



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA GENSİNİ SKORU İLE
BELİRLENEN KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE SERUM
NEOPTERİN SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Can ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2011



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA GENSİNİ SKORU İLE
BELİRLENEN KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ İLE SERUM
NEOPTERİN SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Can ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. İbrahim BARAN

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Türkçe Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	vii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	23
Kaynaklar.....	26
Teşekkür.....	34
Özgeçmiş.....	35

KISALTMALAR

- A: Akut Marjinal Dal
AKS: Akut Koroner Sendrom
AP: Angina Pektoris
CRP: C-Reaktif Protein
Cx: Sirkumfleks Arter
D1: 1. Diyagonal Dal
D2: 2. Diyagonal Dal
DHFR: Dihidrofolat Redüktaz
DM: Diabetes Mellitus
EKG: Elektrokardiyografi
GM-CSF: Granülosit-Monosit Koloni Stimülan Faktör
GTP: Guanozin Trifosfat
GTPCH: Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz
H2B: 7,8-dihidrobiopterin
H4B: 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HT: Hipertansiyon
ICAM: Intracellular Adhesion Molecule-1
IFN- γ : İnterferon Gama
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LAD: Sol Ön İnen Arter
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA: Sol Ana Koroner Arter
MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1
M-CSF: Monosit-Koloni Stimülan Faktör
MI: Miyokard İnfarktüsü

NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat'ın redükte hali
NP: Neopterin
OM1: 1.Obtus Marginal Dal
OM2: 2.Obtus Marginal Dal
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1
pd: Posterior Descending Arter
PDGF: Platelet-Derived Growth Factor
PL: Posterolateral Dal
PTPS: 6-Pirüvol Tetrahidropterin Sentaz
RCA: Sağ Koroner Arter
S: Septal Dal
SĞK: Sağ Koroner Arter
SLK: Sol Koroner Arter
SR: Sepiapterin Redüktaz
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TGF- β : Transforming Growth Factor- β
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
tpA: Tissue Plasminogen Activator
USAP: Kararsız Angina Pektoris
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
 β FGF: β Fibroblast Growth Factor

ÖZET

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının interferon- γ (IFN- γ) ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Serumda neopterin seviyelerinin belirlenmesi in vivo hücrel immüitenin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir. Koroner arter hastalığı patogeneğinde inflamasyon ve immüitenin anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Bu noktadan yola çıkarak daha önceki çalışmalarda neopterin seviyelerinin koroner arter hastalıklarının belirlenmesinde öncü madde olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda herhangi bir nedenle koroner anjiyografi endikasyonu almış ve çalışmaya uygun olan stabil koroner arter hastalarında koroner arter hastalığının ciddiyeti Gensini skoru ile hesap edilerek, koroner arter hastalığının ciddiyeti ile serumdaki neopterin düzeyleri arasındaki ilişki saptanmaya çalışıldı.

40 olgunun dahil edildiği çalışmada koroner anjiyografi işlemi öncesi tüm hastalardan serum neopterin seviyesi ölçümü için venöz kan örneği alındı ve koroner anjiyografi sonuçları Gensini skora sistemine uygun şekilde belirlendi.

Sonuç olarak, neopterin düzeyleri ile Gensini skorları arasında korelasyon izlendi ($p=0,010$, $\rho(rho)= 0,401$). Çalışmamızda ayrıca hasta grubunun yaşı ve Gensini skoru arasında da korelasyon izlendi ($p= 0,016$, $\rho(rho)= 0,380$).

Çalışma örneklemi az olsa da bu çalışma, serum neopterin düzeylerinin koroner arter hastalığını öngörmek için uygun bir parametre olduğunu gösteren diğer çalışmalara destek olacak niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Gensini Skoru, Koroner Arter Hastalığı

SUMMARY

The Relationship Between Serum Neopterin Levels and The Severity of Coronary Artery Disease Assessed by the Gensini Score in Stable Coronary Artery Disease Patients

Neopterin is a pteridin derivate that is released from the human monocyte and macrophages by the stimulation of the interferon- γ . Determination of serum neopterin levels gives an idea about the degree of activation of cellular immunity in vivo. It is well known that inflammation and immunity plays a key role in pathogenesis of coronary artery disease. From this viewpoint, in previous studies it is reported that neopterin levels may be a predictor of determining the severity of coronary artery disease. Our study population was consisted of the stable coronary artery disease patients who were chosen for coronary angiography for any reason and were suitable for the study and we aimed to investigate relationship between the severity of coronary artery disease calculated by the Gensini scoring system and serum neopterin levels.

40 patients were included in the study and before the coronary angiography procedure, blood samples were taken for the measurement of serum neopterin level and the results of the coronary angiography was scored according to the Gensini scoring system.

In conclusion, neopterin levels were correlated with the Gensini scores ($p=0,010$, $\rho(\text{rho})= 0,401$) and a correlation between the age of patient population and Gensini score was also observed in the study ($p= 0,016$, $\rho(\text{rho})= 0,380$).

Although the study sample is small, this study supports the other studies showing that neopterin is an appropriate parameter for predicting the coronary artery disease.

Keywords: Neopterin, Gensini Score, Coronary Artery Disease

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arter yatağında yağlı çizgilenmeler ile başlayıp ilerleyen süreçte obstrüksiyon nedeniyle koroner kan akımında azalma ve miyokard iskemisi oluşturan aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir (1).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde koroner arter hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2).

Koroner arter hastalığı, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Resmi veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36' sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (3). Türkiye genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta ve 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (4). Koroner arter hastalığında ise altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur.

Koroner arter hastalığı için risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir. Bu da yeni risk faktörlerinin araştırılmasını sağlamış ve son yıllarda C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır (5).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybıyla karakterize olan ve "arteriyoskleroz" olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur (6). Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde fokal olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bu fokal olma özelliği ateroskleroz gelişimi açısından hiperlipidemi, HT, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arter sisteminin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum ateroskleroz gelişiminde, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle birlikte rol aldığını göstermektedir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifurkasyon noktaları ile arterlerin proksimal bölümlerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir (7).

Koroner Arter Hastalığı Etiyopatogenezi

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık rgt, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir (2). Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow, 1856'da, aterosklerozun plazma bileşenleri (lipidleri de içeren) arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini ne sürmüştü (8). Başka bir patolog olan Von Rokitansky aterosklerotik lezyonun arterlerin

yüzeilerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü (9). Son yüzyılın ilk yıllarında Anitschkow (10), aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemediği, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürdüğü ve tavşanları kolesterol ile besleyerek (insanlarda görülene benzer ateroskleroza neden oldu) bu düşünceyi test ettiği zaman, bulmacaya büyük bir parça eklenmişti. Birkaç yıl sonra iki Rus araştırmacı; Starokadomskij ve Sobolev, aortta mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu gösterdiler (11). Bu Virchow'un hipotezine uyuyordu, çünkü zarar plazma komponentlerinin arteri infiltre etmesini artıracaktı. 1950'lerde Florey ve ark. (12) endotel hasarının lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstererek bu gözlemlerin bazılarını birbiri ile birleştirmişlerdir.

