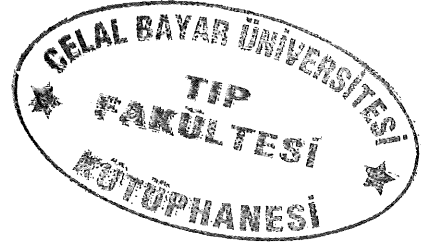




**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Talat TAVLI**

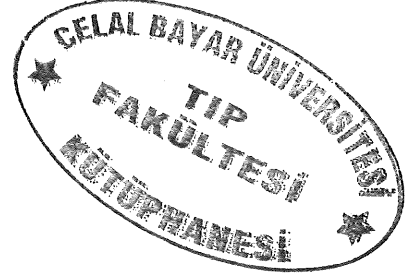
Kayıt no = 69



**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA ERKEN DÖNEM,
KISA SÜRE KLARİTROMİSİN TEDAVİSİNİN ENDOTEL
DİSFONKSİYONU, QT DİSPERSİYONU VE KAN FİBRİNOJEN
DÜZEYİNE OLAN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HAKAN GÖÇER**

MANİSA-2002



ÖNSÖZ

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanı Sayın Doç. Dr. Talat Tavlı, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza Bilge, Yrd. Doç. Dr. Hakan Tıkız, Yrd. Doç. Dr. Cevad Şekuri, anabilim dalımızın asistan doktor, hemşire ve personeline, Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç. Dr. Erhan Eser 'e, aileme eğitimim ve bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Hakan Göçer.

İÇİNDEKİLER



	<u>Sayfa</u>
1-GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	
ENFLAMASYON, ENFEKSİYON VE ATEROSKLEROZ	3
KLARİTROMİSİNİN ETKİLERİ	9
DAMAR ENDOTEL FONKSİYONLARI	10
FLOW MEDIATED VASODILATATION	28
FİBRİNOJEN	30
QT VE QTc DİSPERSİYONU	31
3-GEREÇ ve YÖNTEM	34
4-BULGULAR	37
5-TARTIŞMA	41
6-SONUÇLAR	48
7-ÖZET	49
8-KAYNAKLAR	51

GİRİŞ ve AMAC

Koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde en önde gelen hastalık ve ölüm nedenlerinden birisi olmasının yanı sıra, bu hastalığın Türkiye’de görülme sıklığının kaygı verici biçimde arttığı gözlenmektedir. Özellikle akut koroner sendromlar (AKS), hızla tanınıp değerlendirilmesi ve her geçen gün yeni olanakların eklendiği modern tedavi yöntemlerinin uygulanması gereken klinik tablolardır. Bu konuda yapılanların yeterli olduğu ne yazık ki söylenemez.

Aterosklerozun ortaya çıkışı, ilerlemesinde ve fizyopatolojik açıdan son basamakları oluşturan, aterom plağının erozyon, fissür ve yırtılmasında damar duvarındaki enflamasyonun önemli bir rol oynadığına inanılır.¹ Akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve kararsız angina’lı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar.² Bu gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk tabaklandırmasını daha yeterli biçimde yapmamızı sağlayabilecek yeni faktörlerin araştırılmasını hızlandırmıştır. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtları, aterosklerozun basitçe damar duvarındaki lipid birikimini simgelemekten öte, yangısal bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.³ Bu nedenle, son zamanlarda yangının sistemik “marker”ları büyük ve yaygın bir ilgi konusu olmuştur.

Klasik “hasara yanıt” hipotezi, endotelin işlevsel bozukluğunun, aterogenezde ilk basamağı simgelediğini öne sürmektedir. Endotelin işlev bozukluğu ise hemodinamik kuvvetler (shear stress), çeşitli vazoaaktif maddeler, kan hücrelerinden kaynaklanan mediatörler (sitokinler), sigara, aterojenik diyet, yüksek glikoz düzeyleri, okside olmuş veya enzimatik olarak değişikliğe uğratılmış LDL-kolesterol tarafından indüklenebilir. Endotelin işlevsel bozukluğu, kasılma ile gevşeme, anti ve protrombotik etki, antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki bir dengesizliği ima eder.⁴ Enfeksiyöz ajanlar, özellikle de klamidya pnömoni koroner arter hastalığı patogenezinde diffüz enflamasyon oluşturarak etkili olabileceği düşünülmektedir.⁵

Klamidya pnömoni’nin kronik enfeksiyonunun arterioskleroza katkıda bulunduğu dair veriler birikmektedir.^{6,7} Fakat bir çok soru cevapsız kalmıştır. Hangi antibiyotik optimaldir?, tedavinin süresi ne olmalıdır?, reinfeksiyon oranları nedir?, diğer enfeksiyonların rolü nedir?, gibi soruların daha yanıtları verilememiştir. Üstelik geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması mikroorganizmalara karşı rezistansın artmasına neden olmaktadır.⁸ Bu yüzden dikkatlice yapılmış kar-zarar analizlerine ihtiyaç vardır.

Günümüzde, ikincil korunmada antiklamidyal tedavinin etkinliğini araştıran iki büyük çalışma yürütülmektedir. Eğer ACES ve WIZARD sekonder korunma çalışmalarında azitromisin tedavisinin koroner arter hastalıklarından kaynaklanan iskemik olaylara etkisi saptanamazsa, koroner arter hastalıklarından kaynaklanan terminal olaylarda klamidy pnömoni'nin rolü olmadığı anlaşılabilecektir.^{9,10} Eğer çalışmalardan koroner olayları azaltmada zayıf yada kayda değer bir etki saptanırsa ileri çalışmalar yapılacaktır. Ve bu çalışmalarda da uzun dönem tedavi, daha yüksek dozla tedavi, daha etkili ve yeni antibiyotikler ile tedavi, antibiyotik kombinasyonları ile tedavi gündeme gelecektir.¹¹ Eğer çalışma sonuçları pozitif ve KAH olayları belirgin olarak azalırsa, ideal tedavi süresini belli etmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olacaktır. WIZARD'daki 3 aylık tedaviye karşı ACES te 1 yıllık tedavinin sonuçlarının karşılaştırılması bu sürenin belirlenmesinde yol gösterecektir.^{9,10}

Fibrinojen akut faz reaktanları denilen bir grup proteinden biridir.^{12,13,14} Akut faz reaktantları denmesinin sebebi, bunların plazma konsantrasyonlarının herhangi türdeki bir hasardan sonra yükselmeleridir. Havaaların soğuk olduğu sıralarda MI riski artar ki, bu koşullarda plazma fibrinojen düzeyi de artmaktadır.¹⁵ Ek olarak fibrinojen düzeyi yaş, obezite, sigara içimi, diyabet ve LDL-C ile pozitif ilişki, HDL-C, alkol alımı, fiziksel aktivite ile ters ilişki gösterir.^{16,17} Bu ilişkiler göz önüne alınarak fibrinojen Gothenburg,¹⁸ Northwick park,¹⁹ Framingham,²⁰ çalışmalarında anlamlı derecede arterosklerotik kalp hastalığı ile birlikteliği gösterilmiş ve KAH için yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Arterosklerotik hastalık çocukluk yaşlarında başlar. İlk histolojik bulgu sistemik arterlerin intimasında lipid depolanmasıdır.²¹ Yağlı çizgiler (fatty streaks)²² 3 yaşında ve daha büyük çocukların aortlarında, adolösanların koroner arterlerinde bulunmuştur.^{23,22} Endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin erken fizyolojik bir kanıtıdır.²⁴ İn vitro çalışmalar hastalığın erken evrelerinde, plak var olmadan ve klinik semptomatoloji oluşmadan endotel fonksiyonlarının anormal olduğunu göstermiştir.²⁵ Koroner birfukasyonu, plak oluşumunun en sık olduğu yerdir ve en fazla endotel disfonksiyonu gösterir.²⁶ Oluşan endotel zedelenmesi arter duvarında düz kas hücresi proliferasyonunu, lökosit adezyonunu, tromboz oluşumunu artırır.²⁵ Endotel disfonksiyonunun en önemli fonksiyonel sonucu endotelden kaynaklanan gevşetici faktör (EDRF)'ün üretim ve salınım yeteneğinin azalmasıdır.²⁷ İn vivo, koroner endotel disfonksiyonu çoğunlukla KAH olan erişkinlerde çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılara yanıtındaki bozukluk olarak ortaya konulabilir.^{28,29}

QT dispersiyonu (QTd) standart 12 Derivasyonlu EKG kullanılarak elde edilen, homojen olmayan ventriküler repolarizasyonun bir göstergesidir. Malign ventriküler aritmilerle olan ilişkisi bilinmektedir. Qtd'nun artması ile ventriküler aritmi oluşumu arasında ilişki kurulmuştur. Bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın, re-entry halkası oluşumu^{30,31} ve/veya akım uyarısı ile oluşan erken ard-depolarizasyon olduğuna inanılmaktadır.³²

Klaritromisin'in çeşitli enfeksiyonlarda (Üst solunum yolu, akciğer, deri enfeksiyonları) gözlenen sistemik antienflamatuar etkisi vardır. Biz bununla beraber plaklardaki antibakterial, antienflamatuar etkisi sonucu AKS'da plak stabilizasyonu ve bozulmuş endotel fonksiyonunu düzeltebileceğini, koroner arter hastalığının bir "prediktör" ü olarak gösterilen, akut faz reaktantı olarak tanımlanan ve enflamasyona yanıt olarak yükselebilen fibrinojenin klaritromisin tedavisi ile azalabileceğini, bunda iskemik olay gelişiminde ve tedaviye yanıtta klaritromisinin etkinliğini göstereceğini düşündük. Ayrıca akut iskemik olay nedeni ile elektriksel instabilite gösteren miyokardın bir makrolid olan klaritromisin tedavisi sonucunda aritmiye (QTd'nu artırarak)yatkınlığın artabileceği hipotezini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda akut koroner sendromda kısa süre klaritromisin tedavisinin erken evrede endotel disfonksiyonunu, kan fibrinojen düzeyi ve QTd üzerine olan etkilerinin gösterilmesini planladık.

ENFLAMASYON, ENFEKSİYON ve ATEROSKLEROZ.

Enflamasyon ve ateroskleroz:

Birinci yüzyılda Cornelius Celsus kızarıklık, ısı artımı, şişlik ve ağrıyı inflamasyonun ana belirtileri olarak tanımlamıştır. Günümüzde kateter teknikleri ile inflamasyonun belirleyicisi olan ısı artımı arterosklerotik plağın progresyonunun göstergesi olarak saptanmış ve gösterilmiştir. Kararsız angina ve MI'nden sorumlu olan yüksek riskli koroner plaklar, sırasıyla 0,7°C ve 1,5°C daha sıcak bulunmuştur.³³

Tablo-1: Mikrobial Enfeksiyonun Arteroskleroz ve Enflamasyon Üzerideki Etkileri.

Mikrobial Enfeksiyonun Arteroskleroz ve Enflamasyon Üzerideki Etkileri .	
<u>Vasküler hücrelerin direk enfeksiyonu:</u> Hücre erimesi Lipid birikimi Sitokin Üretimi Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, Doku faktörü üretimi	<u>Sistemik enfeksiyon:</u> Akut faz proteinlerinin artması Trombozun kolaylaşması Damar duvarındaki ve plaktaki lökositlerin toplanması, aktive olması

Aterosklerozun gerek ortaya çıkışı ve ilerlemesinde, gerekse fizyopatolojik açıdan son basamakları oluşturan aterom plağının erozyon, fissür ve yırtılmasında damar duvarındaki enflamasyonun önemli bir rol oynadığına inanılır.¹ Klasik patolojik çalışmalar, hastalığın her döneminde monosit kökenli makrofajlar ve T-lenfositleri gibi yangısal hücrelerin varlığını göstermiştir. Bu morfolojik değişikliklere, yangısal hücrelerle etkileşime giren adezyon moleküllerini üreten endotel hücrelerinin disfonksiyonu öncelik eder.² Bununla birlikte, ateroskleroz ve onun komplikasyonları yalnızca yerel bir yangı ile karakterli değildir. Prospektif nitelikteki yeni çalışmalar, sistemik enflamasyonun bazı “marker”larının, yalnızca sağlıklı görünen kişilerde değil, kararsız anginalı hastalarda da gelecekteki kardiyovasküler olayları önceden kestirmeye yarayabildiklerini göstermiştir. Uzun dönemdeki koroner riski belirlerken, yangısal “marker”ların da ölçülmesi, geleceğe yönelik tahminlerin daha sağlıklı olmasını sağlamaktadır. Yeni klinik çalışmaların sonuçları, KAH’nın birincil ve ikincil korumasında kullanılan aspirin ve statinler gibi çeşitli ajanların kanıtlanmış etkileri, en azından kısmen, yangısal yanıtı değiştirerek gösterdiklerini düşündürmektedir.

Akut miyokard enfarktüsü veya kararsız angina’lı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar.² Bu gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk tabakalandırmasını daha yeterli biçimde yapmamızı sağlayabilecek yeni faktörlerin araştırılmasını hızlandırmıştır. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun, basitçe, damar duvarındaki lipid birikimini simgelemekten öte, yangısal bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.³⁴ Bu nedenle, son zamanlarda yangının sistemik “marker”ları büyük ve yaygın bir ilgi konusu olmuştur.

Klasik “hasara yanıt” hipotezi, endotelin işlevsel bozukluğunun, aterogenezde ilk basamağı simgelediğini öne sürmektedir. Endotelin işlev bozukluğu ise hemodinamik kuvvetler (shear stress), çeşitli vazoaktif maddeler, kan hücrelerinden kaynaklanan mediatörler (sitokinler), sigara, aterojenik diyet, yüksek glikoz düzeyleri, okside olmuş veya enzimatik olarak değişikliğe uğratılmış LDL-kolesterol tarafından indüklenebilir. Endotelin işlevsel bozukluğu, kasılma ile gevşeme, anti ve protrombotik etki, antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki bir dengesizliği ima eder.⁴

Etkileşen endotel hücreleri çeşitli adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1; IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, b-FGF) salgılarlar.³⁵ Makrofaj veya lenfositlerden salgılanan yangısal faktörler (IL-1 β , TNF- α), lökositlerin endotele bağlanmasında

anahtar bir rol oynamak ve LDL'nin endotele bağlanmasını artırmak gibi çeşitli etkilere sahip olup endotelin homeostatik özelliklerini modüle eder ve sonuçta protrombotik bir duruma yol açarlar.³⁶ Sitokinler bir akut-faz reaksiyonunu indükleyebilirler ve böylece hem yerel olarak hem de uzaklarda etkili olurlar. Monosit ve T lenfositleri, endotel hücrelerine çekilip onlara bir kez yapıştıkları zaman, sağlam endotel bariyeri içinden subendotelyal boşluğa doğru bir göç başlar ve monositlerin çoğu makrofajlara dönüşür.³⁷ Makrofajlar, plazmadan kaynaklanan okside olmuş LDL'yi alarak köpük hücrelerine dönüşür. Bunlar büyümeyi düzenleyen moleküller, yangısal sitokinler, hidrolitik enzimler, okside olmuş LDL ve doku faktörü de içeren prokoagülan maddeler salgılayabilirler. Bu ise, endoteli daha da hasara uğratarak lokal vazokonstriksiyon, trombosit-damar duvarı etkileşimi, daha sonra düz kas hücreleri aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezine yol açabilir.³⁸ Ekstrasellüler lipid, fibrin (veya fibrinojen) ve C-reaktif protein (CRP)^{39,40} gibi yangısal proteinlerin birikmesi, sonuçta odaksal nekroz ve tromboza yol açabilir.^{41,42}

Enfeksiyonun aterosklerotik hastalığın bir nedeni olduğunu gösteren epidemiolojik ilk kanıt, CRP'de kronik hafif bir artışın ve başka enflamasyon göstergelerinin ortaya koyduğu üzere, kronik enflamasyonun arterosklerotik kalp hastalığının gelişmesini ve ilerlemesini önceden gösteren güçlü ve bağımsız bir tahmin etmeni olduğu bulgusundan elde edilmiştir.^{43,44} Bu kanıt, kronik enfeksiyonun kronik enflamasyon gelişmesinde nedensel bir rol oynayıp oynamadığı, koroner kalp hastalığının etiyolojik bir rolünün olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir.⁴⁴

Aterogenezde sistemik yangıya ilişkin belirtiler:

Aterogenez genellikle odaksal bir hastalıktır ve her hangi bir damar yatağındaki yerel yangının sonuçta sistemik bir yanıtı yol açtığı belli değildir. Bununla birlikte, lökosit sayısı ve fibrinojen^{45,46}, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)⁵⁷, Von Willebrand Faktörü (vWF)⁵, albumin⁴⁵ ve daha yenilerde CRP gibi çeşitli yangısal proteinlerin, çeşitli sitokinler ve adezyon molekülleri gibi, gelecekteki kardiovasküler sonlanım noktaları "end-point" lerle bağımsız bir ilişki gösterdikleri saptanmıştır.

Enfeksiyon ajanları ve ateroskleroz:

Son zamanlarda ateroskleroz ve AKS gelişiminde inflamasyonun rolünü gösteren çok sayıda kanıt saptanmıştır.⁴⁷ İnfeksiyöz ajanlar, özellikle de klamidya pnömoninin KAH etyopatogenezinde diffüz inflamasyon oluşturarak etkili olabileceği düşünülmektedir.⁵

Helicobacter pylori (H.pylori) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi başka enfeksiyöz ajanların da adı geçmekle birlikte bunlarla ilgili kanıtlar daha azdır.⁵ Miyokard enfarktüsü ve kararsız angina pectoris gelişiminde bu ajanların etkin rolü olduğuna dair doğrudan bir etiyolojik ilişki kanıtlanmamıştır.⁴⁸ Bununla beraber birçok hayvan modelinde ve bazı pilot tedavi çalışmalarında klamidy pnömoni'nin önemli ve potansiyel olarak tedavi edilebilir bir kararsız angina pectoris ve MI nedeni olabileceğine ilişkin bulgular vardır. Bu konuyla ilgili büyük çaplı çalışmalar devam etmektedir. Klamidy pnömoni'nin damarlar için potansiyel patojen olduğuna ilişkin kanıtlar Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında gerçekleştirilen 4 deneysel klamidy pnömoni enfeksiyonu çalışmasından kaynaklanmıştır.^{49,50} Bu tavşanlar geç döneme kadar spontan olarak ateroskleroza tutulmazlar, fakat kolesterol eklenmiş diyet verildiğinde durum değişir. Klamidy pnömoni'nin ateroskleroza nedenimi olduğu yoksa onu alevlendiriyor mu olduğu sorusunun yanıtını böyle bir model yararlıdır. Normal bir diyetle beslenen tavşanlarda klamidy pnömoni'nin intra nazal inokülasyonu ile, 3 çalışmadan 2'sinde, aorta da köpük hücreleri içeren⁵¹, erken ateroskleroza uyumlu⁵², yangısal değişiklikleri indüklediği saptanmış fakat üçüncü çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır.⁴⁹

Klamidy pnömoni'nin, ateroskleroza indükleyici benzersiz bir rolünün olup olmadığı önemli bir sorudur. Aterosklozün patogeneğinde suçlanan tüm bakteriler insan ısı şoku proteinleri (HSP) üzerinde çapraz reaksiyon veren alanların varlığına bağlı olarak, insanlarda otoimmün antikorları indüklemeye yeteneğinde olan ısı şoku proteinlerine ileri derecede benzerlik gösterirler. Aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar üzerlerinde yüksek konsantrasyonda HSP oluştururlar.³ Aterosklerozlu hastaların serumlarında HSP'ye karşı oluşmuş spesifik antikorların konsantrasyonu artmıştır.⁵³ Bu da endotelde hasarlanma yaratır. Wong ve arkadaşları⁵⁴ tarafından, dolaşımdaki klamidy pnömoni DNA'sının, KAH olan erkeklerde, koroner ateromasız erkeklere göre daha sık bulunması, klamidy pnömoni enfeksiyonunun KAH'ndaki rolüne ilişkin tartışmaya önemli katkıda bulunmaktadır. Bakteriyel DNA'nın varlığı, daha önce hayvan çalışmalarında ve klinik raporlarda da belgelendiği gibi, olasılıkla aktif enfeksiyonu simgelemektedir.⁵⁴

Yıllar boyunca, aterosklerotik plağın steril olduğu ve önemli sayıda her hangi bir mikroorganizma barındırmadığı düşünülmüştür. Kısa bir süre önce bunun yanlış olduğu kanıtlanmıştır. Hastaların %79'a varan bir bölümünde, aterosklerotik plakta klamidy pnömoni belirlenmiştir.⁵⁵ Bu mikroorganizmanın varlığı, transmisyon elektron mikroskopisi,

immünositokimyasal yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu ve kültür gibi çeşitli yöntemlerle doğrulanmıştır. Klamidya pnömoni normal koroner arter dokusunda bulunamamıştır. Aterosklerotik örneklerin yaklaşık %90'ında CMV de bulunmuştur.⁵⁶ Ancak, CMV ve klamidya pnömoni arasındaki en önemli fark CMV'ün normal koroner arter dokusu örneklerinin %60 kadarında da saptanabilmesidir. Aterosklerotik plakta rutin olarak bulunan başka mikroorganizma olmamıştır.

