrelerinden ve stres testlerinden habersiz iki deneyimli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi. Herhangi bir koroner damarda %50'nin üzerinde darlık varlığı klinik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi. Anjiyografide bir, iki ya da üç damar hastalığı üç majör epikardiyal koroner arter ve dallarında %50 veya fazla darlık olması şeklinde tanımlandı. KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı (86,87). Buna göre anjiyografik darlık derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı ve sonuçlar toplandı.

3.3. Total Antioksidan Durum ve Total Oksidan Durum Ölçümü

Kan örnekleri koroner anjiyografi öncesi gece açlığı sonrasında alındı. Örnekler antekübital venden kan tüplerine alındı. Alınan örnekler 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serum Eppendorf tüplerine kondu ve -80 °C de muhafaza edildi.

TOS ölçümü için Erel tarafından geliştirilmiş olan otomatik kolorimetrik metod kullanıldı. Tahlil çeşitli oksidan ürünlerin varlığında, asidik ortamda ferröz iyonun ferrik iyon oksidasyonuna ve ferrik iyonun xilenol turuncusu ile ölçümüne dayanmaktadır. Ortamda bolca bulunan gliserol molekülleri sayesinde oksidasyon reaksiyon düzeyi arttırıldı. Asidik ortamda ferrik iyon xilenol turuncusu ile renkli kompleks oluşturur. Rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülebilir ve ortamdaki oksidan moleküllerin miktarı

ile ilişkilidir. Kalibrasyon için hidrojen peroksit kullanılır ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l olarak çıkmaktadır (88).

TOS normal değeri aralığı: 4.00-6.00 $\mu\text{mol/L}$ (400-600 $\mu\text{mol/hl}$)

TAS ölçümü için Erel tarafında geliştirilmiş otomatik kolorimetrik metod kullanıldı. Güçlü serbest radikal reaksiyonlar hidroksil radikalın (OH^\cdot) üretildiği Fenton reaksiyonu ile başlar. Bu reaksiyonların oranları dianisidil radikallerin emilimi izlenerek monitörize edilebilir. Orto-dianisidin ve ferröz amonyum sülfat KCL/HCL çözeltisi içerisinde eriyik halinde bulunurlar (Ayıraç 1). H_2O_2 ise ikinci ayıraç olarak kullanılır. İki ayıraçın karışımı ile hidroksil iyonu oluşur. Bu iyon orto-dianisidin moleküllerini dianisidil radikallerine okside eder ve sonuçta sarı-kahverengi renk saniyeler içinde oluşur. Örnek içindeki antioksidanlar konsantrasyon derecelerine göre renk oluşumunu baskırlar. Bu esasa dayanılarak otomatik analiz edici ile TAS ölçümü yapıldı (89).

TAS normal değeri aralığı: 1.50-1.20 mmol/L (1500-1200 $\mu\text{mol/L}$)

TOS değerinin TAS değerine oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kabul edildi (OSİ: TOS/TAS). Hesaplama için öncelikle TOS değeri mmol/L birimine çevrildi. Sonrasında belirtilen formüle uygun olarak OSİ değeri hesaplandı.

3.4. Aortik Çapların, Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü ve Aort Distensibilitesinin Hesaplanması

Hemodinamik ölçümler hasta yatar pozisyonda iken kardiyak kateterizasyon yapımı esnasında değerlendirilmiştir. Aortik basınç sıvı dolu sistem kullanılarak ("pigtail" kateter) çıkan aortadan elde edilmiştir. Aorta sistolik ve diyastolik basınç traseleri 25 mm/sn hızda hareket eden şerit üzerine çizdirilmiştir. Analiz amacıyla her hastadan ortalama bu şekilde 6-9 adet trase alınmış ve incelenmiştir. Aortik nabız basıncı sistolik basıncın diyastolik basınçtan çıkarılması ile elde edilmiştir.

Kliniğimizde koroner anjiyografisi yapılan hastalara kontrendikasyon yok ise ventrikülografi rutin olarak uygulanmaktadır. Ventrikülografi yapılırken

çıkan aortta görüntülenmektedir. Siemens kardiyak kateterizasyon sisteminin yazılımı aortun çaplarının ölçümüne izin vermektedir. İşlem sırasında alınan kayıtlar incelenerek aortun end-sistolik ve end-diyastolik çapları iki seviyede belirlendi. İlk çap aort orifisi seviyesinde, ikinci çap aort kapağın 3 cm üstünde çizildi. Aortun sistolik ve diyastolik çapları mm cinsinden kayıt edildi.

Distensibilite $(10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}) = \frac{\text{AoS}-\text{AoD}}{\text{AoD} \times \text{Nabız basıncı}}$, formülüne göre hesaplanmıştır.

Ölçümler Siemens kardiyak kateterizasyon cihazı (Axiom Artis BC biplane) kullanılarak yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 23.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin tanımlayıcı istatistiği ortalama, standart sapma ve medyan, minimum, maksimum şeklinde belirtilmiştir. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ikiden fazla grup olduğunda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Prospektif, kesitsel, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli bir kohort çalışma yapıldı. Çalışma protokolü Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak belirlendi. Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun 13 Ekim 2015 tarih ve 2015-18/27 nolu kararı ile onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Temel Klinik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Çalışmaya katılan 51 hastanın 16'sı (%31,4) kadın, 35'i (%68,6) erkek idi. Hastaların yaş medyan değeri 61 (36-65) yıl olarak belirlendi. Hastalar KAH risk faktörleri açısından incelendi. Çalışma grubunda 24 (%47,1) diyabetik birey, 32 (%62,7) hipertansif birey, 11 (%21,6) sigara kullanan bireyi bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan bireylerin perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter by-pass greft (KABG) operasyonu öyküleri sorgulandı. PKG öyküsü bulunan 9 (%17,6) hasta mevcuttu. KABG öyküsü bulunan ise 4 (%78) hasta vardı. Çalışma grubu hastaların almakta olduğu tedaviler açısından incelendi. 9 (%17,6) hasta statin tedavisi altındaydı, ACE inhibitörü kullanan hasta sayısı 21 (%41,2), β -bloker tedavisi alan ise 25 (%49) hasta bulunuyordu (Tablo-1).