Ateroskleroz ve İnflamasyon

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (13,14). Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF- α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar (15).

Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir (16). Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanda birkaç hafta içinde endotel bozulup yapışkan bir hale gelir ve adhezyon moleküllerini eksprese etmeye başlar (17-19). VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye "diapedez" diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikirler. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelyal lipid birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür (20). T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi ile subendotelyal bölgede birikir. Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır.

Bir yandan endotelde inflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik inflamasyon da süregelmektedir. Okside-LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri primer proinflamatuvar sitokin adı verilen IL-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler (21,22). Bu primer proinflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Sistemik subklinik inflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA ve lipoprotein (a) (13,14,18,23).

İntimaya girdiklerinde monositler, makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi kemokinlerin etkisi ile makrofajlara dönüşür (24). Aterosklerozun başlangıcında makrofajlar damar duvarında zararlı okside lipidleri potansiyel

olarak nötralize edici olarak düşünülebilir. Bununla birlikte makrofaj köpük hücreleri plak gelişiminde hem yararlı hem de yıkıcı çeşitli proinflamatuvar ve büyüme faktörlerini sentezlerler. Bu faktörlerin bazısı damar düz kas hücreleri için kemoatraktan (osteopontin), büyümeyi uyarıcıdır (PDGF) (25,26). Bu sitokinlerin etkisi altında damar düz kas hücreleri medyadan intimaya göç eder ve matriks üretimi ve koruyucu fibröz kapsül oluşumuna uygun olarak sentetik fenotipe dönerler.

Aktive makrofajlardan interferon- γ stimülasyonu ile salınan neopterin serum düzeyinin stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yükselmiş olduğu, anjiyografik olarak kompleks lezyonlar ile korele olduğu ve ayrıca artmış kardiyovasküler riskin varlığına işaret ettiği daha önce gösterilmiştir (27-30).

Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki

Kararlı (Stabil) Plak

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

1) Fibröz başlığın kalınlığı: Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (31).

2) Fibröz başlık düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir (32).

3) Lipid çekirdek plağın toplam hacminin % 50'sinden azdır.

4) Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pektoristir. Ancak büyüme her zaman lümenine doğru olmaz. Duvardaki yeniden

biçimlenme ile damar dış çapını artırır. Bu durumda büyüme dışı doğrudur ve lümeni etkilemez. Hacim olarak büyük bir aterom plağı olsa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağını anjiyografik olarak tanımak olanaklı olmayabilir (33). Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri plağın mekanik gücünü artırmakla kalmayıp proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış plağın onarılmasını da sağlar (34).

Kararsız (Stabil Olmayan) Plak

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plaklar olarak nitelendirilir. Aşağıda sıralanan özellikler kararsız plağın özellikleri olarak kabul edilirler:

- 1) Plağın toplam hacminin % 50'sinden daha büyük olan lipid çekirdek,
- 2) Çok sayıdaki inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T lenfosit) (35),
- 3) Düz kas hücreleri ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık (<65mikronmetre),
- 4) Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma (36)

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken akut koroner sendrom (AKS) 'lardan sorumlu olanların %80-90 oranında bunlar olduğuna inanılmaktadır (37). İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir (38). Bir plak komplike olduğu zaman AKS'lere neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. Ciddi darlığa neden olan plakların %70 kadarında daha öncesinde olan sessiz plak rüptürü ve iyileşmesinin histolojik delilleri mevcuttur (39). Bu özellikle muhtemelen yüksek akım varlığında damarda tıkaçıcı büyük trombus tutunmasını önlediği durumlarda ortaya çıkar. Böylelikle tıkaçıcı olmayan plak rüptürü sonrasında trombusun üzerinde yeni fibröz kapsül oluşumu gelişir, plak tekrar stabil hale gelir fakat plak boyutları büyür. Bu olay aniden gerçekleştiği için arterde adaptif yeniden

şekillenme fırsatı olamaz ve iyileşen ve büyüyen lezyon kan akımında azalmaya neden olarak iskemik semptomlara yol açabilir. Bu stabil anginalı ve egzersiz toleransı normal olan hastalarda aniden gelişen semptomları açıklayabilir. Plakta tekrarlayan asemptomatik rüptürlere bağlı plak büyüklüğünde artma olabilir, plak rüptür hızında azalma ise aterosklerozun ilerlemesini geriletir. Ateromatöz plaklar iki yolla büyür. Birincisi, makrofaj köpük hücreleri, apoptotik hücrelerin plak içinde birikmesi sonucu plağın giderek büyümesidir. İkincisi, tekrarlayan sessiz plak rüptür veya erozyonu sonrasında düz kas hücrelerince plak onarımı sonucu plak boyutunda kademe kademe artıştır.

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri “omuz” bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en çok bu bölgelerde birikmiştir. Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarır (40). Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri medya tabakasındakilerden farklı olarak yenilenmeye değil yaşlanmaya eğilimli fenotiplerdir. Bu özellikteki düz kas hücrelerinde mitojenik uyarı yenilenmeye değil apoptozise yol açar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollejenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar (41). Aktive olmuş T lenfositlerden de IFN- γ salgılanır. Bu sitokin hem düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hem de bu hücrelerin kollajen üretimini baskılar. Bunların yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan IFN- γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur (42). Tüm bu olayların hemodinamik olarak önemli olmayan, klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabileceğini not etmek önemlidir. Dolayısı ile aterosklerotik sonuçların oluşumunda plak içeriği, plak boyutundan daha önemlidir.

Plak içeriğinin kan ile teması sonucu trombüsü oluşturacak olaylar dizisi başlar:

- 1) Trombositlerin adezyonu

- 2) Trombosit agregasyonu
- 3) Koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonu
- 4) Vazokonstriksiyon

Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilitesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi kararsız angina pectoris (USAP), akut miyokard infarktüsü (MI) veya ani ölümlerle de sonlanabilir. Sonuç olarak plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS'lerin ciddiyeti oluşan trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilitesi ve vazospazm gibi hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşmesi trombüsün en önemli belirleyicileridir. Plâğın medyaya kadar olan derin yırtılmalarında MI, yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur (43).

Kronik Kararlı (Stabil) Angina Pectoris

Angina pectoris (AP) miyokard iskemisi sonucu gelişen bir sendromu anlatan bir terimdir. Angina, semptom paternine göre kararlı veya kararsız olabilir. Anginal semptomlar eğer haftalar içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa stabil olarak tanımlanır. Stabil anginada semptomlar zaman içinde miyokard oksijen tüketimi, emosyonel strese veya ısı değişikliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Genelde stabil AP tanımı, aterosklerotik plâğın stabilitesi veya sessizliği ile bağlantılıdır.

William Heberden (44), 1768'de anginanın anahtar özelliklerini şöyle tanımlamıştır: Güçlü ve alışılmamış semptomları ile önemli, tehlike arz eden, nadir ancak üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık vardır. Boğucu ve endişe verici bir hisse neden olması AP adlandırılmasını uygun kılar. Bu hastalık genellikle yürürken (daha belirgin olarak yokuş çıkarken ve yemek yedikten hemen sonra) görülür, göğüs çevresinde ağrılı ve kötü bir his ortaya

çıkır ve devam etmesi ya da artması durumunda ölüme neden olacağı hissi verir ancak hareketsiz durdukları anda tüm bu huzursuzluk ortadan kalkar. Heberden bu tanımlamayı yaptığında sendromun kardiyak kökenli olduğunun farkında değildi. Sonraki birkaç yıl içinde anginal sendromları olan hastaların otopsileri sonucu sendroma koroner arter hastalığının yol açtığı anlaşılmıştır.

