



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANDROGENETİK ALOPESİ İLE KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE KORONER
KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kazım AYKENT
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim SARI**

AĞUSTOS 2011

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANDROGENETİK ALOPESİ İLE KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE KORONER
KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kazım AYKENT
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim SARI

AĞUSTOS 2011

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, azmi, deneyimi, meslek sevgisi ve sosyal yönleriyle örnek olan, eğitimimde büyük emeği geçen saygıdeğer hocam Prof.Dr. Mehmet AKSOY'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için araştırmanın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında danışmanlık yapan, deneyimleriyle bana yön veren ve desteklerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç.Dr. İbrahim Sarı'ya, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitime katkıları aktaran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU, Doç.Dr. H. Orhan ÖZER, Doç.Dr. Murat SUCU, Doç.Dr. Murat YÜCE ve Yrd.Doç.Dr. Süleyman ERCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum dahilinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere beni getiren saygıdeğer anne, baba, kardeşlerime; teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Kazım AYKENT
Gaziantep-2011

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. RESİM LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Arter Duvarının Anatomisi.....	4
2.1.2. Arter Duvarının Hücreleri.....	5
2.1.2.1. Endotelyum Hücreleri.....	5
2.1.2.2. Düz Kas Hücreleri.....	6
2.1.2.3. Makrofaj.....	6
2.1.2.4. Trombosit.....	6
2.1.2.5. Adiposit.....	7
2.2. Aterosklerozun Patogenezi.....	7
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu.....	8
2.2.2. LDL Oksidasyonu.....	10
2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu.....	11
2.2.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	11
2.2.5. Fibröz Kılıf Oluşumu.....	11
2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri.....	12
2.3.1. Modifiye Edilemeyen Faktörler.....	12
2.3.2. Modifiye Edilebilen Faktörler.....	12
2.3.2.1. Dislipidemi.....	12
2.3.2.2. Sigara.....	13
2.3.2.3. Hipertansiyon.....	14

2.3.2.4. Diyabet.....	14
2.3.2.5. Sedanter Yaşam.....	15
2.3.2.6. Obezite.....	16
2.3.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörler.....	16
2.3.3.1. Homosistein.....	16
2.3.3.2. İnflamatuvar Belirteçler.....	17
2.3.3.3. Lipoprotein(a).....	17
2.3.3.4. Enfeksiyon ajanları.....	18
2.4. Androjenetik Alopesi.....	18
2.4.1. Tanım.....	18
2.4.2. Sınıflama.....	18
2.4.3. Etyoloji ve Patogenez.....	19
2.4.4. Androjenetik Alopesi ve Koroner Arter Hastalığı.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21
3.2. Anjiyografik İnceleme.....	21
3.2.1. Ciddiyet (Gensini) Skorlaması.....	21
3.2.2. Koroner Kollateral Gelişiminin Değerlendirilmesi.....	22
3.2.3. Androjenetik Alopesi Varlığı ve Derecesinin Değerlendirilmesi.....	22
3.3. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31

III. ÖZET

ANDROGENETİK ALOPESİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Kazım AYKENT

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim SARI
Ağustos 2011, 38 sayfa

Amaç: Erkek tipi kellik ile ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir ancak bu ilişki anjiyografik olarak koroner arter hastalığı varlığı ve şiddetini değerlendirerek incelenmemiştir. Çalışmamızda erkek tipi kellik ile anjiyografik koroner arter hastalığı ciddiyeti ve koroner kollateral gelişimi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Metodlar: Üçyüzdoksan erkek hastanın koroner anjiyografileri, koroner arter hastalığı risk faktörleri, lipid parametreleri, kellik varlığı ve derecesi gibi parametreleri prospektif olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı ciddiyeti Gensini, koroner kollateral gelişimi ise Rentrop skoru ile değerlendirildi.