Yukarıda da değinildiği gibi, suçlanan en önemli mikroorganizmalar klamidya pnömoni, CMV, H. Pylori ve aralarında Porphyromonas gingivalis'in ve Streptococcus'un da bulunduğu çeşitli periodontal etkenlerdir. Şu anda en güçlü kanıtlara sahip olduğumuz etken klamidya pnömoni'dir.⁵⁷

Koroner arterlerdeki aterosklerotik plaklardaki varlığının dışında, klamidya pnömoni vücutta arteroskleroz bulunan hemen bütün arterlerdeki arterosklerotik plaklarda saptanabilmiştir. Bunlar arasında karotis arterleri ile periferik arterlerde vardır. Seroepidemiyolojik çalışmalar, klamidya pnömoni ile inme ve periferik damar hastalığı arasındaki bir ilişki bulunduğunu da göstermiştir.⁵⁸

Klamidya enfeksiyonunun bazı koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır.⁵⁹

Tablo-2: Klamidya Enfeksiyonunun Etkilediği KAH Risk Faktörleri.

Kronik Klamidya Pnömoni Enfeksiyonundan Etkilenen KAH Risk Faktörleri.
Sitokinler (tumor nekroz faktör- α , interlökin-1) CRP Yüksek TG ve kolesterol seviyeleri Düşük HDL Isı şok proteini 60 karşı otoimmünite.

Klamidya pnömoni'ye karşı etkili anti-enfektif maddelerin kullanıldığı, ikincil korumaya yönelik rasgele yöntemli üç klinik deneme bildirilmiştir. İngiltere'den Dr. Gupta'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada MI geçirmiş ve klamidya pnömoni için seropozitif olan 60 hasta incelenmiştir. Bu hastalar rastgele yöntemle, azitromisin yada plasebo kullanan gruplara ayrılmış ve 18 ay süre ile izlenmiştir.⁶⁰ Antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda klinik ölüm olaylarında, MI yada revaskülarizasyon gereksiniminde istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azalma olmuştur. "ROXIS" çalışması olarak adlandırılan başka bir çalışma da, Arjantin'de gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada

kararsız angina ya da Q dalgasız MI ile başvuran 200'ün üzerinde hasta, otuz gün süre ile plasebo ya da roksitromisin kullanmak üzere rastgele yöntemle gruplara ayrılmıştır.⁶¹ Bu çalışmada 30 günlük dönemde klinik iskemik olaylarda anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. "ACADEMIC" çalışmasında, anjiyografik olarak KAH bulunduğu saptanan ve en az 6 haftadır akut iskemik olay geçirmemiş, klamidy pnömoni açısından seropozitif 300 hasta değerlendirilmiştir.⁶² Bu hastalar rastgele yöntemle, azitromisin ya da plasebo kullanan gruplara ayrılmış ve üç aylık bir dönem boyunca antibiyotik tedavisi sürdürülmüştür. Koroner arter hastalarında yangı "marker"larını (CRP, IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve klamidy pnömoni enfeksiyonunun serolojik kanıtlarının azaldığı görülmüştür.

Önceden ateroskleroz bulunan hastalarda enfeksiyöz etkenlerin akut olayları başlatmaya katılıyor olabileceği yönündeki kanıtlar ise "ROXIS" denemesi'nde ortaya çıkmıştır. Bu hastalar akut bir iskemik olayla başvurmuşlardır. Bu ilk atak sırasında uygulanan antibiyotik tedavisi, küçük bir grup oluşturan bu hastalarda sonraki iskemik olay olasılığını azaltmıştır. Özellikle akut iskemik olayların görüldüğü hastalarda, anlamlı ölçüde erken yarar saptanması gerçeği de, akut iskemik sendromla sonuçlanan ilk plak yırtılmasını akut bir bakteriyel enfeksiyonun başlatmış olabileceği hipotezini desteklemektedir. Elbette ki bu soruya kesin bir yanıt verebilmek için daha başka araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Klamidy pnömoni enfeksiyonunun endotel hücrelerinde prokoagülan etkinliği ve okside LDL kolesterolü fagosite eden makrofajlarda köpük hücresi oluşumunu uyardığı gösterilmiştir.^{63,64} Ayrıca klamidy pnömoni'nin makrofajları aktive ettiği, inflamatuvar sitokinlerin ve metalloproteinazların üretimini ve salınışını indükleyerek aterom plağının yırtılmasına yol açtığı gözlenmiştir.⁶⁵ Helsinki Kalp Çalışmasında KAH olan 140 hasta prospektif olarak 5 yıl süre ile takip edilmiştir. MI ve ani ölümle sonuçlanmadan önce 3 ve 6. aylarda alınan kan örneklerinde klamidy pnömoni IgG ve IgA antikorları ve lipopolisakkarid içeren immün kompleks bulunma oranı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.⁵³ Son yıllarda antibiyotik tedavisinin uzun süreli prognoza etkisi araştırılmıştır.^{54,62} MI geçiren ve antibiyotik tedavisi uygulanmayan hastalarda klamidy pnömoni seropozitif olan grup ile klamidy pnömoni seronegatif olan grup karşılaştırıldığında , kardiyovasküler olay gelişme oranının seropozitif olan grupta 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.^{54,66}

Günümüzde ikincil korunmada antiklamidyal tedavinin etkinliğini araştıran iki büyük çalışma yürütülmektedir. "WIZARD" çalışmasında klamidy pnömoni antikor düzeyi yüksek

olan 3300 koroner kalp hastasına 3 ay süre ile azitromisin veya plasebo verilmesi planlanmıştır. Hastalar 3 yıl süre ile mortalite, MI, koroner revaskülarizasyon gereksinimi ve göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış yönünden inceleneceklerdir.⁶⁷ “ACES” çalışmasında ise klamidy pnömoni antikor düzeylerine bakılmaksızın KKH bulunan 4000 hastaya 1 yıl süre ile azitromisin verilecek ve hastalar 4 yıl boyunca kardiyak ölüm, MI, göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış, koroner revaskülarizasyon yönünden izlenecektir.⁹ Her iki çalışmanın sonuçları 2003 yılında alınacaktır.

Bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla KAH'nın ilişkisini dile getiren bildiriler, kısa süreli antibiyotik uygulaması gibi, anti-enfektif tedavilerin hastalığa karşı koruma sağlayabileceği beklentisini yaratmıştır.⁴⁹ Bir çok araştırma H. pylori, klamidy pnömoni, veya CMV'a karşı oluşan serum antikorlarının ölçmüştür. Aynı popülasyonda bu ajanlardan birden çoğuna karşı oluşan antikorları ölçen yalnızca bir çalışma⁶⁸, keza üçünü birden ölçen yine tek çalışma, vardır.⁶⁹ Daha önce rapor edilen meta-analizler,^{55,70} yayınlanmış çalışmaların genellikle yeterli çapta örnek içermediğini ve yanlı olma eğilimini gösterdiklerini ortaya koymuştur. Bu nedenle, Danesh ve arkadaşları⁷⁰, belli bir popülasyona dayalı olarak gerçekleştirdikleri bir “ case-control” çalışmasında bu üç ajanın “marker” ları, standart risk faktörleri ve olası karıştırıcı değişkenleri ölçmüş ve değerlendirmişlerdir. Sonuçta, 8100 gönüllüyü kapsayan bu çalışmada, KAH ile H. pylori, klamidy pnömoni veya CMV ile oluşan inatçı enfeksiyonların serolojik “marker” ları arasında güçlü bir ilişkinin varlığını gösteren bir kanıt saptayamamışlardır. Bununla birlikte, KAH ile bu ajanlar arasındaki ılımlı bir ilişkinin varlığını belirlemek için daha büyük çalışmalara gereksinim vardır.

Klaritromisinin antienfeksiyöz ve antienflamatuvar etkisi: Makrolidler, enfeksiyon hastalıklarının kemoterapisinde hala önemli bir rol oynayan ve uzun süredir kullanılan bir antibiyotik sınıfıdır. Klaritromisin bu sınıfın yeni bir üyesi olup klamidy pnömoni ve helicobacter pylori'ye karşı etkilidir. Azitromisine göre minimal inhibitor konsantrasyonu daha düşük, kan ve doku konsantrasyonu daha yüksektir.^{71,72} Klaritromisin Semi sentetik makrolid, 6-metileritromisindir. Duyarlı bakterinin (50S) ribozom alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. In-vitro olarak bir çok aerob ve anaerob gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı etkilidir. Karaciğer ve böbrekle atılır.^{72,73}

Koroner arter hastalığında makrolid antibiyotiklerin etkisi makrofaj etkinliğini baskılamalarından kaynaklanıyor olabilir.⁷³ Ayrıca makrolidler in vitro olarak sitokin üretimini değiştirebilir.

Tablo-3 : Koroner Arter Hastalığında Antibiyotik Tedavisinin Etkileri.

ÇALIŞMA	ANTİBİYOTİK	POPÜLASYON	Klinik son noktalar	C. pneumoneiae IgG/IgA titreleri	CRP,T F, IL-6
ROXIS ⁶¹	Roxithromycin	UA/NQWMI	Azaltır	Değişiklik yok	Azalır
British study ⁵⁷	Azythromycin	MI dan sağ kalanlar	Azaltır	Azalır	Azalır
ACADEMIC ⁶²	Azythromycin	Akut olaydan sağ kalanlar	Değiştirmez	Değişiklik yok	Azalır

Klaritromisinin lipopolisakkaritle uyarılmış insan monositlerinde IL-2 üretimini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca (TNF-alfa, IL1alfa, IL-1B, IL-1), reseptör antagonisti (IL-1ra) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF), konsantrasyonuna bağlı olarak azalttığı, bu sırada lipopolisakkaritler ile uyarılmış insan monositlerinde IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum makrolidlerin akut-faz enflamatuvar sitokinlerini düzenleyebildiğini düşündürmektedir.⁷³

Nükleer faktör (NF-kappa, beta) proenflamatuvar sitokinleri, örneğin IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfayı kodlayan genler için önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Klaritromisin NF-KB aktivasyonunu monosit, makrofaj ve T hücrelerinde baskılayarak sitokinlerin üretimini inhibe eder.^{45,46}

DAMAR ENDOTEL FONKSİYONLARI;

Endotel, sağlıkta ve hastalıkta kalp-damar fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan önemli bir organdır. Endotel hücreleri gevşemeyi ve kasılmayı sağlayan faktörleri üreterek fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar tonusu değişimlerini düzenler, dolaşım homeostasis'ini sağlar. Hücre çoğalmasında iltihabi ve immun olayların gelişmesinde rol oynar. Normal bir endotel,

kanın rahat akımı için, hücrelerin yapışmadığı bir damar lümen yüzeyi sağlar. Antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombotik ajanlar üretir. (Tablo-4.) Endotelin zedelenmesi normal fonksiyonlarını yapamamasına neden olur, vazospazm, trombüs oluşumu, ateroskleroz veya damar tıkanması şeklinde dikkati çeker.^{74,75}

Endotel, vaskülit patogenezinde ve ateroskleroz gelişmesinde etkili olan * sitokin'lerin (hücre uyarıcı) uyarıları ile fonksiyonel ve morfolojik bozukluklara uğrar.

Tablo-4: Endotel Fonksiyonları

ENDOTEL FONKSİYONLARI;
DAMAR TONUSU
DAMAR OLUŞUMU (angiogenesis)
TROMBOZ, HEMOSTAZ
METABOLİK ETKİNLİKLER
GEÇİRGENLİK (permeabilite)
LİPİD TAŞINMASI
İLTİHAP
İMMUN CEVAPLAR
TÜMÖR (BÜYÜME, METASTAZ)

NORMAL ENDOTEL FONKSİYONLARI

Damar lümenini saran endotel, vücudun en yaygın ve geniş alanına dağılmış bir organdır. 70 kg. ağırlığındaki bir insanda, alan olarak 5 tenis kortu kadar geniş, kitle olarak 5 kalp kadar büyüktür. Endotel önemli bir endokrin organdır. Kan ve vücut dokuları arasında stratejik bir konumda bulunmakta ve bir çok hayati düzenleme fonksiyonlarını yürütmektedir. Endotelin fizyolojik ve patolojik fonksiyonları arasında selektif permeabilite bariyeri oluşturması, su ve solüsyonların kapiller düzeyde dokulara taşınması, plazma lipitlerinin taşınması ve doku alış-verişi, metabolik etkenlikler, iltihabi ve immün olaylar, hücre büyümesi ve çoğalması, damar oluşumu, tümör büyümesi ve metastazların oluşumuna katkısı dışında; kardiyovasküler homeostasis, kana rahat bir akıcılık sağlanması hemostaz, tromboz gelişmesi sayılabilir.^{74,75}

Endotel ayrıca her hemodinamik ve hormonal ortamda kan damar çaplarını değiştirerek uyum sağlar. Endotel hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarında damar hastalıklarındaki tüm patolojik ve patofizyolojik değişimleri görmek mümkündür. Damar endoteli tüm bu fizyolojik ve

* Hücre uyarıcı

patofizyolojik fonksiyonları çevredeki değişmeleri ve uyarıları algılayarak gerçekleştirir.^{78,83,188}
şekil-1. Endotel, uyarılara cevap olarak biyolojik aktif maddeler salgılar (endotel kaynaklı mediyatör, faktörler). Bu mediyatör maddeler; küçük moleküller, lipidler ve proteinlerdir. Vazospazm ve tromboz, dinamik kronik olayların başlıca sorumlusudur. Bu nedenle endotelin yapısal damar tonus değişmelerine ve kan akıcılığının devamını sağlayan fonksiyonlarına kısaca göz atmakta yarar vardır.^{76,77}

ENDOTEL KAYNAKLI MEDİYATÖRLER;

<i>KÜÇÜK MOLEKÜLLER</i>	<i>LİPİDLER</i>	<i>PROTEİNLER</i>
- Histamin - Serbest radikaller - EDRF (NO,R-NO) (ELAM,ICAM,VCAM) - Matriks proteinleri (Heparin ,SO4) - Koagülasyon faktörleri (TF,t-PA,PAI,TM,VWF) - Antijenler(MHC-II) - Enzimler(ACE) - Reseptörler	- Prostaglandinler(PGI2) - Leukotrienler - PAF	- Endotelin (ET-I) - Büyüme faktörleri (PDGF) - Adezyon Molekülleri

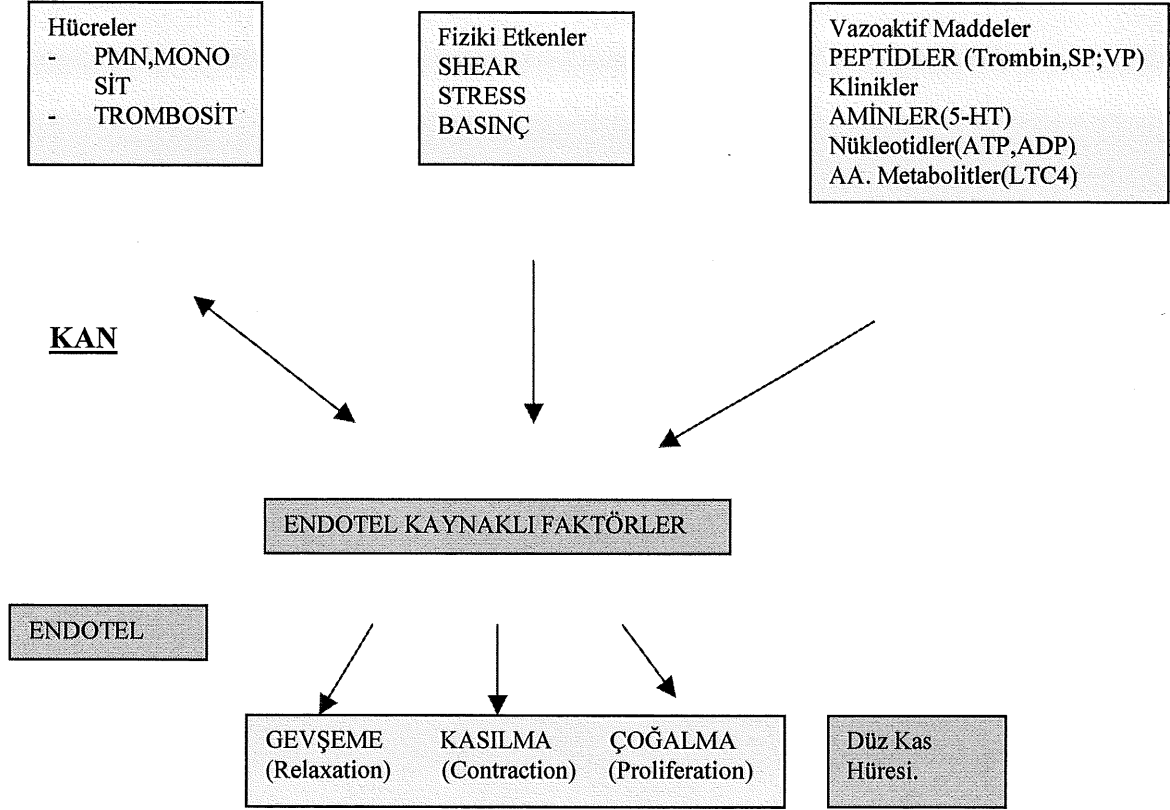
ENDOTEL VE DAMAR TONUSU;

ENDOTEL KAYNAKLI VAZOAKTİF FAKTÖRLER :

Gevşemeyi (relaxing) sağlayan faktörler :

Endotel tonusunun sağlanması sırasında kasılmayı ve gevşemeyi sağlayan faktörler denge halinde çalışır.