Patofizyoloji

Stabil anginası olan hastaların çoğunda, miyokard iskemisi, bir veya birden fazla koroner arterde akım kısıtlayıcı aterosklerotik tıkaçıcı lezyona bağlı olarak (damar çapında %70'den fazla azalma) koroner kan akımında artışla karşılanamayan miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışın sonucu olarak gelişir (45). Bu durum "demand angina" ya da "istem anginası" olarak adlandırılır. Miyokardın oksijen ihtiyacı sabit veya kısıtlı koroner kan akımı varlığında artmıştır. Artan iskeminin başlıca nedeni, kalpte ve vasküler yatakta egzersiz, emosyonel ve mental strese fizyolojik cevap olarak norepinefrin salınmasıdır. Miyokardın oksijen ihtiyacını artıran en önemli neden kalp hızı artışıdır. Acele hareket etme, kolların baş üzerinde hareketi ve mental streste adrenerjik tonusta artış, vagal aktivitede azalma gözlenir. Sempatik aktivasyon, taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktileteye neden olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacında artışa sebep olur (46,47). Seksüel aktivite, fiziksel egzersiz ve mental stres nedeniyle sıklıkla anginayı tetikler ancak nadiren MI'ı başlatır (48). Öfkelenme koroner arterlerde vazospazma neden olarak angina atağını başlatabilir. Sabit koroner arter darlığında ağır yemek, terleme, ateş, tirotoksikoz, hipoglisemi gibi kalp hızını artıran durumlar anginal atak oluşturabilir.

Sadece kararsız anginada değil kronik kararlı anginada da koroner vazokonstriksiyon nedeniyle oksijen sunumunda azalma gözlenir ve bu durumda oluşan angina "supply angina" ya da "sunum anginası" olarak adlandırılır (49). Koroner arterlerde organik darlık varlığında oluşan vazokonstriksiyonu açıklamada iki önemli mekanizma öne sürülmektedir.

Birincisi, trombositten zengin trombüs tarafından salgılanan serotonin ve tromboksan-A2 gibi vazokonstriktör mediyatörlerin etkisidir. İkincisi ise, aterosklerotik koroner arterlerde endotel hasarı sonucunda vazodilatör maddelerin yapımında azalma ve uyarılara anormal vazokonstriktör yanıt gözlenmesidir. Kronik kararlı AP'te miyokard iskemisinin değişken eşik değeri olması koroner stenoz çevresindeki düz kas tonusundaki değişkenliğe bağlanabilir (50). Sabit eşikli anginada, angina oluşumunda vazokonstriksiyonun yeri azdır, angina sabit fiziksel aktivitelerde oluşur. Efor testinde iskeminin başlama süresi ve iskemik EKG değişikliğinin görülme düzeyi sabittir. Değişken eşikli anginada ise aterosklerotik daralma zemininde dinamik vazokonstriksiyon mevcuttur. Bu grup hastaların bazen angina görülmeyen iyi günleri, bazende minimal eforla veya istirahatte bile angina görülen kötü günleri vardır. Değişken eşikli anginada sirkadiyen ritm vardır ve ataklar sıklıkla sabahları görülür (51). Bazı hastaların bulguları, sabit ve değişken eşikli angina arasında seyreder ve bu durum karma angina olarak adlandırılır. Angina oluşum mekanizmasının bilinmesi tedaviyi yönlendirmesi açısından önemlidir. Sabit eşikli angina beta-blokerlere daha iyi yanıt verirken, değişken eşikli angina ise kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlara daha iyi yanıt verir.

Angina oluşma mekanizması bilinmemektedir, ama iskemik miyokardın gerilmesine veya metabolitlerin birikmesi ile veya pH değişiklikleri ile sinir uçlarının uyarılmasına bağlı olabilir (52,53). Afferent sinir uyarıları üstten ilk beş torakal sempatik gangliyonlar ve arka spinal sinirler yoluyla medulla spinalise ve oradan talamus ve neokortekse taşınır. Medulla spinaliste kardiyak sempatik afferent uyarılar somatik torakal uyarılarla karışır. Bu durum kardiyak ağrının göğsün ön bölgesine lokalizasyonunu açıklar. Vagal afferent sinirler medullada nükleus traktus solitariusla sinaps yaparak uyarının üst servikal spinotalamik traktus hücrelerine taşınmasına ve sonuç olarak anginal ağrının boyna ve çeneye yayılmasına neden olurlar (54).

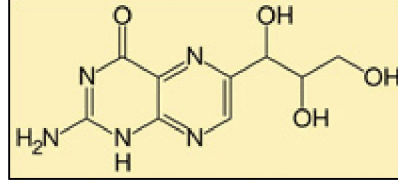
Neopterin

Neopterin (NP), insan monosit ve makrofajlarının interferon- γ ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Neopterinin biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen, uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir (55). Serumda neopterin seviyelerinin belirlenmesi in vivo hücrel immüitenin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir.

NP, insanlarda ilk kez bilim adamları tarafından 1967'de idrardan elde edilmiştir (56). Daha sonra sepsis, HIV, hepatit C, tüberküloz ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli enfeksiyonlarda neopterin seviyesinde farklı oranlarda artış bulunmuştur (57). Gelişen çağımızla birlikte tüm araştırmalara gün geçtikçe yeni bakış açıları getirilmektedir. Schumacher tarafından 1997 yılında akut ve kronik koroner sendromlu hastalarda NP seviyeleri araştırılmış ve oldukça yüksek seviyede bulunmuştur (58). 2006'da Lhee ve ark. (59) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise çeşitli böbrek hastalıkları olan bireylerde NP değerlerinin yüksek olması klinik açıdan araştırılmıştır. Pacileo ve ark.'nın (60) 2007'de yaptığı bir çalışmada elde edilen verilere göre kardiyovasküler hastalıkların bir belirteci olarak, NP seviyelerinin ölçülmesi klinik açıdan önemli bulunmuş ve koroner arter hastalıklarının belirlenmesinde öncü madde olabileceği bildirilmiştir.

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreçtir. Akut klinik semptomlar ateromatöz plak rüptürü sonucu meydana gelir. Erişkinlerde serum NP konsantrasyonları ile karotid ateroskleroz arasında bir korelasyon vardır (61,62). Schumacher ve ark.'nın (58) yaptığı bir çalışmada da akut miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum NP düzeyleri gösterilmiştir.