Tablo-1: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Çalışma grubu (n=51)	
Yaş	61 (36-65)	
Cinsiyet	Kadın	16 (%31,4)
	Erkek	35 (%68,6)
Sigara kullanımı	11 (%21,6)	
DM	24 (%47,1)	
HT	32 (%62,7)	
Statin kullanımı	9 (%17,6)	
ACE inhibitörü kullanımı	21 (%41,2)	
β -bloker kullanımı	25 (%49)	

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim DM: Diabetes mellitus HT: Hipertansiyon

4.2. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların lipid profilleri incelendi. LDL kolesterol düzeyi ortalaması $124,9\pm 31,1$ mg/dl idi. HDL kolesterol düzeyi medyan değeri 41 (5-60) mg/dl, trigliserid düzeyi medyan değeri 143 (43-361) mg/dl idi. Total kolesterol değerlerinin ortalaması $198,23\pm 38,4$ mg/dl olarak hesaplandı (Tablo-2).

Tablo-2: Çalışma grubundaki bireylerinin lipid düzeyi sonuçları

	Çalışma grubu (n=51)
Total kolesterol (mg/dl)	$198,23\pm 38,4$
Trigliserid (mg/dl)	143 (43-361)
HDL kolesterol (mg/dl)	41 (5-60)
LDL kolesterol (mg/dl)	$124,9\pm 31,1$

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

4.3. Aortun Çapları ve Basınç Ölçümleri

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları koroner anjiyografi yapıldığı sırada çıkan aorttan alınan basınç kayıtlarından ölçüldü. Hastaların aort sistolik basınç medyan değeri 136 (105-90) mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama değeri $79,8\pm 10,93$ mmHg olarak belirlendi. Nabız basıncı aort sistolik basıncından aort diyastolik basıncının çıkarılması ile hesaplandı. Nabız basıncı medyan değeri 59 (31-98) mmHg hesaplandı (Tablo 3).

Aortun sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü. Aort sistolik çapının ortalama değeri KAH grubunda $32,1\pm 2,3$ mm idi. Aortun diyastolik çapı ortalama değeri ise KAH grubunda $30,84\pm 2,37$ mm idi. Aortun çap değişimi aortun sistolik çapından diyastolik çapın çıkarılması ile hesaplandı. Aort çap değişimi medyan değeri KAH grubunda 1,15 (0,26-4,48) mm olarak belirlendi (Tablo-3).

Aortik distensibilite $AoS-AoD/AoD \times Nabız$ basıncı formülü ile $10^{-3} \text{ mm Hg}^{-1}$ cinsinden hesaplandı. KAH grubunda AD medyan değeri $0,6 (1-1,6) 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ olarak belirlendi (Tablo-3).

Tablo-3: Kan basıncı ölçümleri ve aort özellikleri

	Çalışma grubu (n=51)
Aort sistolik çapı (mm)	32,1±2,3
Aort diyastolik çapı (mm)	30,84±2,37
Aortik çap değişimi (mm)	1,15 (0,26-4,48)
Aort sistolik basıncı (mmHg)	136 (105-190)
Aort diyastolik basıncı (mmHg)	79,80±10,93
Nabız basıncı (mmHg)	59 (31-98)
Distensibilite ($10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$)	0,6 (0,1-1,6)

4.4. Oksidatif Stres Parametre Sonuçları

Çalışma grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri ölçüldü. TAS medyan değeri $1,17 (0,61-1,91) \text{ mmol/L}$, TOS medyan değeri ise $7,238 (1,85-26,16) \mu\text{mol/L}$ ölçüldü. OSİ değeri TOS değerinin TAS değerine göre bölünmesi ile hesaplandı. OSİ medyan değeri $0,61 (0,15-1,9)$ olarak belirlendi (Tablo-4).

Tablo-4: Çalışma grubunun oksidatif parametreleri

	Çalışma grubu (n=51)
TAS değeri (mmol/L)	1,17 (0,61-1,91)
TOS değeri ($\mu\text{mol/L}$)	7,238 (1,85-26,16)
OSİ	0,61 (0,15-1,9)

TAS: Total antioksidan durum TOS: Total oksidan durum OSİ: Oksidatif stres indeksi

4.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri ile Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki İlişki

Çalışma grubundaki 24 diyabetik birey, diyabetik olmayan 27 birey ile oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldı. Diyabetik grupta TAS medyan değeri 1,245 (0,89-1,91) mmol/L iken, diyabetik olmayan grupta 1,17 (0,61-1,53) mmol/L ölçüldü (p=0,331). TOS medyan değeri diyabetik olmayan grupta 7,641 (2,621-22,156) μ mol/L, diyabetik grupta 5,8855 (1,852-26,16) μ mol/L olarak hesaplandı (p=0,266). OSİ medyan değeri diyabetik grupta 0,485 (0,15-1,9), diyabetik olmayan grupta ise 0,67 (0,20-1,90) idi (p=0,141). DM'ü olan ve olmayan bireyler TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalar HT tanısı olan 32 birey, olmayan 19 birey ile oksidatif stres parametreleri açısından Mann Whitney testi ile karşılaştırıldı. Hipertansif olan bireylerin TAS medyan değeri 1,20 (0,61-1,91) mmol/L, TOS medyan değeri 6,5695 (2,38-26,16) μ mol/L ve OSİ medyan değeri 0,57 (0,16-1,90) idi. Hipertansif olmayan bireylerde ise TAS medyan değeri 1,16 (0,95-1,55) mmol/L, TOS medyan değeri 7,704 (1,852-22,156) μ mol/L ve OSİ medyan değeri 0,61 (0,15-1,90) ölçüldü. Hipertansif olan ve olmayan bireyler TAS, TOS ve OSİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri 0,633, 0,682, 0,830).