1970’li yılların sonlarında bir araşıdonik asit metaboliti olan ve trombositleri inhibe eden güçlü bir damar geşişleticisi vazoaktif madde (Prostasiklin: PGI₂) bulundu.⁷⁴



Şekil-1

1980’de Furchgett ve Zawadski⁷⁵ damar içine zerk edilen asetilkolinin vazodilatasyon geliştirebilmesi için damarda mutlaka sağlıklı endotelin bulunması gerektiğini gösterdiler. Endothelium Derived Relaxing factor (EDRF) ismini verdikleri çok labil, difüziibl ve prostanoit olmayan bu maddenin endotele bağımlı vazodilatasyon geliştirdiğini bildirdiler,⁷⁷ EDRF

salgılanmasını bir çok madde (trombin, hormonlar, nörotransmitterler, lokal otokoid'ler*, oksijen tansiyon değişimleri, shear stress**) uyarır.⁷⁸

NO (nitric oxyde) ve EDRF arasındaki dikkat çekici otantik bir benzerlik vardır. Her ikisi de solubl guamilat siklaz'ı benzer şekilde uyarırlar.⁷⁶ Hemoglobin⁷⁷ ve süproksid⁷⁹ ile inaktive olurlar. NO ve EDRF' nin aynı madde olduğu da idda edilmiştir.⁸⁰ Ancak EDRF' nin NO' mi yoksa NO' dan açığa çıkan labil nitroz birleşikleri mi olduğu kesin belirlenmemiştir.⁸¹ Hem NO' in hemde EDRF' nin sentezi için arginin gereklidir.

Damar endotel hücreleri L-arginin'in terminal guanido nitrojen atom/atomlarından NO üretirler.⁸² Bu reaksiyonda NO sintaz enzimi görev alır.⁸² NO sintaz'ın birçok izoformları endotelde ve beyinde bulunmuştur. Bu enzimlerin Ca^{+2} 'a ve kalmodulin'e bağımlı olan ve olmayan isoformları belirlenmiştir. Değişik biyolojik fonksiyonlara katkıda bulunan Arginin-NO uyarı yolu hemen her organda saptanmıştır.⁸³ EDRF (NO) dışında kimyevi olarak farklı, nonprostanoid başka gevşetici (relaxing) mediyatörler de vardır.⁸⁴ Bunlar arasında EDHF (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor)⁸⁵ belirlenmiştir. EDHF, muhtemelen damar düz kas hücresinde K^+ kanallarını uyaran endojen bir aktivatördür.⁸⁵

Kasılmayı (Contracting) Sağlayan Faktörler:

Endothelium-Derived Contracting Factors (EDCF):

Endotele bağımlı vazokonstriksiyon. doğal olarak bulunan (Asetilkolin. Araşidonik asit. Noradrenalin. Prostaglandin H_2 , Trombin) ve Farmakolojik olarak (Ca^{+2} iyonoforler, Nikotin, Hiperpotasemi) fiziki etkenler (gerilme, basınç) ve hipoksivazokonstriksiyona neden olurlar. EDCF'ler endotele bağımlı vazokonstriksiyonu iki ayrı mekanizma ile gerçekleştirirler.

a) Araşinoid asidin vazokonstriktör olan metabolitleri; Thromboxane A_2 (TXA_2) Endoperoksidler ve⁸⁶

b) Endotel hücre kültürlerinden elde edilen peptid özellikte bir vazokonstriktör madde "Endotelin"⁸⁷

Angiotensin-II. sistemik dolaşımda biyolojik bir çok reaksiyondan sonra sentez edilir. Böbrekten renin salgılanır. Renin karaciğerde sentez edilerek salgılanan Angiotensinogen'i

* Otokoid: Bir organik madde olup bir organ hücresinde üretilerek dolaşım sıvısına karışır ve diğer organlarda ilaçların yaptığı etkiyi yapar.

** Shearstress kan tabakaları arasındaki sürtünme.

Angiotensin I'e çevirir. ACE (Angiotensin Converting Enzyme) ise sistemik dolaşımda, akciğer kapillerinin endotel yüzeyinde Anj-I'i güçlü bir vazokonstriktör peptid olan Anj-II'ye dönüştürür.

ACE tüm kapiller endotel hücrelerinde, büyük arterler ve venler boyunca damar endotel yüzeylerinde de bulunur.⁸⁶ Anj-II nin lokal olarak damar duvarı içinde de sentez edildiği belirlenmiştir.⁸⁸ Görüldüğü gibi Renin-Angiotensin Sistemi (RAS) hem sistemik dolaşımda hemde dokularda endokrin üniteleri olarak fonksiyon yapmaktadır. Anj-II bir EDCF olarak kabul edilmektedir.

EDRF VE EDCF ARASINDAKİ İLİŞKİ:

İki majör gevşetici. PGL₂ ve EDRF (NO) vazodilatasyonu gerçekleştirirler. Bu maddeler ayrıca hücrel bir çok mekanizmayı devreye sokarak (c-AMP ve c-GMP yi artırarak) trombosit kümeleşmesini inhibe ederler. EDRF ve EDCF' ler değişik biyolojik sistemlerde sinerjik bir etki geliştirirler. Bu iki mediyatör grup madde arasında fizyolojik önemli etkileşme vardır. Örneğin "Endotelin", PGI₂ ve EDRF(NO) salgılanmasını ve sentezini uyarabilir.⁸⁹ Bu etkiyi endotel hücrelerinde bulunan ETR(Endotelin) reseptörlerini uyararak gerçekleştirir.⁹⁰ Damar genişletici faktörler düz kas düzeyinde endotelin doğrudan vazokonstriktör etkisine karşı koyarlar. EDRF(NO), endotelin endotel hücresi içindeki biyosentezini engeller.⁹¹ Son çalışmalar, düz kas hücrelerinin henüz kesin tanımlanamamış bazı faktör veya faktörleri sentez ederek salgıladıkları (Smooth Muscle-Derived Inhibitory Factors; SMIF) ve bu faktör/faktörlerin endotel hücrelerindeki endotelin biyosentezini inhibe ettiği kanıtlanmıştır.⁹²

KAN AKICILIĞININ SAĞLANMASI:

Endotelin normal fonksiyonlarından biriside damar lümeni içinde hücre yapışmasını (adhesion) önleyen bir yüzey sağlaması, antikoagulant, fibrinolitik ve antitrombotik mekanizmaları devamlı işler halde bulundurmasıdır. Endotel bu maksatla farklı birçok düzenleme mekanizmalarını devreye sokar.

Antikoagulan Fonksiyon: Endotel hücreleri heparine benzer. "glikozoaminoglikan" ları sentez eder. Bu maddeler antitrombin III' e bağlanarak koagulasyon proteazlarını inaktive ederler⁹³ ve damar içi trombüs oluşumuna engel olurlar. Bu sistemin önemi, insanda antirombin III noksanlığı bulunan hastalarda belirgin şekilde görülür.

Endotel hücreleri ayrıca trombini bağlayan bir interensek membran reseptörü olan "trombomodulin" i (TM) sentez ederek trombinin güçlü bir aktivatör olan "Protein C" ye

dönüştürür. Aktive protein C, Protein S ortamında Faktör Va'yı ve Faktör V III a' yı inaktive eder ve bir antikoagulant etkinin gelişmesini sağlar.⁹⁴ Aktive protein C, endotel hücrelerinin "Plaminogen Aktivatör İnhibitör" (PAI)' üne bağlanarak lokal fibrinolizin gelişmesinde uyarıcı bir etki yapar. İnsanda protein C noksanlığı, hemen daima önemli trombotik hastalıklar ile birlikte bulunur.

Fibrinolitik Fonksiyon: Damar içi fibrinoliz, t-PA (Tissue Plasminogen Aktivatör)' ün endotel hücrelerinde sentez edilerek salgılanması ile başlar. Bu madde çok spesifik bir serin proteaz olup plasminogen'e (PLG) yapışır. ve PLG'i plasmine çevirir.⁹⁵ t-PA stres, venöz tıkanma, trombin, histamin ve değişik stokinlerin erimesini doğrudan sağlar. Ayrıca endotel (PAI)'ü de düzenli sentez ederek salgılar ve fibrinolitik olayın hızını ve şiddetini değerlendirmede önemli rol oynar.⁹⁶ Klinikte bazı hiperkoagulabl durumlar, dolaşımda PAI-I düzeyindeki artma ile yakın ilişki göstermektedir.

Trombosit İnhibisyonu Fonksiyonu: Endotel hücrelerinden salgılanan PGI₂ trombosit aktivitesini inhibe eder.⁷⁴ Trombosit kaynaklı endoperoksidler endotel hücreleri tarafından PGI₂ ye dönüştürülür. (Endoperoksid Kaçağı) Bu yetenek endotel hücrelerine ek bir antitrombotik güç kazandırır.

EDRF (NO) trombosit yapışmasını (Adhesion) ve kümeleşmesini (aggregation) inhibe eder.⁹⁷ Ayrıca endotel hücrelerindeki "ecto-ADP'ase damar lümeni yüzündeki lokal nükleotid konsantrasyonunu azaltarak trombosit aktivasyonunu etkiler.

Endotel ve Trombositler: Trombositlerin vazospazm geliştirmesini ve kümeleşmesini, değişik birçok mekanizmaların devreye girmesi ile önlenmektedir. EDRF ve PGI₂ sinerjik olarak trombosit kümeleşmesini inhibe ederler. EDRF (NO), PGI₂'nin antiagregant etkisini düşük konsantrasyonlarda dahi güçlendirir. Trombositler tarafından sentez edilen (NO), trombosit yapışma ve kümeleşmesinin önlenmesinde önemli rol oynar.

Trombositlerin kümeleşmesi, izole hayvan koroner arterlerinde ve insan kalbinde kontraksiyon gelişmesine neden olur.⁹⁸ Endotel çıkarılacak olursa bu kontraksiyon daha da şiddetlenir. Trombositlerin kümeleştiği bir ortamda koroner arterlerin endoteli sağlam ise gevşeme; endotel zedelenmiş veya deneysel olarak çıkarılmış ise aşırı bir kasılma husule gelir. Değişik vasoaktif maddeler (metilin mavisi, hemoglobini) trombositler ile gelişen endotel kaynaklı gevşemeyi önlerler. Trombositler ile gelişen endotel bağımlı gevşeme, PGI₂'den ziyade , EDRF(NO) ile düzenlenir. Siklooksigenazın inhibasyonu bu cevabı etkilemez.⁹⁸ Kümeleşen

trombositler vazokonstriksiyon maddeleri salgılayarak endotele bağımlı olmayan vazokonstriksiyona neden olurlar. Ayrıca buna paralel olarak , endotele bağımlı düz kas kontraksiyonunu inhibe eden mekanizmalar devreye girer. ADP ve serotonin (5-HT) EDRF sentez ve salgılanmasını uyaran önemli maddeler oldukları bilinmektedir.⁹⁹

ENDOTEL VE POLİMORF NÜVELİ NÖTROFİLLER (PMN):

EDRF'nin hücre koruyucu (Sitoprotektif) fonksiyonu:

PMN'lerin aktive halinde süperoksit anyon radikalleri açığa çıkar ve değişik kalp-damar hastalıklarının oluşumunda önemli rol oynar. EDRF(NO)'nin önemli biyolojik hücre koruyucu bir görevi (sitoprotektif) vardır. EDRF (NO)'nun sitotoksik olan serbest oksijen radikallerine karşı kimyevi koruyucu bir kalkan görevi yaptığı insanda ve deneysel olarak hayvanlarda kanıtlanmıştır.¹⁰⁰

-EDRF süperoksit anyonlarını inhibe eder.⁷⁹

-NO'nun güçlü okside olma potansiyeli vardır. Süperoksit anyonları için güçlü antioksidant etkiye sahiptir. PGI₂'nin damar içi yüzeyine PMN yapışmasını engellediği de belirlenmiştir(marginasyon).¹⁰¹ Kısaca EDRF (NO) ve PGI₂'nin önemli biyolojik fonksiyonları vardır. EDRF (NO) sitotoksik olan serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu kimyasal bir kalkan oluşturur. PGI₂ ise aktive olan PMN'lerin damar iç yüzeyine yapışmasını önler. Böylece sinerjik enerji etki yaparak doku zedelenmesini önler.

ENDOTEL ve MEKANİK ETKİLER:

Endotel, hemodinamik güçlere (shear stress, hidrostatik basınç) karşı duyarlıdır.

Kan akımı ile gelişen Endotele Bağımlı Vazodilatasyon:

Kan akım hızının artması büyük kondui arterlerin invivo genişlemesine neden olur. Bu genişleme endotel fonksiyonu ile ilgilidir.¹⁰² Deneysel çalışmalar , akım hızının artması halinde EDRF ve PGI₂ salgılanmasının da paralel olarak arttığını belirlemiştir.^{103,187}

Endotel hücre kültürlerinde "shear stress"e yanıt olarak membran hiperpolarizasyonu ve hücre içine K⁺ girişinde artma saptanır.^{85,187} Endotel hücre membranının hiperpolarizasyonu ,Ca⁺²'un hücre içine girişini artırarak PGI₂ ve EDRF (NO) sentezini inhibe eder.¹⁰⁴

Yüzeyel Gerilim ve Basınç Artmasını Husule Getirdiği Endotele Bağımlı Vazokonstriksiyon:

Lümen içi basıncın artması vazokonstriksiyonu uyarır. Endotel çıkarılırsa vazokonstriksiyon gelişmez.¹⁰⁵ Gerilimin sonucu gelişen vazokonstriksiyon indometasin ile

engellenemez. Deneysel çalışmalar basınç artması sonucu gelişen vazokonstriksiyonun endotel kaynaklı difüziibl vazoaaktif faktörler ile geliştiğini göstermektedir. Metilen mavisi bu tür vazokonstriksiyonu önler. Bu bulguda basınç ortamının EDRF sentez ve salgılanmasında geliştirdiği kısıtlamanın önemini açıkça kanıtlar.^{104,105} Lümen içi basıncın artması izole beyin arter segmentindeki düz kas hücrelerinin depolarize olmasına dolayısı ile vazokonstriksiyona neden olur.¹⁰⁶ Serebral arterin endotel tabakası zedelenecek olursa, transmural basınç yüksek düzeyde tutulmasına rağmen , membran potansiyeli değişmez. damar genişler¹⁰⁶ .Bio-assay çalışmalar basınç artması ile husule gelen membran depolarizasyonunun ve endotel kaynaklı kontraksiyonun arterlerden açığa çıkan difüziibl faktörler tarafından geliştirildiğini kanıtlanmıştır.¹⁰⁷ Bu faktörler henüz yeterince ayrıntılı belirlenememiştir. Tüm bu bulgular endotelin akım hızına ve basınca duyarlı olduğunu açıkça kanıtlar. Akım hızının artması (shear stres) endotel hücrelerinden EDRF sentez ve salgılanmasını uyarır. Endotelin bu özel fonksiyonu, değişik şartlarda vokal vasküler tonusun uyumunu sağlamada önemli rol oynar. Yüzeysel gerilim ve basınç artması ise damar düz kas hücrelerinin miyojenik bir mekanizma ile uyarılmasına ve vazokonstriksiyona neden olur.⁷⁸

Endotel, vazokonstriksiyon;

- a) EDRF ve/veya EDHF salgılanmasını azaltarak ve
- b) EDCF' lerin salgılanmasını artırarak gerçekleştirir

ENDOTEL HÜCRE FONKSİYONLARININ BOZULMASI:

Endotel zedelenecek olursa normal düzenleyici görevini yapamaz. Endotel fonksiyon bozukluğu belirir. Gevşeme-kasılma, koagulasyon, antikoagulasyon, büyümenin uyarılması-inhibe olması, gibi dengelerin bozulması demektir. Bu denge bozukluğu; EDRF, PGI₂ gibi gevşemeyi sağlayan faktörlerin sentez salgılanmasındaki azalma veya kontraksiyona neden olan, koagulasyonu uyarıcı, büyümeyi kamçılayan maddelerin sentez salgılanmasının artması şeklinde (veya her iki durum birlikte) gelişebilir.^{185,21}

Endotel zedelenmesinde önemli fenotip değişimleri gelişir. Değişik kalp-damar hastalıklarda endotelin rolü, zedelenmenin cinsine göre değil fenotipte husule gelen değişimlerle dikkati çeker.⁸³

TROMBOTİK İLTİHABİ VE İMMUN HASTALIKLARDA ENDOTEL FONKSİYONLARI:

Endotel endotoksinlere, sitokinlere; İnterferon-alfa, beta, gama, Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa), interleukin-1(IL-1) ve interleukin-4 (IL-4) ve büyüme faktörlerine; fibroblast growth factor(FGF), vascular endothelial growth factor(VEGF) duyarlıdır. Bu faktörlerin ve maddelerin uyarılarına reaksiyon gösterir. Değişik etkenler endotel hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarda önemli gelişmelere ve uyarının cinsine göre spesifik fonksiyonel bozukluklara neden olurlar. Endotel hücreleri ayrıca, lökositlerin, monositlerin ve lenfositlerin endotele yapışma molekülleri ile bağlanması sonucu aktive olurlar.^{21,82}

TROMBOTİK HASTALIKLAR:

Pıhtılaşma mekanizmasındaki anormal gelişmeler arterlerin patolojik tıkanmasında ve venlerde trombüs gelişmesinde etkili olurlar. Ayrıca, kronik uzun süreli ateroskleroz patogeneğinde de etkili rol oynar.

Bir sitokin'in (IL-1, TNF-alfa) uyarılmasını takiben endotel hücrelerinin yüzeyinde koagülasyona uygun bir ortam gelişir. Tromboz öncesi hazırlayıcı olaylar, trombositlerin ve diğer kan hücrelerinin katkısı ile koagülasyonu gerçekleştiren makro moleküller kompleksler devreye girer.¹⁰⁸ Doku faktörünün (TF) sentezi ve membranda belirmesi faktör VII'yı harekete geçirir. Faktör VIIa aracılığı ile Faktör Xa, Faktör V'e bağlanır. Uyarıları endotel hücrelerinden PAF (Platelet- Activating Factor) ve PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) ün sentez⁷⁹ salgılanması artarak koagülasyon olayı çabuklaşır. Bu ortamda trombin açığa çıkarak PAI salgılanmasını, TF sentezini, PDGF'ün belirmesini ve PAF üretimini uyarır. Bu arada antikoagulant uyarıcı olan Protein ve PAF üretimini uyarır. Bu arada antikoagulant uyarıcı olan Protein C sisteminin aktiviteside azalır. Bu olaylara ek olarak membran trombomodulin oluşumunu da belirgin engellenir.

İLTİHABİ VE İMMUN HASTALIKLAR:

Endotel hücrelerinin yapışkan membran glukoproteinleri bir uyarı sonucu açığa çıkacak olursa lokal iltihabı bir olay gelişir. Örneğin ; IL-1 uyarısını takiben endotel yüzeyinde dakikalar içinde bir nötrofil reseptörü olan GMT-140 hızla belirir. Birkaç saat sonra, endotel-kaynaklı bir lökosit yapışkan molekülü ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1) membran yüzeyinde belirir.¹⁰⁹ Protein sentezinde gerekli olan GMP-140'ın benzeri olan yapışma

molekülleri bir nötrofil yapışma bölgesi olarak hizmet görür. İnterferon gamma intrasellüler yapışma molekülü (ICAM-1)'in oluşumunu uyarır. Böylece lenfositlerin yapışması ve lokal bir immün cevabın doğması sağlanır. Mononükleer hücreleri endotel hücrelerine yapıştıran moleküller damar iltihabına veb immün reaksiyonların gelişmesine ortam hazırlar.¹¹⁰ Bu mekanizmalar kalp-damar transplantasyonlarda görülen aterosklerozun hızla gelişmesinde de kısmen sorumludur. Endotelin PAF sentez etmesi, nötrofil yapışması için güçlü bir uyarı olur ve hücreler arası değişik etkileşmelerin farklı zaman diliminde başlamasını sağlar.