Neopterinin Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri



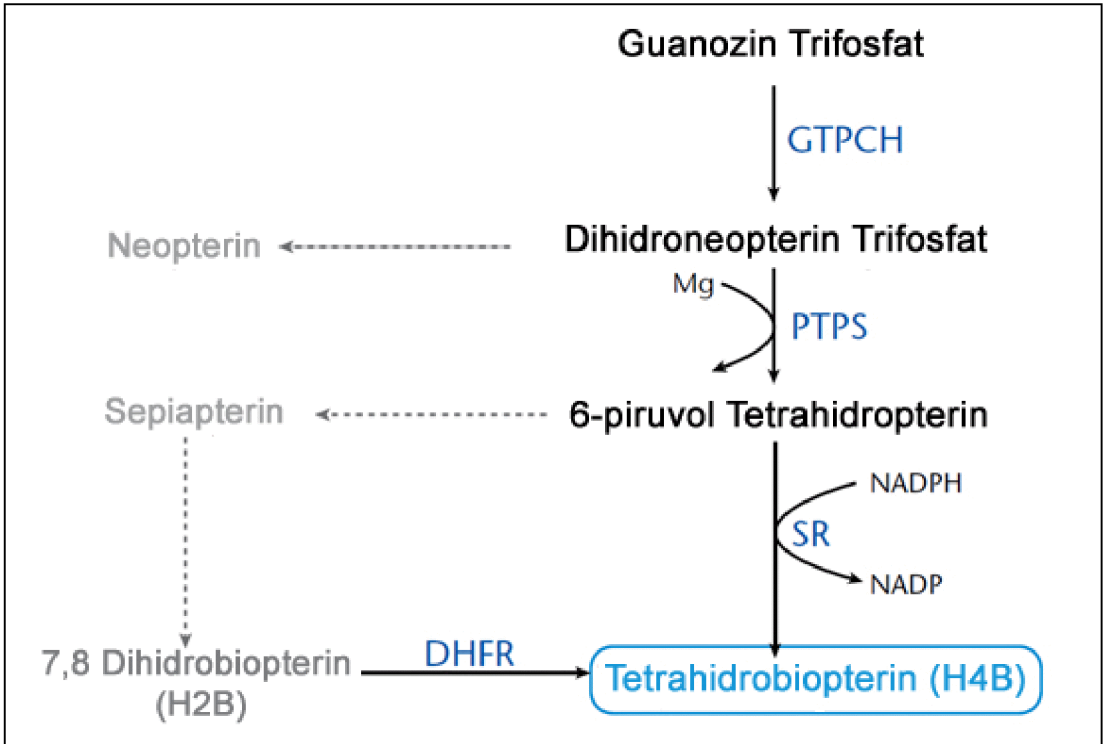
Şekil-1: Neopterin molekülü

Neopterin, açık yazılışı 2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil) olan bir pteridin bileşiğidir (Şekil-1). Düşük molekül ağırlıklı (253.22 dalton) bir maddedir. D-eritro, L-eritro, D-treo ve L-treo olmak üzere dört izomeri vardır. Nötral ya da alkali çözeltilerde güçlü mavi floresans, asidik çözeltilerde zayıf floresans vermektedir. Neopterin vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şekli bulunmaktadır. Neopterinin d-izomeri türevleri insan metabolizmasında önemlidir (63). Neopterin sadece insan ve primatlarda bulunmuştur. Sıçan, kobay ve hamsterlerde ise neopterine rastlanmamıştır (64,65).

Neopterin Biyosentezi

Pteridinler guanozin trifosfat (GTP)-siklohidrolaz-I enzimi katalizörlüğünde GTP'den sentezlenir ve bu yapıda ara ürün olarak 7,8-dihidroneopterin trifosfat şekillenir. Bu basamağın hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülür ve endotoksinler gibi bakteriyel ürünler ve interferonlar tarafından kuvvetle etkilenir (66-68). Dihidroneopterin trifosfat, karaciğer ve nöroendokrin dokularda katekolamin ve serotonin için elektron vericisi olan 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin'e (H4B) dönüştürülür. H4B, karaciğerde fenilalaninin tirozine, nöroendokrin dokuda tirozinin L-dopaya ve serotonin sentezi için triptofanın 5-hidroksi triptofana dönüşümünde bir kofaktördür. H4B eksikliğinde fenilalanin birikimi ve nörotransmitterlerin azalmasına bağlı olarak şiddetli nörolojik hastalıklar ortaya çıktığı saptanmıştır (66). Neopterin ve biopterin atipik fenilketonüri hastalarda idrarda önemli miktarda saptanmaktadır. İnsan monosit, makrofaj ve endotelial hücreleri,

dihidroneopterin trifosfatı H4B'e dönüştüren enzimden yoksundur ve sonuçta burada dihidroneopterin trifosfat, neopterin defosforile edilir. Yani neopterin bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünüdür ki bu durum in vitro olarak gösterilebilmektedir. IFN- γ ile uyarılan monositler, makrofajlar ve endotelial hücreler, 24 saat içinde neopterin salmaya başlarlar ve neopterin düzeyi 2-3 günde maksimum düzeye ulaşır (65).



Şekil-2: Neopterin sentezi

Girişimsel bir yöntem olan koroner anjiyografi işlemi uygulanmadan, daha kolay uygulanabilir, ucuz, pratik ve güvenilir bir yöntem ile koroner arter hastalığının yaygınlığı hakkında önceden fikir sahibi olmak düşüncesi cezbedicidir. Bu düşünceden yola çıkarak tez çalışmamızda, serum neopterin düzeylerinin değerlendirilmesi ile olası koroner arter hastalığının varlığı-yokluğu, var ise yaygınlığı hakkında fikir edinilebilir mi sorusuna yanıt verilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma projesi, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'na sunulmuş ve 10.11.2009 tarihli ve 2009-4/20 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra, 21.04.2010 – 23.09.2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilip herhangi bir sebeple koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve hemodinami ünitesine koroner anjiyografi için yatırılan hastalar, dahil edilme ve dışlanma kriterleri ışığında seçilerek çalışmaya alınmıştır. Dışlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 1.Böbrek veya karaciğer yetersizliği olanlar, hemodiyaliz alan hastalar,
- 2.Statin tedavisi alan hastalar,
- 3.Transplantasyon uygulanmış hastalar,
- 4.Romatoid artrit, Sjögren, Graves gibi otoimmün hastalığı olanlar,
5. Malignite tanısı veya şüphesi olanlar.

Dışlanma kriterlerinin bu şekilde olmasının sebebi; neopterin seviyelerinin sayılan durumlarda koroner arter hastalığından bağımsız olarak değişkenlik gösterdiğinin bilinmesidir.

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulanan toplam 40 hasta uygun bulunarak çalışmaya alındı. Her bir hastadan, koroner anjiyografi işlemi sonrası intravenöz olarak 7-8 cc'lik kan örneği alınarak kırmızı kapaklı kuru tüplere aktarılmıştır. Alınan kan örneği öncelikle 30 dakika boyunca karanlık ortamda bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3000 devirde, +4°C'de santrifüj edilmiştir. Örnek daha sonra -80°C'de karanlıkta beklemeye alınmıştır. Tüm kan örnekleri tamamlandıktan sonra örnekler DRG Neopterin Elisa EIA-1476 Serum Kit'inde değerlendirilip serum neopterin seviyeleri

ölçülmüştür. Sonuçlar ng/ml cinsinden gösterilmiştir. Kitin referans aralığı 0,3-3ng/ml olarak belirtilmiştir.