Hastalar arasında sigara kullanan 11 birey ile sigara kullanmayan 40 birey ile oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldı. Sigara kullanan grupta TAS medyan değeri 1,19 (1,08-1,55) mmol/L, TOS medyan değeri 9,063 (3,807-26,16) μ mol/L ve OSİ medyan değeri 0,71 (0,25-1,90) ölçüldü. Sigara kullanmayan bireylerde TAS medyan değeri 1,155 (0,61-1,91) mmol/L, TOS medyan değeri 6,6265 (1,852-18,649) μ mol/L ve OSİ medyan değeri 0,535 (0,15-1,90) olarak hesaplandı. Sigara kullanan ve kullanmayan bireyler TAS, TOS ve OSİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değeri 0,092, 0,086 ve 0,173).

Yaş ve LDL kolesterol düzeyi ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı. Yaş ve LDL kolesterol düzeyi ile TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-5).

Tablo-5: Yaş ve LDL kolesterol düzeyi ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki

	Yaş		LDL kolesterol düzeyi	
	r	p	r	p
TAS	0,03	0,836	-0,044	0,759
TOS	0,11	0,938	-0,002	0,988
OSİ	0,058	0,685	-0,030	0,832

TAS: Total antioksidan durum TOS: Total oksidan durum OSİ: Oksidatif stres indeksi LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Hastalar ACE inhibitörü ve statin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırıldıktan sonra oksidatif stres parametreleri açısından Mann Whitney testi ile karşılaştırıldı. ACE inhibitörü kullanan 21 hasta ile kullanmayan 30 hasta karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri 0,534, 0,368 ve 0,455). Benzer şekilde statin tedavisi alan 9 hasta ile almayan 42 hasta karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri 0,373, 0,373 ve 0,618).

4.6. Gensini Skoru İle Oksidatif Parametrelerin İlişkisi

Çalışma grubundaki bireylerde Gensini skoru ile TOS kan düzeyi arasında ilişki olup olmadığı Spearman's rho testi ile araştırıldı. TOS değeri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,417$, $p=0,002$). Yine OSİ ve Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonun olduğu görüldü ($r=0,331$, $p=0,018$). Gensini skoru ile TAS arasında ise anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6: Gensini skoru ile oksidatif parametreler arasındaki ilişki

	Gensini skoru	
	r	p
TAS	0,118	0,410
TOS	0,417	0,002
OSİ	0,331	0,018

TAS: Total antioksidan durum TOS: Total oksidan durum OSİ: Oksidatif stres indeksi

4.7. Oksidatif Stres Parametreleri ve Aort Distensibilitesi Arasındaki İlişki

Hastalar TAS ve TOS düzeylerinin düşük, normal ve yüksek olmasına göre gruplandırılarak AD medyan değerlerine göre karşılaştırıldı.

TAS düzeyi 1.20 mmol/L altında bulunan 29 hastanın AD medyan değeri 0,7 (0,1-1,6) 10^{-3} mmHg⁻¹ olarak sonuçlandı. TAS düzeyi normal sınırlarda olan 17 hastanın AD medyan değeri 0,53 (0,2-1,1) 10^{-3} mmHg⁻¹ hesaplandı. TAS düzeyi 1,50 mmol/L üstünde olan ise 5 hasta vardı ve bu hastaların AD medyan değeri 0,5 (0,29-0,9) 10^{-3} mmHg⁻¹ idi. TAS düzeyi düşük, normal ve yüksek olan hastalar AD medyan değeri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,398).