Bu iltihabı ve immün cevaplar moleküller düzeyde vaskülitis şeklinde belirir. Antijen II (MHC II) ve T-lenfositlerin katkısı ile sitokin kaskadı uyarılır. Böylece immün reaksiyonların başlama tetiği çekilir. Klinikte bu gelişmeler vaskülitis şeklinde belirir.

DAMAR ENDOTELİN FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Hipertansiyonda Endotel Fonksiyon Bozukluğu:

Hipertansiyon, koroner arter hastalığının majör bir risk faktörüdür. ve daima endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunur.¹¹¹ Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansiyonun sebebinden çok sonucudur. Endotel fonksiyon bozukluğu hipertansiyon derecesi ile doğrudan ilgilidir.¹¹² Kan basıncının normotensif düzeylere indirilmesi ile endotel fonksiyon bozukluğunun 8 hafta içinde düzeldiği görülür. Hipertansiyonda endotel fonksiyon bozukluğunun hiperlipidemi ve aterosklerozdakine benzer şekilde geliştiği anlaşılmaktadır. Hipertansiyonda ek olarak özellikle siklooksigenaz yolu ile oluşan endotel kaynaklı kontraktif faktörlerin (Pek muhtemelen prostaglandin H₂) salgılanması önem kazanmaktadır.¹¹³ Hipertansif hastalarda endotele bağımlı vazodilatasyon cevabın asetilkolin'e karşı bozulduğu, fakat nitroprussid'e karşı korunduğu saptanmıştır. Bu bulgu muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu NO üretiminin azalmış olduğunu kanıtlar.¹¹⁴ Hipertansif hastalarda plazma endotelin düzeyleri normal bulunmuştur. Endotelin'in hipertansiyon patogenezindeki yeri kesin aydınlatılamamıştır. Çok yakın zaman önce yapılan çalışmalar deney hayvanlarındaki bazı hipertansiyon türlerinin oluşumundan endotelin sorumlu olduğu belirlenmiştir.

Hipertansiyonda endotel fonksiyonlarının bozulduğu endotele-bağımlı gevşemenin etkilendiği ve vazokonstriksiyonun geliştiği insanda¹¹⁵ ve deney hayvanlarında¹¹⁶ gösterilmiştir. Hipertansiyonda görülen endotele bağımlı vazokonstriksiyon endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin sentez salgılanmasındaki artmaya bağlıdır. EDRF sentezinin normal olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Ancak NO-sintaz inhibitörlerinin arttığı belirlenmiştir.

Hipertansiyonda kan kaynaklı hücreler (özellikle monositler) damar duvarı içine göç ederek endotel altında birikirler ve makrofaja dönüşürler.¹¹⁷ Damar intimasındaki bu fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler uzun vadeli ACE inhibitör tedavi ile giderilebilmektedir.

Ajiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin monosit/makrofajlar üzerine olan etkisi de inkar edilemez. Çünkü bu hücreler ACE den zengindirler Endotel fonksiyon bozukluğunda ve bu bozukluğun devamında önemli rol oynarlar. Hipertansiyonda endotel/intima fonksiyon bozukluğu insanda da benzer şekilde gelişmektedir. Kısaca hipertansiyonda endotel yerine intima bozukluğu deyimini kullanmak gerekir.

Ajiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sağlıklı endotelde asetilkolin'e bağımlı vazodilatatör etkiyi çok artırdığı ve bu etkisini endotel düzeyinde gerçekleştirdiği belirlenmiştir. Ajiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri aynı zamanda serotonin ile gelişen vazokonstrosiyonu da belirgin azalmaktadır. Bu etki hidralizin de yoktur.

Ajiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri spesifik bir mekanizma ile endotel hücre ajiotensin dönüştürücü enzimini inhibe ederler. Bunun sonucu bradikinin birikir. Bradikinin'ni bir EDRF (NO) salgılayıcı olduğu bilinmektedir. Muhtemelen bu mekanizma bozulmuş endotel fonksiyonun düzelmesinde rol oynar.¹¹⁸ ACE inhibitörlerinin PGI₂ sentez / salgılanmasını etkilemediği belirlenmiştir. Bu ilaçlar yalnız endotel altındaki alanda monosit/makrofaj birikmesini engellemezler, ayrıca bu alanın kalınlığını da azaltırlar. Böylece EDRF düz kas hücrelerine daha kolay ulaşır. EDRF (NO)' nun endojen bir lenfosit yapışma düzenleyicisi olduğu da bilinmektedir.¹¹⁵

Örnek olarak: Hipertansiyonda gelişen endotel fonksiyon bozukluğu PGH₂ salgılamasının artmasına vazokonstriksiyon bozukluğu PGH₂ salgılanmasının artmasına vazokonstriksiyonun- vazokodilatasyona proadezyonun- antiadezyona hakim olmasına neden olur. ACE inhibitörleri EDRF salgılamasını ve etkisini artırarak normal dengeyi korur. Hipertansiyonda saptanan arter duvar değişiklikleri hiperkolesterolemide görüldüne çok benzer Endotel zedelenmesi endotele lökositlerin yapışması peneratasyonu makrofaj birikmesi,¹¹⁹ plazma lipidlerine geçirgenliğin artması intimaya düz kas hücre göçü proliferasyonu ve birikmesi plazma lipidlerine geçirgenliğin artması intimaya düz kas hücre göçü proliferasyonu ve birikmesi hipertansiyonda da saptanır. Bu hipertansif damar duvar değişiklikleri normal lipedemi düzeyinde aterosklerotik plak gelişmesinden ziyade yalnız intima kalınlaşmasına neden olur. Aterosklerozun gelişmesi için hiperkolesteremi önemli rol oynar. Klinik gözlemler tedavi görmemiş hipertansif hastaların %40

ında serum kolesterol düzeylerinin 240 mg/dl altında , %46 sında ise 240 mg/dl üzerinde bulunduğunu belirlemiştir.

HİPERLİPİDEMİDE VE ATEROSKLEROZDA ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU:

Koroner arterlerin kısa sürede okside olmamış LDL-kolesterol etkisinde kalması endotel fonksiyonlarını etkilemez. Ancak LDL-kolesterol okside olursa endotel fonksiyonlarının kısa sürede bozulmasına neden olur. Kronik hiperlipidemide de okside LDL- kolesterolde görülene benzer şekilde endotel fonksiyon bozukluğu gelişir. Aterosklerotik plakta LDL-kolesterolün bulunduğu saptanmıştır.^{117,120}

Oksiden maddeler NO-sintaz aktivitesini inhibe ederler. Bir serbest oksijen radikali olan süperoksit in güçlü bir NO inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Henüz kesin mekanizma bilinmemekte ise de okside olması halinde LDL-kolesterolün kritik önem taşıdığı anlaşılmaktadır.¹¹⁷

Aterosklerozda endotel fonksiyonları önemli derecede bozulur. Hiperlipideminin aksine damar cevabı hem serotonin'e hem de bradikinin'e karşı belirgin bozulur. Bu da endotel fonksiyonlarında oldukça ciddi bir bozulmanın geliştiği gösterir. Bu durum insan ve deney hayvanlarının koroner arterlerinde saptanmıştır. Koroner arter hastalığının erken döneminde serotonin ve asetilkolin infüzyonlarına karşı paradoksal bir cevap olarak hasta koroner arter bölgelerinde vazokonstriksiyon gelişir. Halbuki her iki ajan normal görünüşteki koroner arterlerde vazodilatasyona neden olurlar. Eğer damarların koroner akıma bağımlı olan vazodilasyon yeteneği bozulmuş ve epikardiyal arterlerde de paradoksal vazokonstriksiyon gelişir. Büyük koroner arterlerdeki bu gelişmeler özellikle aterosklerotik plak varsa ayrıca trombositler de aktive olmuş ise koroner arterin kolayca tıkanmasına neden olur.¹²⁰

Hiperlipidemide ve aterosklerozda saptanan paradoksal koroner vazokonstriksiyon yalnız L-arginin- NO yolunun fonksiyon bozukluğuna bağlı değildir. Endotele bağımlı vazokonstriktör faktörlerin artması da bu gelişmeden sorumludur. Endotel hücreleri siklooksigenaz kaynaklı vazokonstriktör faktörler üretirler. Aterosklerozda koroner spazmda ve AMI'ünde plazma endotelin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Endotelin'in önemli kısmı lümen boşluğuna salgılandığı için hasta koroner arter segmentinde de belirgin artar. Lokal Endotelin üretimi okside LDL-kolesterolün artması halinde belirgin artar ve bir yönden vazokonstriksiyona diğer yönden koroner arter duvarında poliferatif etkisi kanıtlanmıştır. Hiperlipidemi ve aterosklerozda

endotel hücrelerinden salgılanan faktörler ile büyümeyi harekete geçiren mekanizmalar muhtemelen benzer endotel fonksiyonları ile ilgilidir. NO üretiminin azalması veya yıkımının artması poliferatif cevabı ve damar düz kas hücrelerinin mediyadan intimaya göçünü hızlandırır. NO antiproliferatiftür ve hücre göçünü önleyen bir etkiye sahiptir.¹²⁰

ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ:

Aterosklerozun arter endotelinde gelişen fonksiyon bozukluğu veya zedelenmesi ile başladığı genel olarak kabul edilmektedir.¹²⁰ Morfolojik olarak sağlıklı görülen endotelde de fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Endotelin geçirgenliği nontrombojenik karakteri vazoaktif maddeleri sentez etmesi ve salgılaması ve rejenerasyon yetenekleri bozulur. Rik faktörü olarak hipertansiyon ve hiperkolesterolemi damar endotel morfolojisini ve fonksiyonlarını belirgin bir şekilde bozar.

Patofizyolojik olaylar endotel hücre yüzeyinde lökosit yapışma moleküllerini (ELAM: Endothelial Leucocyte Adhesion Molecules) oluşması ile başlar. Bu moleküllerin hiperkolesterolemide çok arttığı belirlenmiştir.¹²¹

Damar endotelinin zedelenmesine neden olan faktörlerin çoğu endotel geçirgenliğini değiştirmektedir. Endotel geçirgenliğinin artması plazma LDL-kolesterolün endoteli geçerek subendotel tabakaya ulaşmasına neden olur. Zamanla hücreler arasındaki bağlantılar çözülür. kopar ve endotel büzülür. Plazmadaki LDL, çok daha çabuk ve fazla miktarda endotel engelini geçer.¹¹⁷

Aterosklerozun erken döneminde endotel ve damar düz kas hücrelerinden ve makrofajlardan salgılanan kemotaktik maddeler monosit ve lenfositleri subendotel bölgeye cezbeder. Böylece endotel yüzeyine yapışan bu hücreler, hücre tıkaçları oluştururlar, ve bozulan hücre bağlantı yerlerinden subendotel bölgelere geçerler Monositler LDL ile özellikle okside olmuş LDL ile interaksiyona girerler. Sonuçta endotel yüzeyinin nontrombojenik özelliği de kaybolur. Endotelin devamlı zedelenmesi intima hiperplazisinin gelişmesine neden olur.¹²²

OKSİDE LDL:

Makrofajlar yalnız okside olmuş LDL için reseptör taşıdıklarından doğal LDL' ye doğal LDL' ye doğrudan ilgi duymazlar LDL' nin oksidasyonu endotel hücresi damar düz kas hücresi ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücrelerini oluşturur ve yağ çomakçıları şeklinde birikir. Makrofajlar plazmadan

intimaya geçen monositlerin ve mediyadan intimaya göç eden ve profilere olan düz kas hücrelerinin morfolojik şekil değiştirmeleri ile oluşurlar.¹²⁰

Plazma LDL' si yüksek ise intimaadaki LDL ve dolayısı ile okside LDL düzeyide çok artar. Okside LDL sitotoksik olduğu için doğrudan endotel zedelenmesine neden olur. ve aterosklerotik lezyon gelişmesini hızlandırır. Steinberg ve ark.' nın¹²³ lipid infiltrasyonu ve endotel zedelenmesi hipotezi de gösterilmiştir. Epidemiolojik olarak gösterilmiştir. Epidemiolojik olarak okside LDL bağımsız bir koroner ve serebrovasküler hastalık risk faktörüdür. Buna ek olarak ateroskleroz ile tromboz arasında da önemli bir bağlantı oluşturur.¹²⁴ Zamanla endotel hücre bağlantıları kopar Endotel hücreleri büzülür ve lipid yüklü makrofajlar kan dolaşımına girerler. Makrofajların veya bağ dokusunun dolaşım kanı ile teması trombojenik bir uyarının doğmasına ve trombositlerin bu bölgeye yapışmasına neden olur. Gelişen mural trombuslar kas hücrelerinin göçü ve çoğalmaları için uygun bir bölge oluşturur. Bağ dokusu matriks olarak çoğalır. Trombositlerin yapıştığı ve kümeleştiği intima bölgeleri düz kas hücrelerinin poliferasyonu için uygun bir ortam olur. Endotelin sağlıklı kalan diğer bölgelerine yayılan yağ damlacıkları monositleri devamlı cezbederek birikmesini sağlar. Lezyon içindeki makrofajlar ayrıca DNA sentez ederler ve proliferatif gelişmeyi uyararak lezyonu büyütürler.^{120,117}

Lipoprotein(a): Lp(a) aşırı glikolize özel bir apoprotein A' ya bağlı okside LDL türüdür. Apoprotein A , lipoprotein ile fibrine yapışan enzim arasında kimyasal bir yapıya sahiptir. Plazminogen'in t-PA (tissue plasminogen aktivatör) ile harekete geçirilmesi, endotel yüzeyinde fibrinin bulunduğu bir ortamda gerçekleşir. Lp(a)' nın aterosklerotik lezyonlarda fibrinolizi, plazminogenin endoteldeki ve fibrinogen'deki bağlanma bölgelerine bağlanarak engellediği gösterilmiştir. Böylece, Lp(a) yalnız kronik protrombotik bir ortam yaratmaz. aterosklerotik plağın yırtılması halinde pıhtının hızla erimesini de engeller.¹¹⁸

Büyüme Faktörleri: Aterosklerotik plak, damar zedelenmesi ve tamirinden sorumlu endotel hücresi düz kas hücresi makrofajlar. Trombositler ve lenfositlerin karşılıklı etkileri ile karışık patolojik bir dizi olaylar sonucu gelişir. Makrofajların ve düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve çoğalması büyüme hormonları ile uyarılır. Bu olay Ca^{+2} 'a bağımlıdır.

Düz kas hücrelerinin medya dan intima ya göçünü ve çoğalmasını sağlayan faktörlerin değişik hücreler tarafından üretilerek salgılandığı belirlenmiştir. Özellikle trombositlerin büyüme faktörü salgıladıkları ve makrofajların aynı cins veya daha değişik tür büyüme faktörü

salgılamasını uyardığı saptanmıştır. Büyüme faktörleri; mezangiyal bağ dokusu hücrelerinin örneğin fibroblastların ve düz kas hücrelerinin güçlü büyüme faktörü ; PDGF (platelet derived growth factor) ve inhibitör olarak etki yapan ve aynı zamanda aşırı miktarda bağ dokusu üreticisi bir faktör olan TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) aterosklerozda kritik önemli rol oynamaktadır.¹²⁵

PDGF güçlü bir mitojen olup düz kas hücrelerinin çoğalmasını, TGF-beta ise bu hücreler için yeni bağ dokusu oluşumunu sağlar. PDGF ve TGF-beta trombositlerden , aktive olan makrofajlardan (pek muhtemelen PDGF'nin başlıca kaynak hücresidir.) ve uyarılan veya zedelenmiş olan endotel hücrelerinden kaynaklanır. Eğer endotel zedelenirse, PDGF için her 3 grup hücrede de salgılanma fırsatı doğar. Önemli olan diğer bir bulguda arter duvarında düz kas hücrelerinin bir kez çoğalmaya başlaması PDGF' nin çoğaltıcı uyarı cevabının devamını otokrin bir şekilde sağlamasıdır.^{120,125}

Aterogenez, endotel zedelenmesi sonucu monositlerin endotele yapışması ve trombositlerin kümeleşmesi ile başlayan karışık olaylar dizisidir.¹²⁶ Trombositlerin kümeleşmesi sonucu büyüme ve hücre göçünü sağlayan maddeler salgılanır. Trombosit kümeleşmesi ayrıca trombüs oluşumunu başlatır. Mikrofağların kolesterolü fagosite etmesi ile aterosklerotik plak oluşumuna ilk adım atılır. Bu olay sırasında plaktaki lökositler serbest oksijen radikalleri salgılayarak LDL kolesterolün okside olmasını ve Lp(a)'ya dönüşmesini sağlar. Bu olay daha çok kolesterolün depolanmasını kamçılar. Dolaşımdaki monositler aktive olursa zedelenmiş damar yüzeyine yapışır. İntimaya göç ederek hücre dışı lipidleri fagosite eder. ve köpük hücrelerine dönüşür. Trombosit, endotel ve fagositlerden açığa çıkan büyüme faktörleri damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göç etmesini sağlar.¹²⁵ Makrofajlar ve çoğalan vasküler düz kas hücreleri hücre çoğalması ve matriks oluşumu sonunda yıllar süreci içinde aterosklerotik plağa dönüşür. Angioplasti'yi takiben gelişen balon zedelenmesi, benzer patolojik hücre çoğalmasını başlatır. ve daha kısa bir süre içinde restenozun gelişmesine yol açar.¹²⁷

Aterosklerozda görülen önemli bir patofizyolojik gelişmede endotel kaynaklı vasodilatasyon fonksiyon bütünlüğünün bozulmasıdır. Bu genel olarak EDRF sentez/salgılanmasına bağımlı ve kolayca etkilenebilen bir mekanizmadır.

Lipoprotein(a) normal endotel fonksiyonunu ve EDRF ile düzenlenen vazodilatasyonu bozar. Aterosklerotik hayvanlarda yapılan çalışmalar EDRF sentezinin muhtemelen devam ettiğini fakat aterosklerotik endotel tarafından inaktive edildiğini göstermiştir. L-arginin, Ca⁺²

antagonistleri, balık yağı, serum kolesterolünün azalması, bozulan endotel fonksiyonun (aterom olsa da olmasa da) düzelmesini sağlar.¹²⁸ ACE inhibitörleri bozulan endoter fonksiyonlarını en belirgin düzelten ilaçlardır. Miyokard fonksiyon bozukluğu ve zedelenmesi serbest oksijen radikallerinin etkisi ile gelişir.¹²² Bu radikaller fazladan elektron taşıdıklarından stabil değildirler. ve dokulara zarar verebilir.¹²⁸ Damar endotelini etkileyerek trombosit kümeleşmesine ve miyokardın kontraktıl fonksiyonun bozulmasına neden olurlar. Serbest radikaller LDL' yi okside ederek (NO)' i inhibe ederler ve EDRF ile gerçekleşen vazodilatasyonu bozarlar. Serbest radikal artırıcıları ve antioksidantlar kullanarak miyokard ve damar fonksiyon bozukluğunu ve zedelenmesini önlemek trombosit kümeleşmesini önlemek mümkündür. Ancak, serbest radikal artırıcıları ve antioksidantlar kısa süreli lokal veya global iskeminin tedavisinde etkilidir. Uzun zamandır devam eden bölgesel iskemilerin tedavisinde yararlı olmaktadır. Damar endoteli kardiyovasküler risk faktörleri için başlıca hedef organdır. Endotel fonksiyonu risk faktörlerinin etkisi ile bozulur. Vazospazm, tromboz ve ateroskleroz gelişir.¹²⁹

Aterosklerozda endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması [EDRF(NO) sentez/ salgılanmasının bozulması] endotel fonksiyon bozukluğunun tipik bir örneğidir.