Bulgular: Yüksek Gensini skoru olan grupta erkek tipi kellik görünme oranı daha fazla olmasına rağmen bu grupta aynı zamanda yaş ortalaması da daha yüksekti. Yaş ayarlı analiz yaptığımızda alopesinin koroner arter hastalığı ciddiyetini belirlemede bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulduk. Kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında ise alopesi varlığı ve ciddiyeti arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda erkek tipi kelliğin varlığı, başlama yaşı ve şiddeti ile koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyetinin önemli göstergeleri olan Gensini ve Rentrop skorları arasında ilişki bulunamamıştır. Mevcut yayınların çoğunun böyle bir ilişkinin varlığından bahsettiğini düşündüğümüzde bu konunun daha geniş çalışmalarda tüm boyutları ile ele alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Erkek tipi kellik, koroner arter hastalığı, gensini, rentrop

IV. ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE ANDROGENETIC ALOPECIA AND DEGREE OF THE CORONARY ARTERY DISEASE AND DEVELOPMENT CORONARY ARTERY COLLATERAL

Dr. Kazım AYKENT

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc.Prof. Dr. İbrahim SARI

August 2011, 38 pages

Aim: Although several epidemiological studies have shown an association between male pattern baldness and atherosclerosis, it has never been studied by investigating angiographic presence and severity of coronary artery disease. We aimed to investigate whether there is an association between male pattern baldness and angiographic coronary artery disease severity and collateral development.

Methods: Angiographies, coronary artery disease risk factors, lipid parameters, and presence and severity of baldness of 390 male patients were prospectively evaluated. Severity of coronary artery disease was evaluated with Gensini, and collateral development with Rentrop scores.

Results: Although subjects with higher Gensini score had more frequent baldness, they were older than the group with lower Gensini score. After age adjusted analysis, male pattern baldness was not an independent predictor of coronary artery disease severity. There were no difference in terms of presence and severity of baldness in subjects with and without adequate collateral development.

Conclusion: There was not any relation between presence, severity and age of occurrence of baldness and Gensini and Rentrop scores which are important markers of presence and severity of coronary artery disease. This topic needs to be clarified with prospective large scale studies.

Keywords: Male pattern baldness, coronary artery disease, gensini, rentrop

V. KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
AGA	: Androjenik Alopesi
AMI	: Akut Myokard İnfarktüsü
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
HL	: Hiperlipidemi
TK	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserid
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Ox-LDL	: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
CDK	: Cyclin-dependent kinase
DHT	: Dihidro-Testesteron
SHBG	: Serum Hormon Bağlayıcı Globulin
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
ET-1	: Endotelin-1
CRP	: C-Reaktif Protein
Hs-CRP	: High sensitive C-Reaktif Protein
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
HSV	: Herpes simplex Virüs
CMV	: Sitomegalovirüs

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin Gensini skorlamasına göre karşılaştırılması.....	24
Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin Rentrop skorlamasına göre karşılaştırılması.....	25

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Erkek tipi kelliğin derecelendirilmesi.....	22
---	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), efor anginasından, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (1). Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir.

Dislipidemi KAH öngören düzeltilebilen önemli bir faktördür. Total kolesterol (TK) veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyesiyle KAH atak riski arasında güçlü, bağımsız, sürekli ve yüksek bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkekler ile tüm yaş gruplarında açıkça gösterilmiştir.

Androjenik alopesi (AGA), saç dökülmesinin en yaygın sebebidir ve 40-50 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık %40-50 sini etkiler ve bu durum androjenik dihidrotestesteron oluşumu için genetik yatkınlığı içermekle birlikte patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tipik olarak hastaların saçlarında zayıflama ve uzama azlığı ile karakterizedir.

AGA ve erken gelişen ateroskleroz arasında pozitif bir ilişki olduğu bazı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da erken gelişen kellikten ziyade verteks tipi kellik varlığı ateroskleroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Yine bazı çalışmalarda kellik varlığı ve tipinden ziyade hızlı ilerlemesi ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuş. Ancak literatürde zıt görüşlü araştırmalarda bulunmaktadır. Şimdiye kadar erkek tipi kellik ile anjiyografik koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi ve yine koroner kollateral gelişimini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada bu tartışmalı konuya az da olsa ışık tutabilmek için androjenik alopesi ile koroner arter hastalığı ciddiyesi ve koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi olup olmadığını araştırmak hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen "arteriyoskleroz"dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve müsküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mnckeberg'in mediyal kalsifik sklerozudur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur ve bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılır (2).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıkların mortalitesi hala yüksektir (3). Birçok lke ve ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda en başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir (4). Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır ve aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedendir.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir (5). Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde fokal olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bu fokal olma özelliği ateroskleroz gelişimi açısından HL, HT, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arter sisteminin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum ateroskleroz gelişiminde, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle birlikte rol aldığını göstermektedir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifürkasyon noktaları ile

arterlerin proksimal bölümlerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir (6).