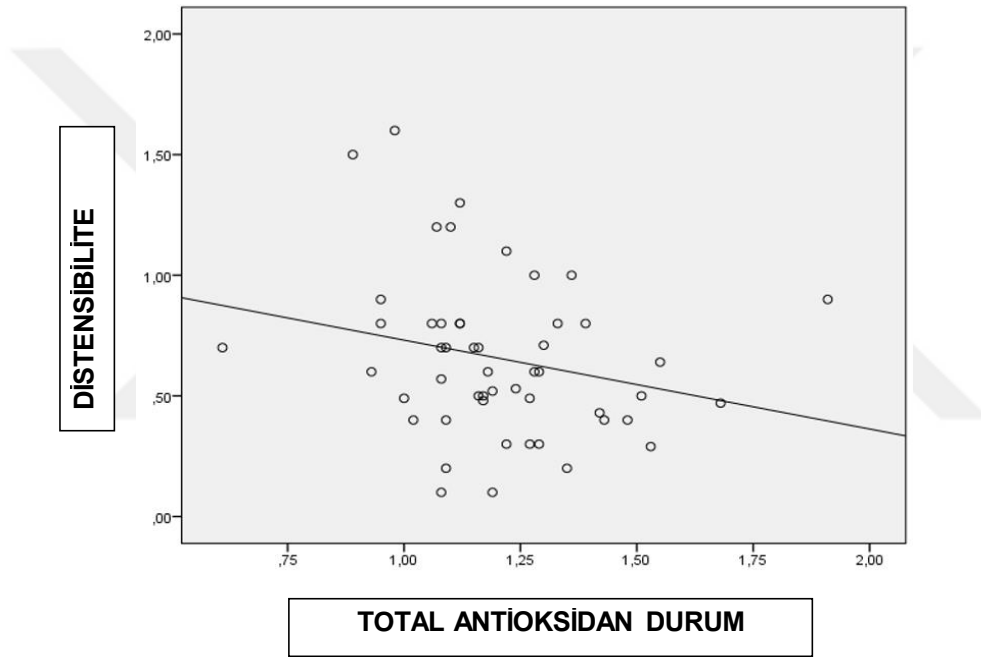
TOS düzeyi 4 μ mol/L altında bulunan 11 hastanın AD medyan değeri 0,6 (0,1-1,6) 10^{-3} mmHg⁻¹ idi. TOS düzeyi normal sınırlarda bulunan 9 hastanın AD medyan değeri 0,47 (0,1-1,2) 10^{-3} mmHg⁻¹ olarak hesaplandı. TOS düzeyi 6 μ mol/L üstünde olan 31 hastanın AD medyan değeri 0,64 (0,29-1,5) 10^{-3} mmHg⁻¹ ölçüldü. TOS düzeyi düşük, normal ve yüksek olan hastalar AD medyan değeri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,124).

Oksidatif stres parametreleri ile AD arasındaki korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. TAS ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak güçlü olmayan negatif korelasyon saptandı (r=-0,280, p=0,047). TOS ve OSİ ile AD arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-7).

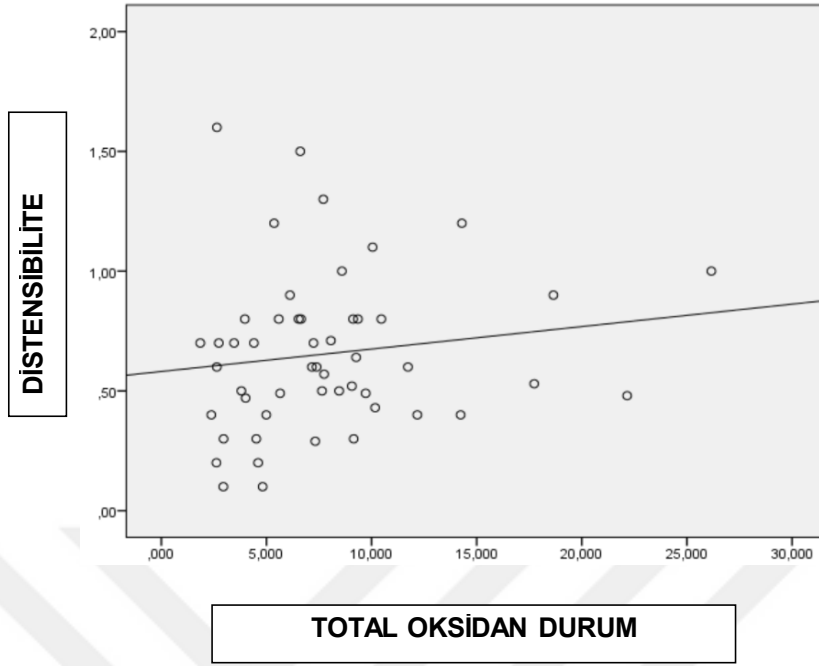
Tablo-7: Oksidatif stres parametreleri ile aort distensibilitesi arasındaki ilişki

DISTENSİBİLİTE		
	r	p
TAS	- 0,280	0,047
TOS	0,187	0,189
OSİ	0,249	0,079

TAS: Total antioksidan durum TOS: Total oksidan durum OSİ: Oksidatif stres indeksi



Şekil-1: TAS ile distensibilite arasındaki korelasyon



Şekil-2: TOS ile distensibilite arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada KAH bulunan bireylerde AD ve oksidatif stres arasında ilişki olup olmadığını göstermek istedik. Çalışmamızda, TAS ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak güçlü olmayan negatif korelasyon saptadık. TOS ve OSİ ile AD arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Delles ve ark. (90) da koroner arter hastalarında aortik sertlik ve oksidatif stress arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sekseni koroner arter hastası 163 katılımcıda oksidatif stres parametrelerine, PWV ve aortik kompliyansı kardiyak manyetik rezonans ile ölçmüşlerdir. KAH bulunan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde aortik kompliyansın azalmış ve vasküler süperoksit oluşumunun artmış olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Patel ve arkadaşları (85) ise oksidan yük ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi sağlıklı popülasyonda incelemişlerdir. Hücre dışı serbest radikal dışı oksidan yükün plazma göstergesi olan sistin ile arteriyel sertlik belirteçleri (PWV, AIX ve nabız basıncı amplifikasyonu) arasında bağımsız ilişki göstermişlerdir. Yüksek sistin seviyeleri ile arteriyel sertlik artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır. Çalışma popülasyonunu tamamını kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olmayan 169 sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturmuşlardır. Bunun sebebi aterosklerozun etiolojisinde etkili olan risk faktörlerinin oksidan stres parametrelerini etkileyebilecek olmasını düşünmeleri olmuştur.