Deneyssel aterosklerozda endotele bağımlı invitro ve invivo vazodilatasyon bozulur. Ancak endotele bağımlı olmayan vazodilatasyon etkilenmez.¹³⁰ İnsanda aterosklerotik koroner arterlerde de endotele bağımlı dilatasyon yeteneği (Asetikolin ile gelişen) bozulur. Fakat nitrogliserin ile gelişen vazodilatasyon yeteneği bozulmaz.¹³⁰ İnsan koroner arterlerinde endotel fonksiyon bozukluğu yapan en önemli nedenin hiperkolesterolomi olduğu belirlenmiştir.¹³¹ Son çalışmalar hiperkolesterolemik hastalarda endotele bağımlı gevşeme yeteneğinin direnç arteriyollerinde, daha ateroskleroz gelişmeden bozulmaya başladığı belirlenmiştir.

Endotel fonksiyon bozukluğunun aşırı kolestrol içeren gıda ile beslenmede henüz morfolojik damar intima bozukluğu yok iken büyük arterlerde de kısa süre içinde başladığı gösterilmiştir. EDRF (NO) sentez, salgılanmasındaki azalma, yalnız başına aterojenikolayın gelişmesine belirgin katkıda bulunan nedendir.¹²²

(NO) bir oksijen radikali artırıcısıdır.¹³² EDRF (NO) azalması çok daha fazla süperoksit radikalının birikmesine, o derece LDL'nin okside olmasına ve daha ciddi hücre fonksiyon bozukluğuna neden olur. EDRF (NO)' un azalması, trombosit yapışmasına , lokal olarak PDGF salgılamasına, intima hücre göçüne, çoğalmasına ve aterom oluşumuna neden olan olaylar kaskatını başlatan tetiğin çekilmesine yol açar. EDRF(NO) sentez/salgılamasındaki azalma

ayrıca arter duvarlarında c-GMP düzeyinin azalmasına neden olur. c-GMP damar düz kas hücreleri üzerinde antiproliferatif bir etki yapar¹³³ ve trombositlerden mitrojenlerin salgılanmasını inhibe eder.¹³³ Kısaca EDRF(NO) sentez/salgılamasının azalması ve/veya kontraksiyonu gerçekleştiren faktörlerin (TXA₂ / PGH₂ , Endotelin, ANG-II, PDGF) ve büyümeyi uyaran mediyatörlerin üretimindeki hızlanma vazospazm'a ve damar duvar remodelling'inin oluşumuna yol açar.

Endotel fonksiyon bozukluğu, aterosklerozdan başka bir çok kalp-damar hastalığında sebep sonuç olarak (reperfüzyon zedelenmesi, diyabetik anjiyopati, konjestif kalp yetmezliği, mikrovasküler angina, periferik damar hastalıkları, vb.) önemli rol oynar.

DOLAŞIMDAKİ LÖKOSİTLER VE ATEROSKLEROZ

Kandaki monosit ve nötrofillerin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı patogenezinde rol oynadıklarını gösterir sayısız çalışma ve bulgu vardır.^{134,121} Bu hücrelerin anjioplasti sonrası gelişen restenozda da etken oldukları son çalışmalarla gösterilmiştir.^{134,121} Aterosklerozun endotel fonksiyon bozukluğu ile başladığı belirlenmiştir.^{134,134} Media hipoksisinin düz kas hücrelerinin hipoksik bölgeden nispeten hipoksik olmayan intima'ya göç ettiği saptanmıştır.^{134,121} Sağlıklı bir endotel altındaki intima düz kas hücre hiperplazisi endotel zedelenmesine neden olmakta ve aterosklerozda iltihabi olayın başlama tetiğini çekmektedir. İltihabi bir olayın karakteristik belirtisi nötrofil birikmesidir. Normal şartlarda nötrofiller ve monositler dolaşım kanında daha çok periferik bölgelerde bulunurlar. Kanın sürtünme gücü ve iyon bağlantıları lökositlerin endotel boyunca kenar bölgelerde rulolar yapmasını sağlar. Postkapiller venüllerde bu durum çok belirgindir. Lökositlerin en önemli fonksiyonunu zarar görmüş dokuyu izole etmektir. Bu hücreler aşırı miktarda (serbest oksijen radikali) üretirler ve lizozomal protezları salgırlar^{134,121} Enfarktüste düşük oksijen tansiyonu (hipoksi) nötrofilleri doğrudan hareke geçirerek subendotel matrikse yapışmasını sağlar Hücre dışı serbest oksijen radikali'nin artması ve plazma trigleseridleri monositlerin damar endoteline yapışmasında etken olur.^{134,121}

Serbest oksijen radikali üretiminin giderek artması doku zedelenmesini ağırlaştırır. Süperoksid ve asidoz protein ferritinden Fe⁺²'nin açığa çıkmasına neden olur.¹³⁴ Fe⁺², (H₂O₂) hidrojen peroksid de çok reaktif olan, OH radikallerinin gelişmesinde etken olur. Proteinler ve DNA parçalanır. Lipid peroksidasyonu gelişir.^{134,121}

DAMAR DÜZ KAS HÜCRELERİ VE ATEROSKLEROZ:

Damar düz kas hücreleri başlıca iki genotip gösterirler; 1-Kontraksil özellikte olanlar, 2-Sentez yapanlar, gösterirler. Kontraktil özellikle olanların mikroskobik olarak sitoplazmalarında fazla miktarda kontraktil özellikte olanların mikroskobik olarak sitoplazmalarında fazla miktarda kontraktil protein bulunur. Sentez yapan hücrelerde ise kontraktil protein elementleri çok azdır. Aterosklerotik plakta daha ziyade sentez yapan hücreler bulunur. Gelişmiş aterosklerotik fibrolipid plakta fazla miktarda kollagen bulunması normal muhtemel okside LDL'in toksik etkisi ile gelişen damar zedelenmesinin tamirine yönelik bir yansımadır. Fibrolipid plağı saran kollajen kapsül aterosklerotik plağı sağlamlaştırır. Yırtılmasını önler.^{108,120}

ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİ:

Endotel fonksiyon bozukluğunun düzelmesini sağlayabilecek çok az ilaç vardır. Bu ilaçlar 4 grupta toplamak mümkündür.

1-Endoteli koruyucu doğal faktörlerin yerini alabilecek ilaçlar (PGI₂, Nitrovazodilatatörler rt-PA).¹²⁶

2-ECDF antagonistleri veya inhibitörleri (ACE inhibitörleri, Anj-II reseptör antagonistleri, TXA₂ sintaz inhibitörleri, TXA₂-reseptör antagonistleri).^{74,86,119,135,136}

3-Hücre koruyucu ajanlar.

Serbest oksijen radikal arındırıcıları (Probucol ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder lazaroidler, B-bloker.)^{79,85,137}

4-Antilipidemik ilaçlar.¹³⁷

Bu ilaçların hiç birisi orijinal olarak endotel fonksiyon düzenleyici amaçla üretilmemişlerdir. Ancak bu ilaçlardan bazılarının bozulan endotel fonksiyonlarını onardıkları, normal endotel fonksiyonlarını korudukları klinikte kanıtlanmıştır

ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ OLARAK FLOW MEDIATED VAZODILATATION (FMD).

Arterosklerotik hastalık çocukluk yaşlarında başlar. İlk histolojik bulgu sistemik arterlerin intimasında lipid depolanmasıdır.²¹ Yağlı çizgiler (fatty streaks)²² yaşında büyük çocukların aortlarında, adelenaların koroner arterlerinde bulunmuştur.^{22,23} Endotel disfonksiyonu aterogenesin erken fizyolojik bir kanıtıdır.²⁴ İn vitro çalışmalar hastalığın erken evrelerinde, plak varolmadan ve klinik semptomatoloji oluşmadan endotelin anormal olduğunu göstermiştir.²⁵

Koroner birfukasyonu plak oluşumunun en sık olduğu yerdir ve en fazla endotel disfonksiyonu gösterir.²⁶ Bu endotel zedelenmesi arter duvarında düz kas hücresi proliferasyonunu, lökosit adezyonunu, tromboz oluşumunu artırır.²⁵ Endotel disfonksiyonunun en önemli fonksiyonel sonucu endotelden kaynaklanan gevşetici faktör (EDRF)'ün üretim ve salınım yeteneğinin azalmasıdır.²⁷ In vivo, koroner endotel disfonksiyonu çoğunlukla koroner arter hastalığı olan erişkinlerde çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılara cevap olarak gösterilmiştir.^{28,29} Bu çalışmalarda invaziv anjiyografi, kullanılmıştır. Bu yöntemin asemptomatik gençlerde veya progresyon yada reversibilitayı gösteren seri çalışmalarda uygun olmaması üzerine, yüksek rezolusyonlu ultrasonlar ile non-invasiv olarak endotel disfonksiyonu saptanmıştır.¹³⁸

Normal endotelde geçici iskemiye takiben damar içinde olan pulsatil kan akımının yarattığı fizyolojik uyarı (shear stress) endotelden EDRF'ün üretim ve salınımına neden olup, damar düz kasında c-GMP sentezini artırarak vazodilatasyona sebep olur.^{139,140} Bu vazodilatasyon ultrasonla damar çapları ölçülüp, yüzde dilatasyon shear stress öncesi ve sonrası olarak çeşitli damarlarda gözlemciler arasında %1-3 değişkenlik ile değerlendirilmiştir.¹³⁸ Kesin veriler olmamakla beraber 6 mm den küçük sağlıklı arterlerde % 10 dilatasyon saptanmıştır.¹³⁸ İnvaziv çalışmalarda, erişkin sağlıklı koroner arterlerinde (yaklaşık 3 mm çaplı) flow-mediated dilatasyon yaklaşık % 10-12 olarak saptanmıştır ki bu diğer çalışmalarla uyumludur.²⁹

Aterosklerozun ilerlemesi veya gerilemesi çeşitli tedavilerden,^{141,142,143} sigaranın bırakılmasından¹⁴⁴ etkilenir. Fakat luminal daralmadaki değişiklik azdır ve saptanması zordur.^{141,142} Bununla birlikte ateroskleroz'un tedavisinde maximal fayda erken basamakta müdahale ile mümkündür. Ayrıca yapılan müdahalenin izlenmesinde FMD çok yararlı bir yöntemdir.^{21,145} Akut koroner sendromlu olan hastalardaki endotel disfonksiyonunun, stabil durumdaki hastalara göre daha fazla olduğu ve semptomatoloji ile paralellik gösterdiği medikal tedavi ile semptomları düzelenlerde endotel disfonksiyonunda düzelmeye gösterdiği saptanmıştır.^{146,147,148} Son klinik veriler AKS'lu hastalarda endotel disfonksiyonunun adezyon molekülleri, CRP nin artmış düzeyi ile ilişkisini göstermiştir.¹⁴⁹

Flow-mediated dilatasyon asemptomatik kardiyak risk faktörleri içeren gençlerde, arteriosklerozun anatomik belirtileri oluşmadan bozulmuştur. Eksternal ultrason görüntüleme ile arter duvarının detaylı görüntüleri elde edilir.¹³⁸ Yüksek frekanslı linear array transducer ile damar çapındaki küçük değişimler bile saptanabilir.

FİBRİNOJEN (trombojenik risk faktörü ve akut enflamasyonun göstergesi olarak)

Fibrinojen kanda bulunan büyük bir glikoproteindir. $A\alpha$, $B\beta$ ve gama polipeptid zincirlerinden oluşur, horizontal disulfid bağları ile bağlıdır. Trombin bu zincirleri arginin-glisin bağından ayırarak fibrini oluşturur. Plazma fibrinojeni trombosit agregasyonu ve kan akıcılığını etkiler.¹⁵⁰ Aslında fibrinojen akut faz reaktanları denilen bir grup proteinden biridir. Akut faz reaktantları denmesinin sebebi, bunların plazma konsantrasyonlarının herhangi türdeki bir hasardan sonra yükselmeleridir. Havalarda soğuk olduğu sıralarda MI riski artar ki bu koşullarda plazma fibrinojen düzeyi de artmaktadır.¹⁵ Ek olarak fibrinojen düzeyi yaş, obezite, sigara içimi, diyabet ve LDL-C ile pozitif ilişki, HDL-C, alkol alımı, fiziksel aktivite ile ters ilişki gösterir.^{16,17} Bu ilişkiler göz önüne alınarak fibrinojen Gothenburg,¹⁸ Northwick park,¹⁹ Framingham²⁰ çalışmalarında anlamlı derecede arterosklerotik kalp hastalığı ile birlikteliği gösterilmiş ve KAH için yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Bir çok prospektif çalışmada da bu ilişki gösterilmiştir.^{151,152} Yeni yapılan bir meta analizde fibrinojen seviyeleri yüksek olanların 1,8 kat daha fazla kardiyovasküler olaylar için risk içerdiğini ortaya koymuştur.¹⁵³ Kadınlar için daha önemli bir risk faktörü olabileceği ortaya atılmıştır.¹⁵⁴ Plazma fibrinojenindeki anlamlı farklılıklar genetik belirleyicilerin yanında çevresel faktörlere de bağlıdır.^{155,156} Sigara içiminin kesilmesi, kilo kaybı, egzersiz hormon replasman tedavisi, fibrik asit deriveleri fibrinojen seviyesini düşürür. Fibrinojen akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyon belirleyicisi olarak yükselir.^{12,13,14}

Fibrinojen düzeyleri popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. ABD’ndeki siyah ve beyazlar arasında, yaşa göre ayarlanmış fibrinojen düzeyleri, japon emsallerine göre, erkeklerde 23-40 mg/dl, kadınlarda ise 25-67 mg/dl daha yüksektir. Bu durum, japonlarda KAH prevalansının düşük oluşunun, yalnızca düşük kolesterol düzeylerine sahip oluşlarıyla tam olarak açıklanamayacağını göstermektedir.¹⁵⁷ Her ne kadar, yüksek plazma fibrinojenine, yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri eşlik ederse de fibrinojen’in bağımsız bir KAH risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PROCAM çalışmasında, 2116 erkeğin 6 yıl izlenmesiyle, ortalama plazma fibrinojen düzeylerinin, koroner olay yaşamış olan erkeklerde, bu tür olay yaşamamış olanlara göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu, koroner olay sıklığının, plazma fibrinojen distribüsyonu en yüksek ($>2,77\text{g/L}$) $\frac{1}{4}$ ’ lük alt grupta, plazma fibrinojen distribüsyonu en düşük ($<2,36\text{ g/L}$) olan $\frac{1}{4}$ ’lük alt gruba göre 2,4 kez daha fazla olduğu

saptanmıştır.^{142,151} Prospektif nitelikteki Caerphilly ve Speedwall çalışmalarının birlikte incelenmesinde yaklaşık 5000 erkek değerlendirilmiştir. İskemik kalp hastalığı olayları yönünden yaşa göre ayarlanmış göreceli risk, fibrinojen dağılımı en yüksek ¼'lük olan alt grupta, fibrinojen distribüsyonu en düşük olan ¼'lük alt gruba göre 4,1 kez daha fazla olduğu bulunmuştur.¹⁵⁸

Son yıllarda İskoçya'da gerçekleştirilen ve yaklaşık 10.000 kişiyi (5095 erkek + 4860 kadın) kapsayan The Scottish Heart Health Study'de,¹⁵⁴ fibrinojenin yaklaşık 8 yıllık izleme süresi içinde, her iki cinsten de fetal ve non-fetal koroner kalp hastalığının ve herhangi bir nedene bağlı ölümün güçlü bir prediktörü olduğu saptanmış ve etkisinin ancak kısmen, diğer risk faktörleri (başta sigara olmak üzere) üzerinden gerçekleşebileceği sonucuna varılmıştır. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da (ki fibrinojen düzeyi batılı popülasyonlara göre ılımlı veya biraz yüksek bulunmuştur.) fibrinojenin, başta sigara olmak üzere, diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁵⁹ Azitromisinin post MI hastalarda fibrinojen, lökosit sayısı, monosit aktivasyon "marker"larını azalttığı saptanmıştır.¹⁶⁰

QT DISPERSİYONU

QT intervali yüzey EKG sinde QRS kompleksi başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süredir. Depolarizasyon ve repolarizasyonun bir göstergesidir. QT intervali otonomik tonus, katekolaminler, cinsiyet, yaş, kalp hızı, gündüz ve gece farkından etkilenir. Bu değişkenlere göre düzeltilmiş QT intervali için çeşitli formüller ortaya atılmıştır.¹⁶¹ En sık Bazett'in formülü kullanılır. R-R siklusuna bağlı olarak QT intervalinin süresi değişir. Bazett' in formülü ile bu değişim düzeltilir.¹⁸¹

Düzeltilmiş QT intervali (QTc) ; $(QT \text{ intervali}(\text{msn}) / R-R \text{ interval}(\text{msn}))^{1/2}$ ile hesaplanır. Normal QTc intervali 440 milisaniyeden eşit veya küçüktür. Bazı çalışmalarda 20 milisaniye daha uzun bulunmuştur ve kadınlardada hafifce uzamıştır.^{32,163,164} Exersiz sırasında kalp hızı 120 dk. oluncaya kadar QTc artar, bu hızın üstünde azalmaya başlar. Ayrıca QT intervalinin süresi EKG derivasyonlarına bağlıdır. Normal insanda derivasyonlar arasında 50 milisaniyeye kadar fark olabilir. V2-V3' te en uzundur.^{164,165}

Tablo-5:QT İntervalini Uzatan Sebepler.

1-Konjenital sendromlar	5-Hipotermi.
2-Elektrolit bozukluğu; a. Hipokalemi. b. Hipokalsemi. c. Hipomagnezemi.	8-Kalp Hastalıkları; a.Kardiyomiyopati. b.Mitral kapak prolapsusu.
3-İlaçlar; a. Class I A antiaritmikler. b. Class III antiaritmikler. c. Psikotropik ilaçlar. d. Antibiyotikler (Eritromisin vs).	6-Aritmiler; a. Posttaşikardi sendromu. b. Her hangi bir sebebe bağlı kardiyak arrest. c. Kronik idioventriküler ritimler.
4-Santral sinir sistemi hastalıkları; a. Subaraknoid kanama. b. Rüptüre berry anevrizması. c. Criptokokal menenjit.	7-Miyokard iskemisi.