Hasta grubunda koroner arter hastalığı için risk faktörleri değerlendirilmesinde şu noktalar göz önünde bulundurulmuştur. Erkek cinsiyet için 45 yaş ve üzerinde olan, bayan cinsiyet için 55 yaş ve üzerinde olan hasta grubu için yaş risk faktörü pozitif kabul edilirken, birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunan hasta grubunda aile anamnezi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hipertansiyon risk faktörü, kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak olarak tanımlanmış iken, total kolesterol ≥ 200 mg/dl veya LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl veya HDL-kolesterol < 40 mg/dl olan hasta grubu için hiperlipidemi risk faktörü pozitif olarak kabul edilmiştir. Vücut kitle indeksinin 30kg/m^2 'nin üzerinde olduğu hasta grubu ise obez olarak değerlendirilmiştir.

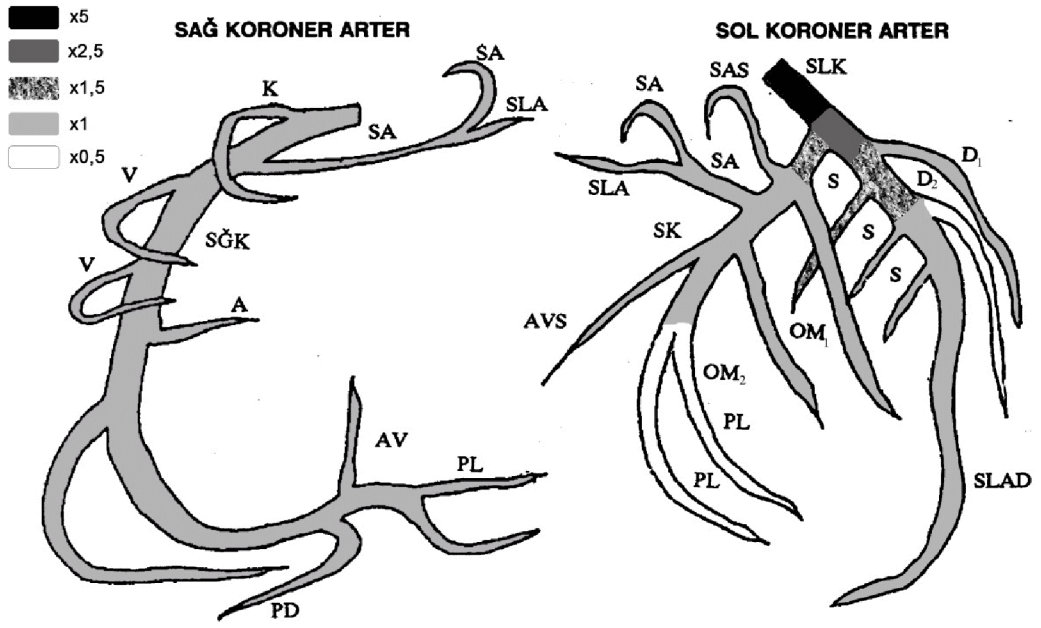
Koroner anjiyografi için Siemens koroner anjiyografi cihazı (Axiom Artis BC biplane) kullanılmıştır. Judkins tekniği ile femoral arterden 6F introducer kullanılarak koroner anjiyografi işlemi gerçekleştirilmiştir. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapılmıştır. Koroner anjiyografinin yorumlanması, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından yorumlanmıştır. Koroner damarlarında %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar koroner arter hastası olarak değerlendirilmiş, <%50 olan darlıklar kritik düzeyde olmayan koroner arter hastalığı olarak belirlenmiştir.

Koroner arter hastalığının yaygınlığı belirlemek için koroner anjiyografi sonuçları Gensini skoru ile puanlanmıştır (69). Gensini skoru, koroner arterlerdeki darlığın derecesi ve bölgesel önemi dikkate alınarak

hesaplanmıştır. Lümen çapındaki <% 25, %26-50, %51-75, %76-90, %91-98, % 99 ve % 100'lük darlıklara, sırası ile 0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verilmiştir. Darlık tespit edilen damar bölgelerine, beslediği miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verilmiştir. Sol ana koroner arter için bu katsayı ×5; sol ön inen arter proksimali için ×2.5; sirkümfleks arter proksimali için ×2.5; ön inen arter orta segmenti için ×1.5; sağ koroner arter, ön inen arter distali, birinci diyagonal dal, posterolateral dal ve marginal dallar için ×1; ve diğer yan dallar için ×0.5 olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılmış ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanmıştır. (Şekil-3 ve Tablo-1)

Tablo-1: Gensini skorlaması

	Katsayı	Skor
Lümen Stenozu (%)		
<25		0
26-50		1
51-75		2
76-90		4
91-98		8
99		16
100		32
Sol Ana Koroner Arter (LMCA)	5	
Sol Ön İnen Arter (LAD)		
Proksimal	2,5	
Orta	1,5	
Distal	1	
1.Diyagonal (D ₁)	1	
2.Diyagonal (D ₂)	0,5	
Sirkümfleks (Cx)		
Proksimal	1,5	
Orta	1	
Distal	1	
Obtus Marjinal (OM)	1	
Posterolateral	0,5	
Sağ Koroner Arter (RCA)		
Proksimal	1	
Orta	1	
Distal	1	
Posterior İnen Arter (pd)	1	



Şekil-3: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri



Şekil-4: Gensini skorlamasına örnek

Bir örnek olarak Şekil-4'de, LAD ve Cx lezyonları için Gensini skoru hesaplanmak istenirse; LAD 1.diyagonal lezyonu için katsayı olarak 1 çarpanı, %99 darlık içinse 16 puan verilip bu değerler çarpılır: $16 \times 1 = 16$ puan. Cx orta kısımdaki lezyon için 1 çarpanı ile %95'lik darlık için verilen 8 puan ile çarpılır; $8 \times 1 = 8$ olarak hesaplanır. Daha sonra her bir segment için bulunan skorlar toplanarak; $16 + 8 = 24$ Gensini skoru hesaplanmış olur.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS for Windows 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Serum neopterin düzeyleri, Gensini skoru ve çalışma grubunun yaş değerleri gibi değişkenler arasındaki korelasyon, Spearman Korelasyon Testi ve Spearman Korelasyon Katsayısı kullanılarak analiz edildi.

Çalışmada yapılan karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altında olan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan toplam 40 hastanın temel klinik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların temel klinik özellikleri

Temel Klinik Özellikler	
Erkek	n:29 (%72,5)
Yaş	n:34 (%85)
Diabetes Mellitus	n:10 (%25)
Hipertansiyon	n:24 (%60)
Hiperlipidemi	n:11 (%27,5)
Aile Anamnezi	n:7 (%17,5)
Sigara İçiciliği	n:11 (%27,5)
Obezite	n:12 (%30)

Yaş ortalaması $63,5 \pm 8,78$ yıl olan hasta grubunun 29'u erkek (%72,5), 11'i kadındı (%27,5). Çalışma grubunda, koroner arter hastalığı için sık izlenen risk faktörleri %85'lik oranla yaş ve %60'lık oranla hipertansiyon olarak gözlendi. Diyabetik hastalar tüm grubun %25'ini oluşturdular. Aile anamnezi ise %17,5'lük oran ile en az izlenen risk faktörü olarak değerlendirildi.