Bu çalışmanın avantajlarından birisi KAH grubunda akut koroner sendrom hastalarının dahil edilmemesidir. Miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon sırasında, serbest radikal konsantrasyonlardaki artış reaktif olarak antioksidan enzim aktivitelerini arttırabilmektedir. Akut iskemi-reperfüzyon reaksiyonlarını dışlamak için son 1 ay içinde akut koroner olay, perkütan koroner girişim ya da KABG operasyonu geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bir diğer avantaj ise 65 yaş ve üstü hastaların çalışmadan dışlanmasıdır. Çünkü yaş ile birlikte antioksidan defans sisteminin etkinliği azalır ve oksidatif stres düzeyi artmaktadır (91). Oksidatif

stresin, ateroskleroz ve aortik sertlik parametrelerinin incelendiği birçok çalışmada yaş üst sınırı 70 yaş olarak belirlenmiştir. Patel ve ark. (85) sağlıklı bireylerde oksidatif stres ile aort elastikiyeti arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında üst yaş sınırını 70 olarak belirlemişlerdir. Yine Nojiri ve ark. (84) serum antioksidan kapasitesi ve KAH arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada üst yaş sınırını 70 olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda KAH grubunda yaş ile TAS, TOS ve OSİ arasında korelasyon saptanmadı.

Vassale ve ark. (92) oksidatif stres ile KAH ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH bulunan 38 hasta ile 30 sağlıklı kontrol hastasını karşılaştırmışlardır. Lipid peroksidasyonu göstergesi olarak 8-izoprostan düzeylerini, antioksidan gücü göstermek için PAO testini kullanmışlardır. Çok değişkenli regresyon analizinde hasta olan damar sayısının bağımsız olarak 8-izoprostan düzeyleri ile korele bulmuşlardır. PAO düzeylerinin ise hasta olan damar sayısının artması ile anlamlı olarak azalmış olduğu ve bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarının sonucunda KAH yaygınlık ve ciddiyeti ile oksidan stresin artması ve antioksidan kapasitenin azalması ile anlamlı ilişkisini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da TOS ve OSİ değeri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Aydın ve ark. (93) KAH bulunan 87 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında KAH ciddiyeti ile TAC arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. KAH ciddiyetini belirlemek için Gensini skorunu kullanmışlardır. Gensini skoru ile TAC düzeyleri ve HT varlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon, OSİ için ise anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır. Antioksidan kapasitedeki artışı KAH bulunan hastalarda defansif bir yanıt olabileceği şeklinde değerlendirmişlerdir. Ayrıca statinler ve ACE inhibitörü gibi ilaç kullanımının antioksidan etkilerinin bulunduğunu ve bu etkinin total TAC düzeyini etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Gensini skoru ile TAS arasında ise anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmadı. Bu durum Aydın ve ark. (93) yaptıkları çalışmalarında belirttikleri gibi defansif bir yanıt olabilir. Ancak literatürde koroner arter hastalarında TAS düzeyinde anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Nojiri ve ark. (84) yaptıkları

çalışmada 21 KAH hastası ile 42 sağlıklı kontrol grubunu TAS düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. KAH bulunan grupta TAS düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. TAS, α ve β karoten ve glutatyon peroksidazı içeren antioksidan düzeyleri ile hasta damar sayısı arasında negatif ilişkisi bulunmuştur. Abbasoğlu ve ark. (94) KAH tanısı almış 50 hasta ve koroner anjiyografi ile koroner arterleri normal saptanmış 17 kişiden oluşan kontrol grubunu oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırmışlardır. TAS düzeyleri açısından KAH ve kontrol hastalarında fark bulmamışlardır. Buna karşılık serum total tiyol içeriği, selenyum düzeyleri ve glutatyon peroksidaz düzeylerini KAH grubunda düşük bulmuşlardır.

Akut ve kronik sigara kullanımının oksidatif stres düzeylerini arttırdığı, antioksidan kapasiteyi azalttığı ve çeşitli kronik hastalıklara sebep olduğu (özellikle KOAH, MI ve inme) iyi bilinmektedir (95). Akut ve kronik sigara kullanımının büyük kan damarlarının NO sentaz aracılı relaksasyonunda bozulmaya yol açtığı bulunmuştur. Sigara dumanı süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri veya hidrojen peroksit gibi önemli miktarda ROS içermektedir (96). Sigara kullanımının etkisini gösterebilmek adına çalışma grubundaki bireyler sigara kullanan ve kullanmayanlar olarak gruplandırılıp oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldı. Ancak TAS, TOS düzeyi ve OSI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Zhang ve ark. (97) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada atorvastatinin LOX-1 ekspresyonunu inhibe ederek kardiyomiyositleri oksidatif stres ve apoptozisten koruduğunu göstermişlerdir. Orem ve ark. (98) dislipidemili hastalarda 10 mg/gün atorvastatin tedavisi sonucunda TAC plazma seviyelerinde %7,6 yükselme sağlamışlardır. Çalışmalarının sonucunda lipid düşürücü tedavinin okside LDL otoantikor seviyelerinde azalma ve TAS düzeyinde artış ile ilişkisini vurgulamışlardır. Statin kullanımının aortik sertlik üzerinde de etkileri mevcuttur. Sahebkar ve ark. (99) 18 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmalarında, statin tedavisinin LDL kolesterol üzerindeki değişikliklerden bağımsız olarak aort Alx'de anlamlı oranda azalma sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Karotis ve periferel Alx'de anlamlı değişiklik gözlememişlerdir.