QT dispersiyonu (QTd) standart 12 Derivasyonlu EKG kullanılarak elde edilen, homojen olmayan ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olup. Şiddetli ventriküler aritmilerle olan ilişkisi bilinmektedir.^{182,183} QTd ile ventriküler aritmi oluşumu arasında ilişki kurulmuştur.^{182,183,184} Bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın, re-entry halkası oluşumu^{30,31} ve/veya akım uyarısı ile oluşan erken ard-depolarizasyon olduğuna inanılmaktadır.¹⁶¹ En uzun QT mesafesinin, en kısa QT mesafesi ile olan farkı olarak ifade edilir ve 65 msn kesin olmamakla birlikte üst sınır olarak belirtilir.¹⁶⁴ En büyük ve en küçük QT corrected (QTc) farkı alınırsa QTcd elde edilir.^{167,168} QTd koroner kalp hastalığından kaynaklanan kronik kalp yetmezliğinde, hipertrofik obstructive KMP, hipertansiyon, periferel vasküler hastalıkta ani ölüm ve ventriküler aritmiler için belirleyicidir.^{169,170,171} Son çalışmalar üç ayrı ventriküler miyokard hücresi olduğunu göstermiştir. Epikardial, M ve endokardial. Epikardial ve M hücrelerinin aksiyon potansiyeli endokardial hücrelerden farklıdır. Endokard bölgesinin aksiyon potansiyeli epikard bölgesinden daha uzundur. Buda transmural repolarizasyon dispersiyonu yaratır.¹⁷²

Akut koroner sendromlar ve QTd;

Miyokard iskemisi sonucunda ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesinin artmasına bağlı olarak, iskemik bölgede aksiyon potansiyeli süresi kısalmakta ve QT-min azalarak QTd 'nu arttığı bildirilmiştir.^{162,173,174,175} AMI, stabil angina, ve vazospastik anginada QTd'nu arttığı gösterilmiştir.^{176,175} Buna karşın akut miyokard enfarktüsünde başarılı trombolizin QTd'nu azalttığı bildirilmiştir.¹⁷⁷

Antibiyoiterapi (makrolidler) ve QTd;

Makrolidler özellikle eritromisin K^+ akımını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu etkiler bu etki early after depolarizasyonlara ve ventriküler aritmilere yol açmaktadır. Eritromisinin miyositlerdeki KI (delayed rectifier potassium current)' in hızlı aktive olan bölümünü inhibe edip, QT-max'ı arttırarak QTd'nu arttırdığı gösterilmiştir.¹⁷⁸ Yine bazı çalışmada eritromisin ve azitromisinin QT intervalini uzattığı ve QTd'nu arttırdığı gösterilmiştir.^{179,180}

GEREC ve YÖNTEM

Hasta seçimi: Çalışmaya ekim 2000 ile mayıs 2001 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda klinik, elektrokardiyografik, biyokimyasal değerlendirme sonucu akut koroner sendrom tanısı konan ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavi edilen ve bilgilendirilmiş rızaları alınan 40 olgu (21 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması $56,39 \pm 12$ yıl) alınmıştır. Olgular klaritromisin tedavisi uygulanan 20 olgu: antibiyotik grubu (12 erkek, 8 kadın; yaş ortalaması $58,9 \pm 11,6$ yıl) ve klaritromisin tedavisi almayan 20 olgu kontrol grubu (9 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması $53,15 \pm 8$ yıl) olarak iki gruba ayrıldı. Klaritromisin dışındaki tedavi her iki grupta da standardilize edildi. (B-bloker, heparin, nitrat, ACE-inh, statin ve aspirin). Antibiyotik grubunda klamidy pnömoni ve H. pylori serolojisine bakılmaksızın, standart tedaviye ek olarak 1000 mg/gün Klaritromisin peroral (Klacid® 500 mg tablet 2x1) tedavisi 7 gün süre ile verildi.

Dışlama kriterleri; Hasta rızası olmaması, diabetes mellitus, hipertansiyon, ST elev MI, obezite, düşük EF , klinik periferik arter hastalığı, akut ve kronik enfeksiyon, devam etmekte olan antibiyotik tedavisi, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği, malignite, kollojen doku hastalığı ve makrolid grubu antibiyotiklere karşı alerji öyküsü, EKG veya EKO da sol ventrikül hipertrofi bulguları, sol yada sağ dal bloğu, ritim ve ileti problemi olması, sinüs ritmi dışında ritim olması, anti aritmik ilaç kullanımı, elektrolit inbalansı, ACE-inhibitörü, B-bloker, asetilsalisilik asit, statin tedavisi için kontrendikasyon olması olarak alındı.

Brakial arter endotel fonksiyonu, kan fibrinojen seviyeleri, QTd yatışta (tedavi öncesi) ve 7. gün(tedavi sonrası) elde edilip istatistiki analize tabi tutuldu.

Endotel disfonksiyonunun flow mediated vasodilatasyon ile saptanması: Bütün hastalar ölçümden evvel 10 dk. oda sıcaklığında istirahat ettikten sonra, sırt üstü yatar pozisyonda görüntüleri, 7,5-Mhz lineer phased array ultrason transducer (Hewlett-Packard) kullanılarak elde edildi. Görüntüler büyütüldükten, derinlik ve kazanç ayarları arter duvarları arasındaki lümeni en net görülecek şekilde ayarlandıktan sonra dominant kolda antekübital fossa'nın hemen üstünde bifurkasyondan 5 cm yukarıdan brakial arter çapları longitudinal olarak end-diastolde 5 kez elde edilmiş ve ortalaması alınmıştır ve istirahat ölçümleri olarak kaydedilmiştir. Aynı kolun

proksimal bölümüne takılan “pressure cuff” 200 mmHg basınca kadar şişirilip, 5 dk beklendikten sonra indirilmesini takiben 2 dakika içinde 5 kez ölçülüp, ortalaması alınmış ve akımın yarattığı vazodilatasyonun ölçüsü olarak kaydedilmiştir. Tüm ölçümler tek gözlemci tarafından yapılmıştır. Pressure cuff’in çıkarılmasından sonra arterde artan kan akımı reaktif hiperemi olarak isimlendirilir ve flow mediated vazodilatasyonla sonuçlanır. İstirahat ve reaktif hiperemiden sonraki brakial arter ortalama çaplarından flow mediated yüzde dilatasyon hesaplandı ve endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak alındı. Her iki grup için tedavi öncesi ve sonrası yüzde dilatasyon elde edildi.¹³⁸

Kan fibrinojen düzeylerinin saptanması: Periferik venöz kan örnekleri alınıp biyokimya laboratuvarında spektrofotometri metodu ile (ACL-7000 analizör) kullanılarak ölçülüp sonuçlar mg/dl olarak verildi. Her iki grup için fibrinojen seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası elde edildi.

QT ve QTcd’nun saptanması: Hastaların standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları incelendikten sonra çalışmaya uygun olan vakaların 3 kanallı Hellige (CardioSmart) marka EKG cihazı ile tekrar, 50 mm/sn hızındaki EKG kaydı alındı. QT analizi daha önce bildirilen metodlarla yapıldı.¹⁸³ QT analizi için T dalga sonu, T dalgasının TP çizgisine döndüğü yer olarak tanımlandı. Aynı dalganın zirve noktası T dalgası tepesi olarak alındı. Bifazik T dalgası varlığında en büyük T dalgasının zirvesi tepe noktası olarak alındı. T dalgası U dalgası ile izoelektirik hatta dönmeden kesildiğinde QT intervalinin terminal ucu, T dalgası ile U dalgası arasındaki orta nokta olarak kabul edildi. Her derivasyonda en az iki genellikle de üç vuru değerlendirildi ve aynı derivasyonda elde edilen ölçüm değerlerinin ortalaması alındı. T dalgası sonunun belirlenemediği yada EKG çekilirken yapılan teknik hataların varlığında bu gözlemlerin yapıldığı derivasyon değerlendirilme dışı bırakıldı. EKG kaydında en az sekiz derivasyon incelendi. Bu sayının altına inildiğinde EKG değerlendirilme dışı bırakıldı. 12 Derivasyonlu EKG’de 50mm/sn hızında minimum QT intervali ve maksimum QT intervali ölçüldü. İkisi arasındaki fark QTd olarak tanımlandı. QT ve QTd değerleri teknik sınırlar içerisinde Bazett’in formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi. Elde edilen değerlerle düzeltilmemiş QT (QTd) ve düzeltilmiş QTd (QTcd) olarak belirtildi. Ölçümler tek gözlemci tarafından yapıldı.^{164,167,168} Her iki grup için QTd, QTcd tedavi öncesi ve sonrası elde edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ :

İstatistiksel analiz bilgisayar ortamında SPSS programı (Version 10.0) kullanılarak yapıldı. Kantitatif değişkenler (ortalama $\pm$ standart sapma) , kalitatif değişkenler (%) olarak ifade edildi.

Kantitatif değişkenler arasındaki fark Mann-Whitney U testi, kalitatif değişkenler arasındaki fark ki-kare testi (klasik ve Fischer'in kesin ki-kare testi) ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analiz yöntemleri kullanıldı. $P<0,05$ değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo-7 : Hastaların Bağımsız Değişkenler Açısından Karşılaştırılması.

Ort $\pm$ SD = Ortalama $\pm$ Standart sapma, AD = İstatistiksel olarak anlamlı değil, N = Hasta sayısı.

	Antibiyotik Grubu	N	Kontrol Grubu	N	p
Yaş (Ort $\pm$ SD)	58 $\pm$ 11,6	20	53 $\pm$ 8	20	AD
Erkek	%60	12	%45	9	AD
Kadın	%40	8	%55	11	AD
Sigara İçen	%80	16	%75	15	AD
Sigara İçmeyen	%20	4	%25	5	AD

Kontrol ve antibiyotik grubundaki hastalar bağımsız değişkenler açısından istatistiki olarak anlamlı fark içermemektedir.

Tablo-8: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında Brakial Arter Yüzde Dilatasyonundaki Değişim (Antibiyotik G. için $p=0,004$, kontrol G. için $p=0,0006$).

<i>Brakial Arter Yüzde Değişim</i>	ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU
TEDAVİ ÖNCESİ	3,56 $\pm$ 4,5	5,34 $\pm$ 5,02
TEDAVİ SONRASI	11,95 $\pm$ 11,35	12,97 $\pm$ 9,76
P	0,004	0,0006

Brakial arter yüzde değişiminin antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında, tedavi sonrası değerler her iki grupta da istatistiki yönden anlamlı olarak artmıştır.

Tablo-9: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında QTd'ndaki Değişim (Antibiyotik G. için $p=0,004$, kontrol G. için $p=0,469$).

<i>QTd(msn)</i>	ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU
TEDAVİ ÖNCESİ	62 ± 27	66 ± 35
TEDAVİ SONRASI	86 ± 46	65 ± 33
P	0,004	0,469

QTd'nun antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında, tedavi sonrası değerler antibiyotik grubunda istatistiki yönden anlamlı olarak artmıştır.

Tablo-10: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında QTcd'ndaki Değişim (Antibiyotik G. için $p=0,007$, kontrol G. için $p=0,370$).

<i>QTcd(msn)</i>	ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU
TEDAVİ ÖNCESİ	72 ± 31	73 ± 30
TEDAVİ SONRASI	96 ± 49	76 ± 41
P	0,007	0,370

QTcd'nun antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında, tedavi sonrası değerler antibiyotik grubunda istatistiki yönden anlamlı olarak artmıştır.

Tablo-11: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında Kan Fibrinojen Seviyesindeki Değişim(Antibiyotik G. için $p=0,0009$, kontrol G. için $p=0,003$).

<i>Fibrinojen seviyesi(mg/dl)</i>	ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU
TEDAVİ ÖNCESİ	$484,2 \pm 150,90$	$502,5 \pm 131,35$
TEDAVİ SONRASI	$391 \pm 125,84$	$408,1 \pm 111,621$
P	0,0009	0,003

Kan fibrinojen seviyesindeki değişimin, antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında tedavi sonrası değerler her iki grupta da istatistiki yönden anlamlı olarak azalmıştır.

Tablo-12: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarının QTd'ndaki Değişim Açısından Birbiri ile Karşılaştırılması ($p=0,026$).

QTd'ndaki Değişimin Farkı.		
ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ.
24 ± 37	5 ± 28	0,026*

Antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası QTd'ndaki değişimin birbiri ile karşılaştırılmasında antibiyotik gurubundaki değişimin kontrol gurubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir.

Tablo-13: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarının QTcd'ndaki Değişim Açısından Birbiri ile Karşılaştırılması (p=0,006).

QTc Dispersiyonlarındaki Değişimin Farkı.		
ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ.
42 ± 50	6,5 ± 4,28	0,006*

Antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası QTcd'ndaki değişimin birbiri ile karşılaştırılmasında, antibiyotik grubundaki değişimin kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir.

Tablo-14: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarının Kan Fibrinojen Seviyesindeki Değişim Açısından Birbiri ile Karşılaştırılması (p=0,221).

Fibrinojen Seviyeleri Değişiminin Farkı.(mg/dl)		
ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ.
92,35 ± 114,6	36,40 ± 166,381	0,221*

Antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen düzeyindeki değişimin birbiri ile karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark görülmemektedir.

Tablo-15: Antibiyotik ve Kontrol Gruplarının Brakial Arter Yüzde Dilatasyondaki Değişim Açısından Birbiri ile Karşılaştırılması (p=0,820).

Brakial Arter Yüzde Değişimleri arasındaki fark.		
ANTİBİYOTİK GRUBU	KONTROL GRUBU	p DEĞERİ
8,556 ± 11,66	7,632 ± 9,02	0,820*

Antibiyotik ve kontrol grubu için tedavi öncesi ve sonrası brakial arter yüzde değişimlerinin birbiri ile karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark görülmemektedir.

TARTIŞMA

Klamidya pnömoni'nin kronik enfeksiyonunun arterioskleroza katkıda bulunduğuna dair veriler birikmektedir.⁷ Fakat bir çok soru cevapsız kalmıştır. Hangi antibiyotik optimaldir?, tedavinin süresi ne olmalıdır?, reinfeksiyon oranları nedir?, diğer enfeksiyonların rolü nedir?, gibi soruların daha yanıtları halen verilememiştir. Üstelik geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması mikroorganizmalara karşı rezistansın artmasına neden olmaktadır. Ayrıca günümüzde henüz, klamidya pnömoni'nin ateroskleroza neden olduğu veya AKS'u presipite ettiğine dair kesin kanıt yoktur.⁸ Bu yüzden dikkatlice yapılmış kar-zarar analizlerine ihtiyaç vardır.

Enfeksiyöz bir etken ile özgül bir hastalık süreci arasındaki nedensel bir ilişki bulunduğunu belgelemede geleneksel yaklaşım, Koch postulatlarını kullanmaktır. Koch postulatının direk olarak insanlar üzerinde kanıtlamak güçtür. Çünkü insanları enfekte etme ve sonrada aterosklerotik hastalığı ortaya çıktığında bunu izleme olanağı yoktur. Klamidya pnömoni'nin seropozitiflik tanısında en az 3 farklı yöntem kullanılmaktadır (ELISA, Kompleman Fiksasyonu, immünofloresans). Bu yöntem farklılıkları tanısal oran farklılıklarının en önemli nedenidir. Bu durumda en iyi yaklaşım antibiyotik tedavi denemeleri gibi gözükmemektedir. Ancak bir antibiyotik, arteriosklerotik kalp hastalığı tanısından sonra klinik komplikasyonları azaltmada etkili olsa bile, bu mutlaka antibiyotik etkisine bağlı olmayabilir. Bir çok antibiyotığın doğrudan antienflamatuar etkisi de vardır ve bunlar antibiyotik etkisinden bağımsız olarak kalp hastalığı bulunan hastalara önemli boyutta yarar sağlayabilir. Ateroskleroz ile enfeksiyon etkenleri arasında rasgele bir ilişki yoksa nedensel bir ilişki bulunduğunu ayırt etmek çok güçtür. İlacın antibiyotik etkisi dışındaki bir etkisine bağlı olarak klinik yarar elde etme olasılığını azaltmak için, tercihen suçlanan organizmaya karşı etkili değişik ilaçların kullanıldığı çeşitli denemeler yapılmalıdır. Ayrıca, enfeksiyöz etkenin aterosklerotik plak oluşumuna yada destabilizasyonuna yol açabileceği mekanizmalar üzerine daha fazla temel bilimsel araştırma yapılmasına gerek vardır. Hayvan modellerine ilişkin daha başka araştırmalarda, enfeksiyöz bir etkenin aterosklerozdaki etiyolojik rolünü belirlemede yardımcı olacaktır.

“ACADEMIC” (The Azithromycin in Coronary Artery Disease-Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia) çalışmasında, anjiyografik olarak KAH bulunduğu saptanan ve en az

6 haftadır akut iskemik olay geçirmemiş, klamidya pnömoni açısından seropozitif 300 hasta değerlendirilmiştir.⁶² Bu hastalar rastgele yöntemle, azitromisin ya da plasebo kullanan gruplara ayrılmış ve üç aylık bir dönem boyunca antibiyotik tedavisi sürdürülmüştür. Koroner arter hastalarında yangı “marker”larını (CRP, IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve klamidya pnömoni enfeksiyonunun serolojik kanıtlarının azaldığı görülmüştür. Çalışmanın erken döneminde antibiyotik tedavisi alanlarda gözlenen enflamatuvar “marker”lardaki azalmanın plak stabilizasyonu üzerindeki olumlu etkisi uzun dönem (2yıl) sonuçlarında, istatistiksel olarak anlamlı kardiovasküler olay azalması şeklinde gösterilememiştir.

Günümüzde ikincil korunmada antiklamidyal tedavinin etkinliğini araştıran iki büyük çalışma yürütülmektedir. Bunlar;

“WIZARD” (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders) çalışmasında en az 6 hafta evvelen MI geçirmiş, PTCA ve CABG-O uygulanmamış, klamidya pnömoni antikor düzeyi ($>1/16$) yüksek olan 3500 koroner kalp hastasına 3 gün 600 mg/g sonrasında 600 mg/hft. 11 hafta süre ile azitromisin veya plasebo verilmesi planlanmıştır. Hastalar 3 yıl süre ile mortalite, MI, koroner revaskülarizasyon gereksinimi ve göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış yönünden inceleneceklerdir.⁶⁷

“ACES” (Azithromycin and Coronary Events Study) çalışmasında ise klamidya pnömoni antikor düzeylerine bakılmaksızın koroner kalp hastalığı olan, önceki MI veya revaskülarizasyondan en az 3 ay sonra stabil bulunan 4000 hastaya 1 yıl süre 600 mg/hft ile azitromisin verilecek ve hastalar 3,5-4,5 yıl boyunca kardiyak ölüm, MI, göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış, koroner revaskülarizasyon yönünden izlenecektir.⁹ Her iki çalışmanın sonuçları 2003 yılında alınacaktır.