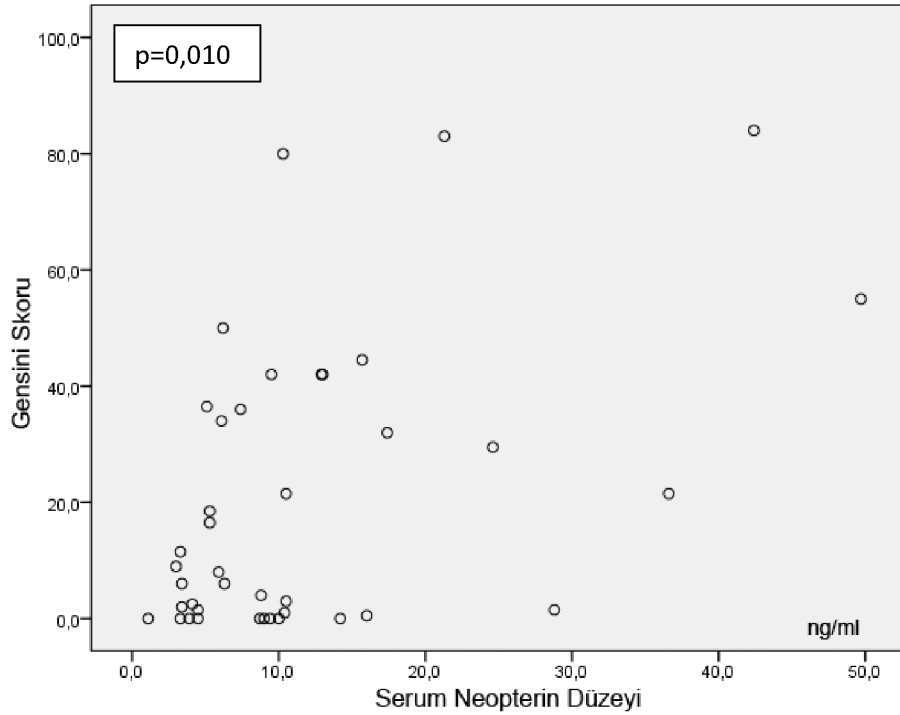
Hastalardan alınan serum neopterin sonuçları, koroner anjiyografide saptanan Gensini skoru ve hastaların yaş değerleri, Spearman korelasyon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tablo-3'de testin sonuçları ve ρ katsayıları görülmektedir.

Tablo-3: Neopterin değerleri, Gensini skorları ve hastaların yaşı değerlerinin Spearman korelasyon testi ile karşılaştırılması

		Gensini Skoru	Neopterin	Yaş
Gensini Skoru	Korelasyon Katsayısı ρ (Rho)	1,0	0,401	0,380
	Anlamlılık (p)	-	0,010*	0,016*
Neopterin	Korelasyon Katsayısı ρ (Rho)	0,401	1,0	0,123
	Anlamlılık (p)	0,010*	-	0,449
Yaş	Korelasyon Katsayısı ρ (Rho)	0,380	0,123	1,0
	Anlamlılık (p)	0,016*	0,449	-

*: istatistiksel olarak anlamlı olanlar

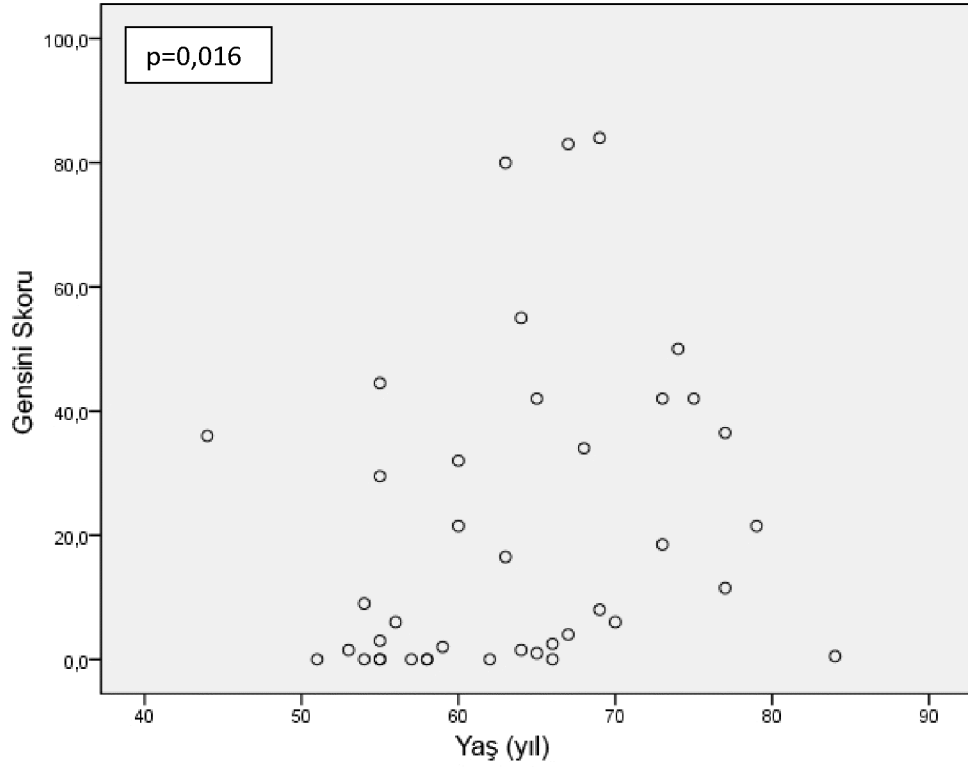
Elde edilen verilerin korelasyon grafiği Şekil-5'de gösterilmiştir.



Şekil-5: Gensini skoru ve serum neopterin düzeyinin korelasyon grafiği

Tablo-3 ve Şekil-5'te de görüldüğü gibi Gensini skoru ve neopterin seviyeleri arasındaki korelasyon, $p=0,010$ düzeyinde anlamlıdır.

Gensini skoru ile yaş arasındaki korelasyon grafiği de Şekil-6'da gösterilmiştir.



Şekil-6: Gensini skoru ile yaş arasındaki korelasyon grafiği

Şekil-6'da görüldüğü gibi Gensini skoru ve yaş arasında da korelasyon izlenmiştir ve bu korelasyon $p=0,016$ düzeyinde anlamlıdır.