Bizim çalışmamızda KAH grubunda statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Oksidatif stresin aterosklerozun patofizyolojisindeki rolü kabul edilmiş olmasında rağmen, antioksidan tedavinin kardiyovasküler risk faktörleri olan gruplarda yararı gösterilememiştir. Kısa süreli ve küçük çapta randomize kontrollü çalışmalarda antioksidanlar kardiyovasküler hastalıklarda pozitif sonuçlar vermiştir. Örnek olarak bir randomize çift kör çalışmada esansiyel hipertansiyonu olan 40 erkek hastada 5 mg amlodipin kıyasla 5 mg amlodipine ek olarak 1 g vitamin C kolunda sistolik kan basıncında azalma ve süperoksit dismutaz seviyesinde artma olduğu görülmüştür (100). Yine Rodrigo ve ark. (101) hipertansif hasta grubunda plasebo ile kıyasla vitamin C+E tedavisi ile ambulatuvar kan basıncı, lipid peroksidasyon düzeyinde anlamlı azalma ve plazma antioksidan kapasitesinde ise anlamlı artış saptamışlardır. Bir başka çalışmada vitamin C ve E'nin endotelial disfonksiyon üzerindeki etkisini araştırmıştır. 30 yeni tanı almış esansiyel hipertansiyonlu erkek hasta 8 hafta boyunca oral 1 g vitamin C+400 IU vitamin E ile tedavi edilmişlerdir. Ambulatuvar kan basıncında anlamlı değişiklik olmasa da, brakial arter akım bağımlı dilatasyon anlamlı derecede artmıştır. PWV anlamlı derecede azalırken Aix de değişiklik görülmemiştir. Tedavi ile lipoproteoksidazlar azalırken antioksidan kapasite anlamlı derecede artmıştır (102). Kısa süreli ve göreceli olarak küçük çaplı randomize kontrollü çalışmaların aksine, uzun süreli ve büyük katılımlı randomize kontrollü çalışmalar antioksidanların kardiyovasküler hastalıklardaki yararlarını desteklemeyi başaramamışlardır (78). Örnek verilecek olursa WACS çalışması 8171 hastada 9,4 yıllık takip ile yapılmış randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmadır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da 3 veya daha fazla kardiyak risk faktörü olan 40 yaş üstü post-menopozal kadınlar vitamin E, vitamin C ve β -karoten ile tedavi edilmişlerdir. MI, inme, geçici iskemik atak, KABG veya PKG gereksinimi, kardiyovasküler mortalite primer sonlanım noktaları açısından karşılaştırılmışlardır. Vitamin C ve E grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında sadece inme olayı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde az görülmüştür (103). Yine 8 yıllık randomize, plasebo

kontrollü çalışmada vitamin E ve C negatif sonuçlar vermiştir. 14,641 erkek doktora vitamin C veya vitamin E tedavisi verilmiştir. MI, inme ve kardiyovasküler mortalite sonlanım noktaları açısından plasebo ile karşılaştırıldığında vitamin C ve E kullanan grupta fark bulunamamıştır (104). Antioksidan tedavinin kardiyovasküler risk faktörü olan bireylerde sonlanım noktaları üzerinde yararının gösterilememiş olması bu konuda henüz açığa kavuşturulamamış noktaların olduğunu göstermektedir. Bunlardan birisi de vücut oksidan-antioksidan durumunun ölçülmesindeki zorluklar gibi görülmektedir (78).

Sonuç olarak, koroner arter hastalarında oksidatif stress parametreleri ile AD arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada TAS ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak güçlü olmayan negatif korelasyon saptandı. TAS düzeyinde yükselme aortik sertlik artışına vücudun gösterdiği bir cevap gibi görünmektedir. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması en büyük kısıtlılık gibi görünmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Cardiovascular diseases. WHO. 2015.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> Erişim tarihi 17/04/2016
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:28-292.
3. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology. Seventh Edition. Elsevier Health Sciences; 2000.
4. Touyz RM. Molecular and cellular mechanism in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:125-31.
5. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.
6. Aksu HÜ. Stabil Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Hastalığın Yaygınlığı İle Aortun Elastikiyet Özellikleri Arasındaki İlişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi; 2008.
7. Kozan Ö (editör). Temel Kardiyoloji, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
8. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Görev Grubu. Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi; 2014.
9. American Heart Association. International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas, American Heart Association, 2009.
10. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
11. Hemingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404–11.
12. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–62.
13. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2.cilt. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001.
14. Black HR. Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd. 1995:2621–47.
15. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease An Update. *JACC* 2004;43:1731-7.
16. Waters D, Lesperance J, Gladstone P et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis: a

Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial (CCAIT) substudy. *Circulation* 1996;94:614–21.

17. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. 2012.

18. Chobanian AV, Bakris GI, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.

19. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.

20. Lewington S, Clarke R, Quizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.

21. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Cardiology. In: Crawford MH, Di Marco JP, Paulus WJ, editors. Etiology and Pathogenesis of Systemic Hypertension. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2009:511-22.

22. Stamler J. Epidemiology, established major risk factors, and the primary prevention of coronary heart disease. In: Chatterjee K, Cheitlin MP, Karlins J, et al. eds. Cardiology: An illustrated Text/ Reference. Philadelphia: J:B. Lipincott. 1991.

23. Griffin B, Kapadia S, Rimmerman C. The Cleveland Cardiology Board Review. Birinci baskı, 2014. Çeviri editörü: Prof. Dr. Ömer Kozan. *Dislipidemi* 790-791.

24. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

25. Lacoste L, Lam J, Hung J, Letchacovski G, Solymoss C, Waters D. Correction of the Increased Thrombogenic Potential With Cholesterol Reduction. *Circulation* 1995;92:3172-77.