Eğer “ACES” ve “WIZARD” sekonder korunma çalışmalarında azitromisin tedavisinin koroner arter hastalıklarından kaynaklanan iskemik olaylara etkisi saptanamazsa, koroner arter hastalıklarından kaynaklanan terminal olaylarda klamidya pnömoni’ nin rolü olmadığı anlaşılabilecektir.^{9,67} Eğer çalışmalardan koroner olayları azaltmada zayıf yada kayda değer bir etki saptanırsa ileri çalışmalar yapılacaktır. Ve bu çalışmalarda uzun dönem tedavi, daha yüksek dozla tedavi, daha etkili ve yeni antibiyotikler ile tedavi, antibiyotik kombinasyonları ile tedavi gündeme gelecektir.¹¹ Eğer çalışma sonuçları pozitif ve KAH olayları belirgin olarak azalırsa, ideal tedavi süresini belli etmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olacaktır. WIZARD’daki 3 aylık

tedaviye karşı ACES'te 1 yıllık tedavinin sonuçlarının karşılaştırılması bu sürenin belirlenmesinde yol gösterecektir.^{9,67}

Ayrıca yeniden planlanan çalışmalar ile antibiyotik tedavisinden yarar görebilecek koroner arter hasta subgrupları tarif edilecektir.¹¹ Klamidya pnömoni enfeksiyon "marker"ı (organizma monosit içinde, serum antibody), bazı genetik markırlar ve klinik karakteristikler tedavi için hasta seçiminde daha iyi tarif edilecek ve dikkate alınacaktır.¹¹

Gerçek primer korunma çalışmaları klamidya pnömoniye karşı etkili aşının geliştirilmesine bağlıdır. Çünkü erken klamidya pnömoninin antibiyotik tedavisi bu enfeksiyonun asemptomatik olması nedeni ile pratik değildir. Eğer klamidya pnömoni'nin arteriosklerozdaki etkisi kanıtlanırsa aşı erken çocuklukta yapılacaktır. Çünkü arteriosklerozun erken çocukluk çağlarında başladığı kabul edilir.¹¹

Kombine edilmiş primer ve sekonder koruma tedavisi başka bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tedavi şeklinde antibiyotik ve aşı arteriosklerozun her hangi bir basamağında, her hangi bir yaşta verilecektir.¹¹

Çalışmamızda kısa dönem antibiyotik tedavisinin akut koroner sendromlara verilmesi ve sonlanım noktası olarak endotel disfonksiyonu, QTd, kan fibrinojen seviyesindeki değişimin alınmasının sebebi; Kronik klamidya enfeksiyonunu biyolojisinden kaynaklanan veriler antibakterial amaçla uzun dönem antibiyoterapinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Klamidya pnömoni'nin replike olmayan formu elementer body olarak adlandırılır ve bu antibiyoterapiye dirençlidir. Elementer body haftalarca vücutta kalabilir ve yeni hücrel enfeksiyonlara sebep olur. Kısa dönem antibiyotik tedavisi atheroma plağındaki replike olan mikroorganizmayı öldürür ve plaktaki lokal enflamasyonu geçici olarak azaltabilir. Fakat organizmayı plaktan elimine etmez. Ama antibiyotiklerin antienlamatuvar ve enflamasyon "marker"ları üzerindeki azaltıcı etkinliği gösterildiğinden ve bununda arteriosklerozda etkili olabileceği düşünüldüğünden, bizde çalışmamızda kısa dönem antibiyotik kullanmayı planladık. Ayrıca MI gibi klinik sonlanım noktalarını değerlendiren antibiyotik çalışmaları binlerce katılımcının gerektiği ve pahalıya mal olan çalışmalardır.¹¹ Endotel disfonksiyonu, QTd, fibrinojen seviyesindeki değişim gibi sonlanım noktalarını hedef alan pilot çalışmalar antibiyotik tedavisinin mortalite ve morbidite'yi azalttığına cevap vermemekle beraber daha az hasta grubu gerektirmekte ve daha ucuza mal olmaktadır.¹¹ Ayrıca klinik olarak yüksek risk içeren akut

koroner sendromların seçilmesi çalışma grubunun ufak ve izleme periyodunun kısa olmasına neden olmuştur.¹¹ Önceden ateroskleroz bulunan hastalarda enfeksiyöz etkenlerin akut olayları başlatmaya katılıyor olabileceği yönündeki kanıtlar ise “ROXIS” çalışmasında ortaya çıkmıştır.⁶¹ Bu hastalar akut bir iskemik olayla başvurmuşlardır. Bu ilk atak sırasında uygulanan antibiyotik tedavisi, küçük bir grup oluşturan bu hastalarda sonraki iskemik olay olasılığını azaltmıştır. Özellikle akut iskemik olayların görüldüğü hastalarda, anlamlı ölçüde erken yarar saptanması gerçeği de, akut iskemik sendromla sonuçlanan ilk plak yırtılmasını akut bir bakteriyel enfeksiyonun başlatmış olabileceği hipotezini desteklemektedir. Elbette ki bu soruya kesin bir yanıt verebilmek için daha başka araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda antibiyoterapi için klaritromisin'in seçilmesinin sebebi; Makrolidler, enfeksiyon hastalıklarının kemoterapisinde hala önemli bir rol oynayan ve uzun süredir kullanılan bir antibiyotik sınıfıdır. Hızlı olarak emilim ve doku dağılımı olmaktadır. Hücre içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Plazma konsantrasyonları hücre içinden oldukça az olmaktadır.^{60,160} Klaritromisinin azitromisine göre minimal inhibitör konsantrasyonu daha düşüktür.^{71,72} Klaritromisin; (TNF-alfa, IL-1alfa, IL-1B, IL-1), reseptör antagonisti (IL-1ra) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF), konsantrasyonuna bağlı olarak azaltır. Bu durum makrolidlerin akut-faz enflamatuar sitokinlerini düzenleyebildiğini düşündürmektedir.⁷³ Klaritromisin monosit, makrofaj ve T hücrelerinde baskılayarak sitokinlerin üretimini inhibe eder.^{45,46}

Koroner arter hastalığında uygunsuz antibiyotik kullanımının olası olumsuz etkileri çok büyük boyutta olabileceğinden, aspirin, lipid düşürücü ilaçlar beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi etkili olduğu kanıtlanmış ilaçlar ile agresif tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilir.¹¹ Çalışmalar, hekimlerin kalp hastalığı olanlarda yaşam kurtarıcı olduğu kanıtlanmış ilaçları hala rutin olarak kullanmadığını göstermiştir. Ayrıca uzun dönem antibiyotik kullanımı toplum sağlığı içinde tehlikelidir. Diğer organizmalar antibiyotiklere karşı rezistans geliştirebilir.

Biz çalışmamızda klamidya ve çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili, anti enflamatuar özelliği olan ve inflamasyon markerlarını azaltıcı etkisi deneysel olarak gösterilmiş, QT intervalini uzatabilecek etkisi olan klaritromisinini kullandık. Akut koroner sendromlu hastalara erken evrede, kısa dönem kullandık. Benzer şekilde sadece “ROXIS” çalışmasında akut evrede antibiyotik kullanılmış ve bu hastalarda sonraki iskemik olay sıklığı azalmıştır.⁶¹ Literatürde

AKS'larda erken evredeki antibiyotik tedavisinin endotel disfonksiyonu, fibrinojen, QTd üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

Bizde çalışmamızda bunları değişik bir antibiyotiği erken dönem etkilerini göstermek için incelemeyi amaçladık. Klaritromisin'in çeşitli enfeksiyonlarda (Üst solunum yolu, akciğer, deri, enfeksiyonları) gözlenen sistemik antienflamatuvar etkisi vardır. Bununla beraber plaklardaki antibakterial, antienflamatuvar etkisi sonucu akut koroner sendromda plak stabilizasyonu ve bozulmuş endotel fonksiyonunu düzeltebileceğini, koroner arter hastalığının bir "prediktör" ü olarak gösterilen, akut faz reaktantı olan ve enflamasyona yanıt olarak yükselebilen fibrinojenin klaritromisin tedavisi ile azalabileceğini, bunda iskemik olay gelişiminde ve tedaviye yanıtta klaritromisinin etkinliğini kanıtlayacağını hipotez yaptık. Ayrıca bir makrolid olan ve zaten akut iskemik olay nedeni ile elektriksel instabilite gösteren miyokardın klaritromisin tedavisine sonucu aritmiye (QTd'nu arttırarak) yatkınlığın artabileceğini hipotez yaparak değerlendirdik.

Çalışmaya, 40 olgu (21 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması $56,39 \pm 12$ yıl) alınmıştır. Olgular klaritromisin tedavisi uygulanan 20 olgu: antibiyotik grubu (12erkek,8 kadın; yaş ortalaması $58,9 \pm 11,6$ yıl) ve klaritromisin tedavisi almayan 20 olgu kontrol grubu (9 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması $53,15 \pm 8$ yıl) olarak iki gruba ayrıldı. İki gurubunda yaş, cinsiyet ve sigara içimi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından birbirine eş olduğu gösterildi. Klaritromisin dışındaki tedavi her iki grupta da standardilize edildi. (B-bloker, heparin, nitrat, ACE-inh, statin ve aspirin). Antibiyotik gurubunda klamidy pnömoni ve H. pylori serolojisine bakılmaksızın, standart tedaviye ek olarak 1000 mg/gün Klaritromisin peroral (Klacid® 500 mg tablet 2x1) tedavisi 7 gün süre ile verildi.

Klaritromisinin endotel disfonksiyonuna olan etkisi: Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik gurubunda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan dilatasyon yüzdesi anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda da dilatasyon yüzdesinde anlamlı artış gözlenmiştir. Antibiyotik ve kontrol grubundaki bu değişim birbiri ile istatistiki analize tabi tutulduğunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç her iki grupta da endotel fonksiyonunun akut dönemde düzeldiğini ama iki grup arasında endotel disfonksiyonundaki düzelmenin farklı olmadığını ortaya koymuştur. Buda klaritromisin tedavisinin bağımsız değişkenler açısından benzer olan antibiyotik ve kontrol gurubunda endotel disfonksiyonunu düzeltmediğini gösterir.

Ama antibiyotik ve kontrol grubunun kendi içinde olan düzelme, endotel disfonksiyonunu düzeltici etkileri kanıtlanmış standart tedaviden (Statın, Nitrat, B-bloker, ACE-inh) kaynaklanabilir.^{136,137,135} Bu sonuç akut iskemik olaylarda tedaviye yanıtın etkin ve non-invaziv bir göstergesi olan endotel disfonksiyonunun klaritromisinden kısa dönemde etkilenmediğini gösterir.

Klaritromisinin kan fibrinojen düzeyine etkisi: Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik grubunda akut enflamasyonun ve KAH riskinin “prediktörü” olan fibrinojen seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. Kontrol grubunda da fibrinojen seviyesinde anlamlı bir azalış gözlenmiştir. Antibiyotik ve kontrol grubundaki fibrinojen seviyelerindeki azalış birbiri ile istatistiki analize tabi tutulduğunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sigara içiminin kesilmesi, kilo kaybı, egzersiz hormon replasman tedavisi, fibrik asit deriveleri, statinler fibrinojen seviyesini düşürür. Azitrominin post MI hastalarında monosit aktivasyon “marker”larını, fibrinojeni, lökosit sayısını düşürdüğüne dahil çalışmalar vardır.¹⁶⁰ Fibrinojen akut faz reaktantıdır ve sistemik inflamasyon belirleyicisi olarak yükselir.^{12,13,14} “PROCAM” çalışmasında, 2116 erkeğin 6 yıl izlenmesiyle, ortalama plazma fibrinojen düzeylerinin, koroner olay yaşamış olan erkeklerde, bu tür olay yaşamamış olanlara göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu, koroner olay sıklığının, plazma fibrinojen distribüsyonu en yüksek ($>2,77\text{g/L}$) ¼’ lük alt grupta, plazma fibrinojen distribüsyonu en düşük ($<2,36\text{g/L}$) olan ¼’lük alt gruba göre 2,4 kez daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁵¹ Bu sonuçlara bakarak klaritromisin tedavisinin fibrinojeni azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir. Hasta gruplarındaki fibrinojendeki değişim hastaların hospitalizasyon süresince sigara içmemeleri , statin grubu ilaç kullanmalarına ve akut iskemik trombotik ve enflamatuvar klinik tablonun yatışmasına bağlanmıştır.

Klaritromisinin QTd ve QTcd’na olan etkisi: Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik grubunda repolarizasyon dispersiyonu ve aritmojenik yatkınlığın göstergesi olan QTd ve QTcd anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış saptanmamıştır. Antibiyotik ve kontrol grubundaki QTd ve QTcd’daki değişim birbiri ile istatistiki analize tabi tutulduğunda iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Buda klaritromisin tedavisi alan antibiyotik grubunda kontrol grubuna göre QTd’nun arttığını gösterir.

Makrolidler özellikle eritromisin K⁺ akımını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu etkiler bu etki early after depolarizasyonlara ve ventriküler aritmilere yol açmaktadır. eritromisinin

miyositlerdeki KI (delayed rectifier potassium current) in hızlı aktive olan bölümünü inhibe ederek QT intervalini uzattığı ve QTd'nu artırdığı gösterilmiştir.¹⁶⁶⁻¹⁷⁸ Yine bazı çalışmada eritromisin ve azitromisinin QT intervalini uzattığı ve QTd'nu arttırdığı gösterilmiştir.^{179,180}

Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Çalışmamızda QT intarvali ölçümleri el ile yapılmıştır. Bu durum, bir eksiklik gibi görünse de, el ile yapılan ölçümlerin en az otomatik ölçümler kadar değerli bulunmuştur.⁸ Miyokard iskemisi sonucunda ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesinin artmasına bağlı olarak QTd'nun arttığı bildirilmiştir.^{162,173,175} Akut koroner sendromlarda elektriksel instabilite vardır.^{176,175} Antibiyotik tedavisi için yan etki profili en az olan antibiyotik seçilmelidir. KAH' da stabilite sağlandıktan sonra aritmojenik yatkınlık için EKG takibi ile makrolid gurubu antibiyotik tedavisi verilebilir. Bizim çalışmamızda klaritromisin akut koroner sendromun tedavisinde aritmojenik yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Ama iskemi yönünden stabilize edilen hastalardaki aritmojenik etkisi gösterilmemiştir. Belki kronik dönemdeki tedavide kullanılabilir. Fakat bu çalışmalarla araştırılmalıdır. Ayrıca çalışma süresinde her iki grupta da tehlikeli aritmi olmamıştır.

Litaratürde genel olarak çalışmamıza benzer bir yayın bulunmamakla birlikte daha evvel yapılan AKS'daki antibiyotik dışı medikal tedavinin (ACE-inh, B bloker, statin, nitrat) endotel disfonksiyonu ve enflamasyonu azaltmadaki etkileri ile paralel sonuçlar alınmıştır.^{137,135,136} Fakat kısa dönem klaritromisin tedavisinin ek bir faydası gösterilememiştir. Yine klaritromisinin litaratürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi QTd, QTcd'nu arttırdığı bulunmuştur. Çalışmamız küçük bir pilot çalışma olarak yapılmıştır daha büyük çaplı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Akut koroner sendromlarda kısa süre klaritromisin tedavisinin erken evrede endotel fonksiyonları, enflamasyon “marker”ları ve QTd üzerine olan etkilerinin gösterilmesinin araştırıldığı çalışmamızdan çıkarılan sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

- 1-Antibiyotik ve kontrol grubundaki hastalar bağımsız değişkenler ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzerdir.
- 2-Kısa dönem klaritromisin tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı görülmüştür.
- 3-Her iki grupta da olan endotel disfonksiyonundaki düzelme antibiyotik tedavisi dışında ki endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkileri kanıtlanmış olan ilaçlara bağlanmıştır.
- 4-Yine kısa dönem klaritromisin tedavisinin enflamasyon ve trombojenite’yi gösteren fibrinojen seviyesini değiştirmedeği saptanmıştır.
- 5-Her iki grupta da gözlenen fibrinojen seviyesindeki azalma antibiyotik tedavisi dışında ki tedavi ile AKS’un tedavisine bağlanmıştır.
- 6- Bazal QTd değerleri iskemiden dolayı her iki grupta da artmış bulunmakla beraber, antibiyotik grubunda QTd ve QTcd’nun kontrol grubuna göre tedaviden sonra arttığı gözlenmiştir.

Şu an için, hastalarımızdaki aterosklerotik komplikasyonları önleme amacı ile rutin antibiyotik kullanımını haklı gösterecek yeterli kanıt yoktur. Genel olarak çalışmamıza benzer bir yayın bulunmamakla birlikte daha evvel yapılan AKS’lardaki antibiyotik dışı medikal tedavinin (ACE-inh, B bloker, statin)^{136,185} endotel disfonksiyonu ve enflamasyonu azaltmadaki etkileri ile paralel sonuçlar alınmıştır. Fakat kısa dönem klaritromisin tedavisinin endotel disfonksiyonunu düzeltmede, enflamatuvar “marker” (Fibrinojen)’i azaltmada ek bir faydası gösterilememiştir. Hatta QTd’nu artırarak, aritmojenik olabileceği sonucuna varılmıştır. Bildirilen ilk çalışmaların tümünde küçük çaplıdır. Şu an geniş kapsamlı antibiyotik tedavisi çalışmaları sürmektedir ve kalp hastalığı olanlarda antibiyotik tedavisinin yararlı olup olmayacağı sorusuna yanıt bunlardan gelecektir.

ÖZET

Çalışmamızda, akut koroner sendromlarda kısa süre klaritromisin tedavisinin erken evrede endotel disfonksiyonunu , kan fibrinojen düzeyi ve QTd üzerine olan etkilerinin gösterilmesini amaçladık.

Çalışmaya, 40 olgu (21 erkek, 19 kadın; yaş ortalaması $56,39 \pm 12$ yıl) alınmıştır. Olgular klaritromisin tedavisi uygulanan 20 olgu: antibiyotik grubu (12erkek,8 kadın; yaş ortalaması $58,9 \pm 11,6$ yıl) ve klaritromisin tedavisi almayan 20 olgu kontrol grubu (9 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması $53,15 \pm 8$ yıl) olarak iki gruba ayrıldı. İki gurubunda yaş, cinsiyet ve sigara içimi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından birbirine eş olduğu gösterildi. Klaritromisin dışındaki tedavi her iki grupta da standardalize edildi. (B-bloker, heparin, nitrat, ACE-inh, statin ve aspirin). Antibiyotik gurubunda klamidy pnömoni ve H. pylori serolojisine bakılmaksızın, standart tedaviye ek olarak 1000 mg/gün Klaritromisin peroral (Klacid® 500 mg tablet 2x1) tedavisi 7 gün süre ile verildi. Hasta gruplarında ilaçlara karşı yan etki gelişmedi.

İstatistiksel analiz bilgisayar ortamında SPSS programı (Versiyon 10.0) kullanılarak yapıldı. Kantitatif değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma , kalitatif değişkenler % olarak ifade edildi. Kantitatif değişkenler arasındaki fark Mann-Whitney U testi, kalitatif değişkenler arasındaki fark ki-kare testi (klasik ve Fischer'in kesin ki- kare testi) ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analiz yöntemleri kullanıldı. $P < 0,05$ değerler anlamlı kabul edildi.

Klaritromisinin endotel disfonksiyonuna olan etkisi: Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik gurubunda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan dilatasyon yüzdesi anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda da dilatasyon yüzdesinde anlamlı artış gözlenmiştir. Antibiyotik ve kontrol gurubundaki bu değişim birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç her iki grupta da endotel fonksiyonunun akut dönemde düzeldiğini ama iki grup arasında endotel disfonksiyonundaki düzelmenin farklı olmadığını ortaya koymuştur.

Klaritromisinin kan fibrinojen düzeyine etkisi: Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik gurubunda akut enflamasyonun ve KAH riskinin prediktörlerinden olan olan fibrinojen seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. Kontrol grubunda da fibrinojen seviyesinde anlamlı

bir azalış gözlenmiştir. Antibiyotik ve kontrol gurubundaki fibrinojen seviyelerindeki azalış birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Klaritromisinin QTd ve QTcd'na olan etkisi: Her iki grupta da QTd değerleri iskemiden dolayı artmış olarak elde edildi. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre antibiyotik gurubunda aritmojenik yatkınlığın göstergesi olan QTd ve QTcd anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış saptanmamıştır. Antibiyotik ve kontrol gurubundaki QTd ve QTcd'daki değişimler birbiri ile istatistiki analize tabi tutulduğunda iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bulgularımız klaritromisin tedavisi alan antibiyotik grubunda kontrol gurubuna göre QTd'nun arttığını göstermiştir.

Kısa dönem klaritromisin tedavisinin endotel disfonksiyonunu düzeltmede, enflamatuvar bir marker olan fibrinojeni azaltmada ek faydası gösterilememiştir. Hatta QTd'nun arttığı gözlenmiştir, bunun ise aritmojenik olabileceği düşünülebilir.