Saptanan Gensini skorlarının ve serum neopterin düzeylerinin medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Saptanan Gensini skorlarının ve serum neopterin düzeylerinin medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Neopterin (ng/ml)	Gensini Skoru
Medyan	8,9	8,5
Minimum	1,1	0
Maksimum	49,7	84

Ayrıca hastaların tüm risk faktörleri; Gensini skoru ve neopterin düzeyleri ile Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Saptanan p değerleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Risk faktörlerinin Gensini skoru ve neopterin değerleri ile karşılaştırılması

	Gensini Skoru için p	Neopterin için p
Yaş	0,313	0,280
Diabetes Mellitus	1,000	0,522
Hipertansiyon	0,598	0,571
Hiperlipidemi	0,361	0,262
Aile Anamnezi	0,872	0,055
Sigara İçiciliği	0,659	0,325
Obezite	0,700	0,417

Her bir risk faktörü, Gensini skoru veya neopterin düzeyi ile ayrı ayrı anlamlılık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı p değeri hiçbir parametrede gözlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bir pteridin türevi olan neopterin, birçok hastalıkta monosit/makrofaj aktivasyonunun yararlı, özgül (27) ve çözünür bir belirteçdir (70). Koroner arter hastalığı söz konusu olduğunda en yüksek neopterin seviyeleri, akut koroner sendromla başvuran hastalarda gözlenmiştir (58). Akut koroner sendromlu hastalarda yükselmiş neopterin seviyeleri, plak kararsızlığını gösteren bir belirteç rolü üstlenmektedir. Stabil anginalı hastalarda ise koroner arter hastalığı ve neopterin ilişkisi konusunda daha az bilgi mevcuttur. Schumacher ve ark. (58), sağlıklı kan donörlerine kıyasla stabil koroner arter hastalığı olan olgularda artmış neopterin seviyeleri rapor etmiş, daha ciddi koroner arter hastalığı olan olguların hafif koroner arter hastalığı olan olgularla karşılaştırıldığında neopterin seviyelerinin daha yüksek olmaya meyilli olduğunu belirtmiştir.

Etkilenmiş koroner arter sayısı ile neopterin seviyeleri arasındaki korelasyon da daha önce gösterilmiştir (55). Şaşırtıcı olmayarak, neopterinin anjiyografik olarak kompleks lezyonların da bir belirteci olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş olsa da, Şahin ve ark.'nın (71) yaptığı bir çalışmada ektazik koroner arterler ile neopterin seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu yüzden, neopterin yaygın inflamatuvar koroner kalp hastalığı için bir belirteç gibi görünse de, koroner ektazi yaygınlığı için duyarlı bir gösterge olmayabilir. Çalışmamıza alınan hasta grubu sınırlı sayıdaki hastaları kapsamakta olduğundan ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşabilecek kadar koroner ektazili olgular çalışmaya dahil edilemediğinden bu konuda yorum yapılamamaktadır. Şahin ve ark.'nın (71,72) yaptığı aynı çalışmada immünmodulasyonda rol aldığı düşünülen ve immüsupresif özellik gösteren statin grubu ilaçları kullanan hastalar aynen kendi çalışmamızda olduğu gibi dışlanmış ve sonuçta total kolesterol seviyeleri ile neopterin arasında ters korelasyon gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi öyküsü ile neopterin seviyeleri arasında istatistiksel olarak

anlamli bir iliski saptanmamistir. Yine ayni calismada sigara iciciligi ile neopterin seviyeleri arasinda ters korelasyon saptanmis olsa da diger arastirmacilarin bildirdigi sonuclarda sigara iciciligi ile neopterin konsantrasyonlari arasinda hicbir baglanti saptanmadigindan bu konu uzerinde fikir birligi henuz saglanamamistir. Bizim calismamizda da sigara icicisi olgular ile serum neopterin duzeyleri arasinda herhangi bir iliski ortaya cikmamistir.

Koroner arter hastaligi ve neopterin duzeyleri hakkında yapilan bir baska calisma da Zouridakis ve ark.'nin (73) yaptigi calismadir. 124 stabil koroner arter hastasi, 4,8 aylık takibe alinmis ve bu sure sonunda yapilan tekrar koroner anjiyografi ile koroner arter hastaliginin ilerlemesi degerlendirilmis ve sonucta hastalik ilerlemesi ve anjiyografik olarak kompleks lezyonlar ile neopterin seviyeleri arasinda iliski saptanmistir. Bizim calismamizda koroner arter hastaliginin yayginliginin degerlendirilmesi icin Gensini skortlama sistemi kullanilmistir. Bilindiigi gibi Gensini skortlama sistemi, koroner arterlerde ozellikle hemodinamik acidan anlamlı lezyonlara odaklanan bir skortlama sistemidir. Inflamasyonun koroner arterlerdeki sadece hemodinamik acidan anlamlı lezyonlarda degil, ayni zamanda plaklarda da aktif bir sekilde devam ettigi goz onunde bulundurulduqunda Gensini skortlama sisteminin bu noktada yetersiz kalabilecegi dusunulebilse de calismamizda Inflamasyon gostergesi olan serum neopterin duzeyleri ile Gensini skoru arasinda yine de anlamlı bir korelasyon izlenmistir. Buna ragmen, koroner arter hastaliginin yayginligini ve plak yukunu, hemodinamik olarak anlamlı lezyonlar ile birlikte daha uygun bir sekilde degerlendirebilen skortlama sistemleri ile serum neopterin seviyeleri arasinda daha belirgin bir korelasyon olabilecegini dusunmek yanlis olmayacaktır.

Grammer ve ark. (74), koroner anjiyografi yapilacak hastalarda neopterinin ongordurucu degerini gozlemlemis, Vengen ve ark. (75) ise bu gozlemleri diyabetik hastalara genisletmistir. Calismamiza alinan hastalarin %25'i diabetes mellitus'u olan hastalardi ve bu hastalarin hicbiri neopterin

seviyelerine etki etme potansiyeli olan statin grubu ilaçları kullanmamaktaydı. Bu hasta altgrubu ile neopterin düzeyleri arasında önceki çalışmaları destekleyecek nitelikte bir ilişki gösterilememiştir.

Neopterinin koroner arterlerdeki lezyon yükünü göstermesini açıklamak için birçok fikir öne sürülmüştür. Hem aterogenezin erken safhalarında hem de aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın ilerlemesinde oksidatif stres oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Neopterin indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimini aktive edip sitotoksik nitrik oksit serbest radikallerinin üretimini artışına sebep olabilir (76). Neopterin enfeksiyonlar, kanser ve otoimmün hastalıklarda immün aktivasyonun bir göstergesi olduğu daha önce gösterilmiştir (77,78). *In vitro* olarak neopterin, nükleusta nükleer faktör κ -B translokasyonunu stimüle ederek inflamatuvar genlerin, adhezyon moleküllerinin, inflamatuvar sitokinlerin, immün mediatörlerin ve doku faktörünün aktivasyonuna sebep olur (79). Tüm bu süreçler, aterotromboza yol açan inflamatuvar sürece aktif olarak katılırlar.