26. Frisinghelli A, Mafrici A. Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a review. *Clin Drug Investig* 2007;27(9):591-604.

27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara; 2014

28. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Medicine* 1995;333:677-85.

29. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiology* 1995; 41:1117-27.

30. Şahin Ş, Erdem F, Sarıkaya S. Relation Between Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;2:8-11.

31. Kasper, Fauci, Hauser et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. McGraw-Hill Education / Medical; 2015.

32. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
33. Hong L, Li X, Guo Y, et al. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. *Lipids in Health and Disease* 2014;13:89.
34. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
35. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein and coroner artery disease. *N Eng J Med* 2005;353:46-57.
36. Ornek E, Murat S, Duran M ve ark. The relationship between lipoprotein(a) and coronary artery disease, as well as its variable nature following myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2011;34:14-20.
37. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38.
38. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-Reactive Protein and Angiographic Coronary Artery Disease: Independent and Additive Predictors of Risk in Subjects With Angina James *JACC* 2002;39:632-7.
39. Harker LA, Slichter Sj, Scott CR, Ross R. Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43.
40. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-6.
41. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
42. Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:341–52.
43. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289 –95.
44. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness: current Understanding and Future Directions. *JACC* 2011;57:1511-22.
45. Lehmann ED, Parker JR, Hopkins KD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure-connected aortic distensibility measurements using pulse-wave-velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993;15:221-8.
46. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36-43.
47. Yasmin, McEniery CM, O’Shaughnessy KM, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1799-805.

48. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010; 74:2257-62.
49. Nethononda RM, Lewandowski AJ, Stewart R, et al. Gender specific patterns of age-related decline in aortic stiffness: a cardiovascular magnetic resonance study including normal ranges. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:20.
50. Liu YP, Richart T, Li Y, Zhan WW, Staessen J. Is Arterial Stiffness Related to Body Height? *Hypertension* 2010;55:24-5.
51. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, et al. Wave Reflection and Arterial Stiffness in the Prediction of 15-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities. *Hypertension* 2010;55:799-805.
52. Taguet A, Bonithan Koop C, Simon A. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298–306.
53. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:234–242.
54. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal Therapy Increases Arterial Compliance in Postmenopausal Women. *JACC* 1997;30:350-6.
55. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-55.
56. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*, 1996;94:698–703.
57. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension* 2001;38:1185–89.
58. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Effects of nutrition on arterial rigidity and reflected waves. *STV* 2007;9:479-86.
59. Kardeşoğlu E, Aparcı M, Uz Ö ve ark. Effect of Chronic Smoking on Aortic Elasticity. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7: 147-152.
60. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-7
61. Kim JW, Park CG, Hong SJ, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on arterial stiffness. *Blood Press* 2005;14:80-5.
62. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-Term Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness in Older Adults With Type 2 Diabetes, Hypertension and Hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2009;32:1531–35.
63. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arteriel stiffness and Hipertension: emerging concepts. *Hypertension* 2010;55:9-14.
64. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
65. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990;15:339-47.

66. Hasegawa M, Nagao K, Kinoshita Y, Rodbard D, Asahina A. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology* 1997; 88:147–51.
67. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998 ;135:604-8.
68. Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *Journal of Human Hypertension* 2002;16:705–10.
69. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2015;238:370-9.
70. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63.
71. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Med* 1996;3:495–500.
72. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, et al. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247–53.
73. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:169-73.
74. Brilli S, Tousoulis D, Antoniadou C, et al. The impact of Marfan Syndrome on Arterial Stiffness and endothelial dysfunction. *Circulation* 2008;118:930-931.
75. Lehmann ED, Hopkins KD, Weissberger AJ, Gosling RG, Sönksen PH. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults. *Lancet* 1993;341:309.
76. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
77. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury part 1: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
78. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology* 2015;71:40-56.
79. Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr* 2007;137:1493-5.
80. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, ox-LDL and atherosclerosis. *Mediat Inflamm* 2013.
81. Ozyazgan S, Uzun H, Onal B, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as a marker of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:71-6
82. Demirbağ R, Yılmaz R, Kunt S. ve ark. Relationship between Plasma Total Antioxidant Capacity and Thoracic Aortic Intima-Media Thickness. *Echocardiography* 2006;23:183-188.

83. Demirbağ R, Yılmaz R, Kocyigit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. *Mutat Res* 2005;570:197-203.
84. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum Antioksant Capacity with Coronary Artery Disease in Middle-aged Men. *Jpn Heart J* 2001;42:677-90.
85. Patel RS, Al Mheid I, Morris AA, et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 2011;218:90-5.
86. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, NY: Futura, 1975:271-74.
87. Gensini GG. Coronary arteriography. In: E. Braunwald (ed). *Heart Disease*, Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1980:352-53.
88. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidan status. *Clinical Biochemistry* 2005;38:1103-11.
89. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004;37: 112-9.
90. Delles C, Zimmerli LU, McGrane DJ, et al. Vascular stiffness is related to superoxide generation in the vessel wall. *J Hypertens* 2008; 26:946-55.
91. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, et al. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol* 2007;54:11-26.
92. Vassalle C, Petrozzi L, 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;256:308-15.
93. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y ve ark. Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery disease. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2012;3: 22-28.
94. Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Bulur H ve ark. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem* 1999;32:671-2.
95. Duthie GG, Arthur JR, Beattie KM, et al. Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993;686:120-129.
96. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006;47:348-58.
97. Zhang L, Cheng L, Wang Q, et al. Atorvastatin protects cardiomyocytes from oxidative stress by inhibiting LOX-1 expression and cardiomyocyte apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin* 2015;47:174-82.
98. Orem C, Orem A, Uydu HA, et al. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein autoantibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis* 2002;13:65-71.
99. Sahebkar A, Pećin I, Tedeschi-Reiner E, et al. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;212:160-68.