Bulgularımız ışığında akut koroner sendromların klasik tedavisine ek olarak değişik sürelerde değişik antibiyotiklerle yapılacak bu tip pilot çalışmalar, mortalite-morbidite çalışmalarının sonuçları alınıncaya kadar yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. NEJM 1999;340:115-126.
- 2-Hwang SJ, Ballantyne CM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 1997;96:4219-4225.
- 3-Schett G, Metzler B, Mayr M, et al. Macrophage-I γ sis mediated by autoantibodies to heat shock protein 65/60. Atherosclerosis 1997;128:27-38.
- 4-Rubanyi GM. The role of the endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardivasc Pharmacol 1993;22 (Suppl4):S1-14.
- 5-Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infection and coronary heart disease: Is there a link? Lancet 1997; 350:430-436.
- 6-Gupta S, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease: coincidence, association or causation?. BMJ 1997;314:1778-1779.
- 7-Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?. Lancet 1997;350:430-436.
- 8-Hart CA. Antibiotic resistance: an increasing problem ?. BMJ 1998;316:1255-1256.
- 9-Grayston JT, Jackson LA, Kennedy WJ, et al. Secondary prevention trials for coronary artery disease with antibiotic treatment for chlamydia pneumoniae: design issues. Am Heart J 1999;138:545.
- 10-Amir K, Peter L. Molecular mediators of arterial inflammation: a role of microbial products ?. Am Heart J 1999;138:S450-S542.
- 11-J Thomas Grayson. Design of future intervention studies for Chlamydia pneumoniae in artherosclerosis. Am Heart J 1999;138:S556-S557.
- 12-Kockx M, Poulain P, et al: Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. Blood 1999;93:2991-2998.
- 13-Staels B, Koenig W, Habbib A, et al: Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR alpha but not by PPAR gamma activators. Nature 1998;393:790-793.
- 14-Hulleys S, GradyD, Bush T, et al: Randomized trial of Estrogen and progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-613.

- 15-Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Study. *Lancet* 1993;342:1076-1081.
- 16-Scarabin PY, Aillaud MF, et al: Association of fibrinogen, factor VII, PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Thromb Haemost* 1998;80:749-756.
- 17-Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al: Fibrinogen plasma levels in apparently healthy general population-relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998;80:805-810.
- 18-Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-505.
- 19-Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Homeostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
- 20-Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 258:1183-1186-1187.
- 21-McGill HC Jr. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-3024.
- 22-Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA* 1953;152:1090-1093.
- 23-Stray HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries in children and young adults *Arteriosclerosis* 1989;99 (suppl) I-19-32.
- 24-Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:357-358.
- 25-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;8:488-500.
- 26-McLenachan JM, Vita J, Fish RD, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990;82:1169-1173.
- 27-Fuchgott R, Zawadzki D. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288-373.
- 28-Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986;315:1046-1051.

- 29-Nabel EL, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-356.
- 30-Darbar D, Luck J, Davidson N, et al. Sensivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *BMJ* 1996;312:874-878.
- 31-Higham PD, Camphell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-510.
- 32-Lipman BS, Massie E, Kleiger RE. *Clinical Scalar Electrocardiography*. 6 th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers;1972:210-215.
- 33-Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al: Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99:1965-1971.
- 34-Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns and opportunities. *NEJM* 1997;337:1360-1369
- 35-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
- 36-Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997;272:22975-22978.
- 37-Castell JV, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult hepatocytes. *FEBS lett* 1989;242:237-239.
- 38-Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease*. Vol 1. Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers, 1996;441-460.
- 39-Smith EB, Knee GA, Grant A, et al. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Atherosclerosis* 1990;10:263-275.
- 40-Torzewski J, Torzewski M, Browyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteroscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386-1392.
- 41-Ryden L, Hamsten A. The way ahead in the management of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:63E-67E.
- 42-Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;9:657-671.

- 43-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1996; 336:973-979.
- 44-Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al: Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 32:35-41.
- 45-Takashi ICHIYAMA et al: Claritromycin inhibits NF-KB Activation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and Pulmonary Epithelial Cells.: Antimicrob and Chemother 2001;45(1): 44-47.
- 46-Konno S, Adachi M, Asano K et al: Inhibition of human T-lymphocyte activation by macrolide antibiotics. Life Sci 1992;51:1231-1236.
- 47-Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65:168-172.
- 48-Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, et al: Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. Circulation 1999; 99:1161-1164.
- 49-Moazed TC, Kuo CC, Patton DL, et al: Experimental rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection . Am J Pathol 1996;148:667-676.
- 50-Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al: Infection with C. Pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevent it in a rabbit model. Circulation 1998;97:633-636.
- 51-Fong IW, Chiu B, Viira E, et al: Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. J Clin Microbiol 1997;35:48-52.
- 52-Laitinen K, Laurila A, et al: Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. Infect Immun 1997;65:4832-4835.
- 53-Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med 1992;611:273.
- 54-Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997;96:404.
- 55-Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al: Increased incidence of Chlamydia species Within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1996;27:1555-1561.

- 56-Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624-630.
- 57-Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-985.
- 58-Grayston JT, Kuo C-C, Coulson AS, et al: Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995;95:3397-3400.
- 59-Maija Leinonen, Pekka S. Interaction of Chlamydia pneumoniae infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S504-S506
- 60-Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al : Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-407.
- 61-Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. for the ROXIS Study Group: Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-407.
- 62-Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease-Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999;99:1540-1547.
- 63-Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, et al: Chlamydia species infect human vascular endothelial cell and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997;45:168.
- 64-Kalayoğlu MV, Byrne GI, et al: Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Disease* 1998;177:725.
- 65-Arienna S, Surcel HM, Alakarppa H, et al. Chlamydia pneumoniae from a carotid endarterectomy specimen. *J Infect Disease* 1997;176:292.
- 66-Cook PJ, Honeybourne D, et al. Chlamydia pneumoniae and acute arterial thrombotic disease (letter). *Circulation* 1995;92:3148.
- 67-Dunne M, Wizard and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics. *Am Heart J* 1999;138:542.
- 68-Patel P, Mendall MA, et al. Association of Helicobacter Pylori and C. Pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-714.

- 69-Danesh J, Wong Y, Ward M, et al: Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *C. Pneumoniae* or cytomegalovirus:population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245-247.
- 70-Danesh J, Appleby P. Persistent infection and vascular disease: a systematic review. *Expert Opin Invest Drugs* 1998;7:691-713.
- 71-Hammerschlag MR, Qumei KK, Robin PM. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, L-ofloxacin and other antibiotics against *C. Pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1573.
- 72-Bahal N, Nahata M. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, dirithromycin and roxithromycin. *Ann Pharmacoter* 1992;26:45.
- 73-Martin D, Bursill J, Qui MR, et al. Alternative hypothesis of efficacy of macrolides in acute coronary syndromes. *Lancet* 1998;351:1858-1859.
- 74-Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides,thromboxane A₂, *Pharmacol Rev* 1979;30:293-331.
- 75-Furchgott R.F,Zawadski JV.The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine *Nature* 1980;288:373-376.
- 76-Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983;306:174-6.
- 77-Martin W,Villani GM,Jothianandan D,Furchgott RF.Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta.*J.Pharmacol Exp Ther* 1985;232:708-716.
- 78-Vanhoutte PM. Rubanyi GM.Miller VM.Housten DS.Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann Rev.Physiol* 1986;48:307-320.
- 79-Rubanyi GM.Vanhoutte PM. Oxygen-derived free radicals endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle.*Am J.Physion* 1986;250:H815-21.
- 80-Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite. The basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovie retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In:Vanhoutte PM.ed.*Mechanisms of vasodilatation*.New York:Raven Press,1988:401-414.

- 81-Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. In: Vanhoutte PM, ed. *Mechanisms of vasodilatation*. New York: Raven Press, 1988:427-435.
- 82-Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666.
- 83-Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
- 84-Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Nature of endothelium-derived relaxing factor are there two relaxing mediators? *Circ Res* 1987;61:1161-1167.
- 85-Suzuki H, Chen G. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) an endogenous potassium-channel activator. *TIPS* 1990;5:212-215.
- 86-Caldwell PRB, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL. Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization. *Science* 1976;191:1050-1051.
- 87-Yanagisawa M, Kurhara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:441-445.
- 88-Dzau VJ. Vascular wall renin-angiotensin pathway in control of the circulation. *Am J Med* 1984;77:31-36.
- 89-DeNucci GF, Thomas FD, Orleans-Juste P, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;85:9797-800.
- 90-Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990;348:732-735.
- 91-Boulanger C, Luscher TF. Endothelin is released from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587-590.
- 92-Rubanyi GM, Parker-Botelho ILH. Smooth muscle cells contain a factor responsible for decreasing big endothelin and endothelin 1 produced by cultured endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(suppl 7):S71-S75.
- 93-Ofosu FA, Modi GJ, Smith LM, Cerskus AL, Hirsh J, Blajchman MA. Heparan sulfate and dermatan sulfate inhibit the generation of thrombin activity in plasma by complementary pathways. *Blood* 1986;102:1971-1978.

- 94-Stern D, Brett J, Harris K, Nawroth P. Participation of endothelial cells in the protein C-protein S anticoagulation pathway: the synthesis and release of protein S. *J Cell Biochem* 1986;102:1971-1978.
- 95-Loskutoff DJ, Enginton TS. Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:3903-3907.
- 96-Loskutoff DJ, Enginton TS. An inhibitor of plasminogen activator in rabbit endothelial cells. *J Biol Chem* 1982;256:4142-4145.
- 97-Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-1058.
- 98-Rubanyi GM. Endothelium platelets and coronary vasospasm. *Coronary Artery Dis* 1990;1:645-653.
- 99-Radomski WM, Palmer RJM, Mocada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br. J. Pharmacol* 1987;92:93-63.
- 100-Rubany GM. Vascular Effect of oxygen-derived free radicals. *Free Radic Biol Med* 1984;4:107-120.
- 101-Müller B, Schmidtke M, With W. Adherence of leukocytes to electrically damaged venules in vivo Effect of iloprost PGE indomethacin forskolin BW.755 C sulotroban, hitudin and thrombocytopenia Eicosanoids. 1988-1-17.
- 102-Holtz F, Forstermann U, Pohl U, Geisler M, Bassenge E. Flow-dependent endothelium-mediated dilation of cyclooxygenase inhibition. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:1161-1169.
- 103-Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol* 1986;250 H1145-1149.
- 104-Rubanyi GM, Freay AD, Jones A, Breemen C. Elevated transmural pressure inhibits the release of EDRF by mechanism(s) similar to high K^+ and barium. In: Mulvany MJ. ed. *Resistance arteries structure and function* New York Elsevier. 1991-226-232.
- 105-Harder DR. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. *Circ. Res.* 1987;60:102-107.
- 106-Rubanyi GM. Endothelium-dependent pressure-induced contraction of isolated canine carotid arteries. *Am. J. Physiol* 1988;255 H783-788.
- 107-Harder Dr, Sanchez-Ferrer C, Kauser K, Stekiel WJ, Rubanyo GM. Pressure release a transferable endothelial contractile factor in cat cerebral arteries. *Circ. Res.* 1989;65:193-198.

- 108-Thilo Körner DGS, Heinrich D, Lasch HG. Endothelial cell control functioning blood coagulation in Thilo-Körner DGS Freshey RI.eds. The endothelial cell-a pluripotent control cell of the vessel wall. Basel:Karger,1982;29-54.
- 109-Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin I acts on cultured human vascular endothelium to increase the leukocyte cell lines J. Clin invest 1985-76-2003-2011.
- 110-Collins T, Lapierre LA, Fiers W, Strominger JL, Pober Js. Recombinant human tumor necrosis factor increases m-RNA levels and surface expression of HLA A-B antigens in vascular endothelial cells and dermal fibroblasts in vitro Proc Natl Acad Sci USA 1986-83-446-450.
- 111-Lüscher Tf. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factor a new concept in Hypertension? Am. J. Hypertens 1990-3-317.
- 112-Luscher TF, Raji I, Vanhoutte Pm. Effect of hypertension and its reversal on endothelium – dependent relaxations in the aorta of the rat J. Hypertens 1987-5- (suppl 5)-153-155.
- 113-Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium- derived contracting factors Hypertension 1991-19-117.
- 114-Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo blunted response in essential hypertension Circulation 1990-81-1762-1767.
- 115-Linder L, Kiojski J, Bühler FR, Lüscher Tf. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo Blunted response in essential hypertension circulation 1990-81-1762-1767.
- 116- Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypotensive rat arteries Hypertension 1983-5-881-886.
- 117-Mayne R. Collagenous proteins of blood vessels Arteriosclerosis 1986-6-585-593.
- 118- Scott J. Lipoprotein (a) Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? Nature 1989-341-22-23.
- 119- Clozel Martine, et al. ACE inhibition and the vascular intima in hypertension J. Cardiovasc Pharmacol Vol:22 Suppl 4-1993.
- 120- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update N Engl J. Med 1986-314-488-500.

- 121- Sluiter Wim, et al. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium Their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanism underlying their expression J. Cardiovasc. Pharmacol vol 22-suppl 4 1993.
- 122-Shimokava H, Vanhoutte PM. Hypercholesterolemia causes generalized impairment of endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets in porcine arteries J.Am. Coll Cardiol 1989;13-1402-1408.
- 123-Steinberg D, Parthasarathy S, Carev TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. Arteriosclerosis 1990;10:670.
- 124-Loscalzo J. Lipoprotein (a) A. unique risk factor for atherothrombotic disease Arteriosclerosis 1990-10-672-679.
- 125-Munro JM, Coppen R. The pathogenesis of atherosclerosis atherogenesis and inflammation Lab Invest 1998-58-249-61.
- 126-Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ. II Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation part I. N Engl J. Med 1988-319-689-698.
- 127-McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty-pathophysiology and prevention 1988-318-1734-1737.
- 128-Diodati G, Jean et al. Platelet activation in stable coronary artery disease Am. J. Cardiol 1994;73/8B-IIB.
- 129-Rubanyi GM. Reversal of hypercholesterolemia-induced dysfunction by L-arginine Circulation 1991-83-1118-1120.
- 130-Berkenboom G, Depierreux M, Fontaine J. The influence atherosclerosis on the mechanical responses of human isolated coronary arteries to substances P, isoprenaline and noradrenaline Br. J. Pharmacol 1987-92-113-126.
- 131-Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. The coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990-81-491-497.
- 132- Cantor EH, Ho EH, Botelho LHP, Lumma WC, Rubanyi GM. Effect of nitric oxide SIN-1 Adenosine and Hoprost on human polymorphonuclear leukocytes In Rubanyi GM, Vanhoutte PM. eds. Endothelium derived relaxing factors.

- 133-Garg UC, Hassid A. Nitric oxide- generating vasodilators and bromo cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis an proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin Invest* 1989;83:1774-1777.
- 134- Barrest ML, Willa AL, Vane JR. Inhibition of platelet-derived mitogen release by nitric oxide (EDRF) *Agents Actions* 1989;27:488-491.
- 135-Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):60-66.
- 136-Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with Quinapril improves endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258.
- 137-Rosati E, Aracri N, Bottone A, CauC, Scotti E. Statine and endothelium dysfunction in diabetes. *Minerva Cardioangiol*. 2002;50(1):63-68.
- 138-David SC, Keld ES, Vanda MG, David JS, Owen IM, Ian DS, June KL, John ED. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
- 139-Rubanyi GM, Romero C, Vanhouette PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:1115-1119.
- 140-Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986;8:37-44.
- 141-Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258:H1004-1011.
- 142-Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, et al. Diet, lipoproteins and the progression of atherosclerosis: the Leiden Intervention trial. *N Engl J Med* 1985;312:805-811.
- 143-Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
- 144-Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511-1514.
- 145-Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescent: current issues in pediatric and adolescent endocrinology. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1489-253.

- 146-Esper RJ, Vilorio J, Cacharron JL, Machado R, Ingino Cae, et al. Impaired endothelial dysfunction in patients with rapidly stabilized unstable angina:assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. Clin Cardiol 1999;22(11):699-703.
- 147-Noll G, Luscher TF. Endothelium in acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998;19 Suppl C:C30-38.
- 148-Luscher TF, Wenzel RR. Mechanisms of acute coronary syndromes.Schweiz Rundsch Med Prax 1995;7;84(6):155-164.
- 149-Fichtlscherer S, Zeiher AM. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. Ann Med. 2000;32(8):515-518. Review. 150-Davie EW, Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. Tromb Haemost 1995; 74:1-6.
- 151-Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Result from the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb 14:54-59,1994.
- 152-Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in elderly. Result from The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:1269-1279,1995.
- 153-DaneshJ, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998;279:1477-1482.
- 154-Woodward M, LoweGD, et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women: The Scottish Heart Health Study. Eur Heart J 1996;17:1814-1820.
- 155-Humphries SE. Genetic regulation of fibrinogen. Eur Heart J 16(Suppl A):16-19; discussion 1995;19-20.
- 156-Tybjaerg-Hansen A, Agerholm-Larsen B, Humphries SE, et al. A common mutation in the beta-fibrinogen promotor is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease: A study of 9127 individuals based on Copenhagen City Heart Study. J Clin Invest 1997;99:3034-3039.
- 157-Iso H, Folsom AR, Sato S, et al. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. Arterioscler Thromb 1993;13:783-792.

- 158-Yarnel JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwall collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-845.
- 159-Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, et al Türk erişkinlerde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2000;28:115-120.
- 160-Gupta s, Leatham EW, Carrington D, et al. The effect of azithromycin in post myocardial patients with elevated C pneumoniae antibody titers. *J Am Coll Cardiol* 1997;755:209.
- 161-Lepeschkin E, Modern Electrocardiography. Vol 1: The P-Q-R-S-T-U Complex. Baltimore: Williams & Wilkins; 1951.
- 162-Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997; 349:306.
- 163-Marriott HJL. Practical Electrocardiography, 8 th ed. Baltimore: Willams& Wilkins:1988.
- 164-Statters DJ, Malik M, Ward DE, et al. QT dispersion: Problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:672-685.
- 165-Day CP, Mc Comb JM, Campbell RWF. QT Dispersion: An indicator of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.
- 166-Fisch C. Electrocardiography and vectorcardiography. In: Braunwald E, ed. Heart Disease, 4 th ed. Philadelphia: Saunders; 1992:116-160.
- 167- Han J, Moc GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:342.
- 168-Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994;71:511.
- 169-Barr CS, Nass A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-329.
- 170-Fu GS, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 1997;18:281-289
- 171-Buja G, Miorelli M, et al. Comparison of QT dispersion in hypertrophied cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-976.

- 172-Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol* 2001; 96 (6): 517-27.
- 173-Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, Kruger D, Schmucker G, Mitusch R, Poltrazt J. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:564.
- 174-Hohnloser SH, et al. Effect of coronary ischemia on QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42(5):351-358.
- 175-Puddu M, Klingenhoben T, Franz MR, Hahnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction; results of a prospective long term follow-up study. *Circulation* 1998;95:2543-2550.
- 176-Hohnloser SH. Effect of coronary ischemia on QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 45(5):351-358.
- 177-Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:904.
- 178-Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and Torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1936-1948.
- 179-Samarendra P, Kumari S, Navarro V. QT prolongation associated with Azithromycin/Amiodarone combination. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(10):1572-1574.
- 180-Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995; 15 (6):687-692.
- 181-Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353.
- 182-Kua CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristic and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356-1357.
- 183-Surawicz B. Dispersion of refractoriness in ventricular arrhythmias. In Zipes DP, Jolipe (eds): *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. WB Saunders, Philadelphia 1990; chapter 41:377-383.
- 184-Ming Z, Aronson R, Nordin C. Mechanism of current induced early after depolarization in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1994;267:411-419.

- 185-Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:H822-827.
- 186-Schmidt HHW, Pollock JS, Nakane M, Gorsky LD, Forstermann U, Murad F. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclaseactivating-factor synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:365-369.
- 187-Olesen Sp, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K^+ current in vascular endothelial cells *Nature* 1988;331:168-170.
- 188- DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ R* 1986;58:783-789.
- 189-Yarnell JW, Baker IA. Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
- 190-John Swales, David de Bono. Cardiovascular Risk Factors. Gower Medical Publishing, London, New York, 1993;chapter 3:42-47.