Koroner arter hastalığının erken tanınması ve hastalığa erken dönemde müdahale edilmesi gerekliliği herkes tarafından kabul edilen bir durumdur. Günümüzde koroner arter hastalığının tanısı girişimsel ve öncesinde belirli prosedürler gerektiren bir işlem olan koroner anjiyografi ile konmaktadır. Bu durumda hastalığı daha erken dönemde ortaya çıkarabilecek laboratuvar testlerine ihtiyaç ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, statin tedavisi altında olmayan ve neopterin seviyeleri ile etkileşecek ek tıbbi durumu olmayan hasta alt grubunda, koroner arter hastalığının yaygınlığı hakkında bir fikir edinebilmek için koroner anjiyografi yapılmadan sadece serumdan incelenebilecek bir parametre olan neopterin düzeylerinin bu amaca uygun olduğu fikri bu çalışmada da desteklenmektedir. Yine de neopterin ölçümlerin daha hızlı ve ucuz olarak yapılıp rutin kullanıma girebilmesi için daha fazla literatür bilgisi sağlayabilecek çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics— 2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
3. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001;29:8-19.
4. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editör. TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık, 2000:16-23.
5. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kamawato T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 85–89.
6. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14.
7. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005;35: 921-939.
8. Virchow R. Phlogose ung Thrombose im Gefassystem, Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt-am-Main, Meidinger Sohn and Company 1856:458-46
9. Von Rokitansky K. Handbuch Deer Pathologischen: Anatomie. Berlin: Braunmuller & Seidel, 1841.

10. Anitschkow N, Chalатов S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. *Centrbl Allg Pathol Pathol Anat* 1913;24:1–9.
11. Starokadomski L. On the question of experimental atherosclerosis. Inaugural Dissertation, St. Petersburg, 1909.
12. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Postload glycemia as a predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001;24:897-901.
13. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:191-203.
14. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-70.
15. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65:140-6.
16. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-55.
17. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11-22.
18. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
19. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008;200:1-12.
20. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:8264-8.
21. Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-4.

22. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
23. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
24. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5949-53.
25. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-402.
26. Liaw L, Almeida M, Hart CE, Schwartz SM, Giachelli CM. Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Circ Res* 1994;74:214-24.
27. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin: release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984;160:310-16.
28. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997;349:1252-53.
29. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, et al. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83:346-50.
30. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93: 627-29.
31. Wallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (Eds.). *Oxford Text*

- Book of Medicine. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996; 2,295-300.
32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *NEJM* 1986;314:488.
 33. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis: Fibrous plaque formation. *J Exp Med* 1972;136:769-89.
 34. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988;318:1493-8.
 35. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993;69 Suppl 1:19-29.
 36. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;83 Suppl 2:128.
 37. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1024-8.
 38. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
 39. Salonen JT, Yla Herthula S, Ymamato R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1996;348 Suppl 1:4-7.
 40. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
 41. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: A clinical perspective. *Heart* 1998;79:429-31.
 42. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844- 50.
 43. Kültürsay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:61-4.

44. Heberden W. Some account of a disorder in the breast. *Med Trans Coll Physns Lond.* 1772;2: 59-67.
45. Thadani U. Management of stable angina pectoris. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;14:349- 58.
46. Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart* 1998;80:489.
47. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-8.
48. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion—Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996;275:1405-9.
49. Opie LH. *The Heart: Physiology, From Cell to Circulation.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.287.
50. Maseri A, Crea F, Lanza GA. Coronary vasoconstriction: Where do we stand in 1999? An important, multifaceted but elusive role (editorial). *Cardiologia* 1999;44:115.
51. Gottdiener JS, Krantz DS, Howell RH, Hecht GM, Klein J, Falconer JJ, et al. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: Relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1645-51.
52. Braunwald E, Sobel B. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Ed.). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 3rd ed. Philadelphia: WB Sanders; 1988.p.1191-221.
53. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. In: Abrams J, Pepine CE, Thadani U (Eds.). *Medical therapy of ischemic heart disease: Nitrates, beta-blockers and calcium antagonists.* Boston: Little Brown; 1992.p.1-36.

54. Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annu Rev Physiol* 1999;61:143.
55. Wachter H, Weiss G, Fuchs D. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions, *Int. Arch. Allergy Immunol* 1993;101:1-6.
56. Sakurai A, Goto M. Neopterin: isolation from human urine, *J. Biochem* 1967;61 (1):142–145.
57. Beigel J. Editorial The emerging utility of neopterin?, *Clinical Immunology*, 2005;116:1–2.
58. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997;30 (3):703-7.
59. Lhee HY, Kim H, Joo KJ, Jung SS, Lee KB. The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal Diseases. *J. Korean Med. Sci* 2006; 21: 678-82.
60. Pacileo M, Cirillo P, De Rosa S, Ucci G, Petrillo G, D'Amore SM, Sasso L, Maietta P, Spagnuolo R, Chiariello M. The role of neopterin in cardiovascular disease. *Monaldi Arch. Chest. Dis* 2007;68(2): 68-73.
61. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease, *Current Opinion in Lipidology*, 1999;10: 435-441.
62. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 1994;106 (2): 263-71.
63. Saez-Llorens X, Lagrutt F. The acute phase host reaction during bacterial infection and clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993;12:83-7.
64. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunological basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989;27:81-20.

65. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis; GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sci* 1984;35:1895-7.
66. Blair J, Pfeleiderer W, Wachter H. Biochemical and clinical aspects of pteridines. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1988;369:527-21.
67. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, et al. Tetrahydrobiopterin biocynthetic activities in human macrophages, fibroblast, THP-1 and T24 cells. *J Biol Chem* 1990;265:318-92.
68. Werner ER, Bitterlich G, Fuchs D, et al. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci* 1987;41:273-8.
69. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606
70. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:319–29.
71. Şahin M, Vard E, Ozaydin M, et al. Comparison of neopterin levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *South Med J* 2008;100:476–479.
72. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:3071–3078.
73. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110:1747–53.
74. Grammer TB, Fuchs D, Boehm BO, Winkelmann BR, Maerz W. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2009;55:1135– 46.
75. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, Midthjell K, Videm V. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. Long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis* 2009;207 (1):239–44.

76. Schobersberger W, Hoffman G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1995;377:461–4.
77. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003;52:313–21.
78. Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chem Acta* 2006;364:82–90.
79. Fraser CC. Exploring the positive and negative consequences of NFkappaB inhibition for the treatment of human disease. *Cell Cycle* 2006;5:1160–3.

TEŞEKKÜR

Herşeyden önce bana bu yaşıma kadar desteğini hiç kesmeyen ve bundan sonra da kesmeyeceğini bildiğim sevgili annem Sevil ÖZBEK, babam Güngör ÖZBEK ve eşim Dr. Aysun ÖZBEK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim BARAN olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Prof. Dr. Ethem KUMBAY, Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof.Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ ve Yrd. Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e,

Neopterin düzeylerinin çalışılması için bana her türlü kolaylığı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Emre SARANDÖL ve Araştırma Görevlisi Dr. Hacer Ebru AÇIKGÖZ'e,

Tezin bel kemiğini oluşturan neopterin kitini sağlayan Sanovel İlaç firmasına ve Sanovel firma çalışanı Sn. Umut ŞENGÜL'e,

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU, Araştırma Görevlisi Dr. Taner KUŞTARCI ve Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet TÜTÜNCÜ olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Gönüllü hastalardan kan örneği alarak bana oldukça yardımı dokunan hemodinami hemşiresi Sn. Lerzan SAVAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

13.06.1981 tarihinde Tekirdağ'da doğdum. İlköğrenimimi 1987-1992 yılları arasında, orta ve lise öğrenimimi 1992-1999 yılları arasında Tekirdağ'da tamamladım. 1999 yılında tıp lisans eğitimi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2006 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra Nisan 2006 tarihinde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evliyim.