100. Mahajan AS, Babbar R, Kansal N, Agarwal SK, Ray PC. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:141-7.

101. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Bächler JP. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 2008;114:625-34.

102. Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, et al. Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20:392-7.

103. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. A randomized factorial trial of vitamins C, E and beta-carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8.

104. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized trial. *JAMA* 2008;300::2123-33.

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo-2: Çalışma grubundaki bireylerinin lipid düzeyi sonuçları

Tablo-3: Kan basıncı ölçümleri ve aort özellikleri

Tablo-4: Çalışma grubunun oksidatif stres parametre sonuçları

Tablo-5: Yaş ve LDL kolesterol düzeyi ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki

Tablo-6: Gensini skoru ile oksidatif parametreler arasındaki ilişki

Tablo-7: Oksidatif stres parametreleri ile aort distensibilitesi arasındaki ilişki

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: TAS ile distensibilite arasındaki korelasyon

Şekil-2: TOS ile distensibilite arasındaki korelasyon



KISALTMALAR DİZİNİ

- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKAH: Kararlı Koroner Arter Hastalığı
DM: Diabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
AKS: Akut Koroner Sendrom
MI: Miyokard enfarktüsü
JNC-7: Joint National Comitee
CRP: C-reaktif protein
IL-6: İnterlökin-6
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HbA1c: Glikozile Hemoglobin
BKİ: Beden Kitle İndeksi
Lp(a): Lipoprotein (a)
PWV: Pulse Wave Velocity (nabız dalga hızı)
TAC: Total Antioksidan Kapasite
TAS: Total Antioksidan Durum
TOS: Total Oksidan Durum
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi
LOX-1: Lektin Benzeri Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptör
ACAPS: Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study
TEKHARF: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1
ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekül-1
CCAIT: Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial

NO: Nitrik Oksit

DNA: Deoksiribonükleikasit

Aix: Augmentasyon İndeksi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

KABG: Koroner Arter By-Pass Greft

PKG: Perkütan Koroner Girişim

AD: Aort Distensibilitesi

WACS: Women's Antioxidant and Cardiovascular Study

EKG: Elektrokardiyografi



TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda kararlı koroner arter hastalarında total antioksidan durum ve total oksidan durum kan düzeyleri ile aort esneyebilirliği arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde birçok kişinin katkısı olmuştur.

Başta bu tezin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunmuş Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli başta kürsü başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Prof. Dr. Mustafa Yılmaz, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli ve Doç. Dr. Tunay Şentürk hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Sayın Prof Dr. Bülent Özdemir, çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tasarım, analiz ve yazım aşamalarında her türlü bilimsel ve manevi desteği sağlamıştır. Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel rol modeli olarak aldığım kendisine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Araştırmanın yürütülmesi sürecinde dolaylı olarak katkıda bulunan Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi kardiyoloji çalışanlarına ve asistanlık eğitimim boyunca yardımını esirgemeyen sevgili başhemşirem Ergül Tunalı'ya teşekkürleri sunarım.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta abimiz Uzm. Dr. Saim Sağ olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez verilerimin elde edilme sürecinde desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Melahat Dirican'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni okutan, her zaman yanımda olan, eğitimimin her adımında destekçim olan annem, babam ve ablama teşekkürleri sunarım.

Sevgisi ile hayatıma anlam katan, her adımda en büyük destekçim olan sevgili eşim Serpil Köz'e ve oğlum Kerem Emir Köz'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Kerem Köz

Doğum Yeri/Tarihi: Bursa, 24.11.1985

Medeni Durum: Evli

İş Adresi: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi/Kardiyoloji

Klinik Servisi/BURSA

Ev Adresi: Konak Mahallesi Deniz Yıldızı Sokak Çamlık Evleri Sitesi

C Blok Daire:2/BURSA

E-mail Adresi: kerem_koz00@hotmail.com

Telefon: 0530 7766175

2. Eğitim

Temel Eğitim:

1991-1996 (İlköğretim) Hocailyas İlkokulu, Osmangazi/Bursa

1996-2003 (Ortaöğretim-Lise) Gazi Anadolu Lisesi,

NİLÜFER/BURSA

Mesleki Eğitim:

2003-2009 (Lisans) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2012-2016 (Uzmanlık) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Kardiyoloji

Anabilim Dalı, Bursa

3. Çalıştığı Kurumlar

2012-2016 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Kardiyoloji Anabilim

Dalı

4. Yabancı Dil: İngilizce

5. Eğitim Ve Öğretim Etkinlikleri

1. Akut Kalp Yetersizliği ve Tedavisi (Klinik İçi Seminer)
2. Kalp Transplantasyonu (Klinik İçi Seminer)
3. Vazovagal Senkop ve Ani Kardiyak Ölüm (Klinik İçi Seminer)

6. Katıldığı Bilimsel Toplantılar

Kurs ve Toplantılar

1. II. Uludağ Kardiyoloji Günleri-2013, Bursa (katılımcı)
2. III. Kardiyoloji Bahar Güncellemesi-2016, Kıbrıs (katılımcı)
3. II. Güncel Kardiyoloji Pratiğinde Olgular ve Çözümleri Toplantısı-2016, Nevşehir (katılımcı)

Kongreler

1. 31. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresi 2015, Antalya (katılımcı)
2. 12.Uluslararası Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi 2016, Antalya (Vaka bildirisi sunucusu)