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu bilinmektedir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir (7). Ateroskleroza genetik yatkınlık bilinmekle beraber aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir. Bu nedenden dolayı aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçlarının önlenmesi mümkündür.

Ateroskleroz; arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel fonksiyon bozukluğu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olmaktadır (8).

2.1.1. Arter Duvarının Anatomisi

Normal arterin çok basit bir anatomisi vardır. Üç tabakadan oluşur; Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima kalın kas tabakası olan tunika media ve çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisyadır.

Tunika İntima; Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. İntima tabakası, media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. İntima tabakasını oluşturan temel yapılar, arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir (9).

Tunika Media; Arter duvarının en geniş tabakası olan media tabakası, vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücreleri, arterin hücre kütlelerinin büyük kısmını oluşturur. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

Tunika Adventisya; Arter duvarının en dış kısmını oluşturan adventisya tabakası bağ dokusu yapısındadır. iç kısmı fibröz olup, kollagen ve elastinden oluşmaktadır. Media tabakasından uzaklaştıkça, bunların yerini gevşek bağ dokusu almaktadır.

Adventisya tabakası, bunların yanında fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını da içermektedir.

İntima kalınlığında artışa bağlı yastıklar ve arteryel dezorganizasyon, arteryel ağacın dallanma noktalarında bulunur. Burada, endotel tabakasında permeabilite artmıştır ve proliferasyon hızı daha yüksektir. İntima kalınlaşmıştır, medianın lameller organizasyonu bozulmuştur ve düz kas hücreleri daha yüksek hızla prolifer olmaktadır. Aterosklerotik lezyonların anatomik dağılımının, intimai yastıkların anatomik dağılımı ile aynı olması dikkat çekicidir. Yastıkların lezyon oluşumu için substrat oluşturup oluşturmadığı veya yastık oluşumunu uyaran aynı faktörlerin (hemodinamik zorlanma) ateroskleroza da uyarıp uyarmadığı bilinmemektedir (10).

2.1.2. Arter Duvarının Hücreleri

2.1.2.1. Endotelyum Hücreleri

Vasküler endotelyum insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, arter duvarı ile kan elamanları arasında bariyer oluşturmak ve damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş tek sıra dizilmiş epitelyal hücrelerden oluşan tabakadır (11). Endotelyum hücresi, bariyer oluşturmak ve kan-arter permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, ince uzun bir epitel hücresidir.

Endotelyumun üç önemli fonksiyonu vardır. Kan-doku permeabilitesini sağlamak, damar tonusunu kontrol etmek ve hemostaz ve enflamasyona göre damar yüzeyinin özelliklerini düzenlemek.

Damar tonusu, arterin düz kas hücrelerinin kontraksiyon derecesi ile belirlenir. Ancak, endotelyum, düz kas hücre kontraktilesini, parakrin vazoaktif mediyatörler salgılayarak kontrol eder. Bu mediyatörlerin en iyi şekilde tanımlanmış olanı, NO sentaz (bir endotelyal enzim) tarafından L-argininden oluşturulan inorganik bir gaz olan nitrik oksittir (NO) . Bu üretim, yapısal olarak gerçekleşir, ama endotelyum hücresi içinde intraselüler kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman, asetilkolin, bradikinin ve bazı diğer dolaşan mediyatörlerin etkisi sonucunda artar. Nitrik oksit, endotelyal plazma membranından difüze olur, ekstraselüler aralıktan geçer ve düz kas hücresi içinde enzimatik bir kaskadı aktive eder. Bu durum, düz kasın gevşemesine ve damar tonusunun azalmasına yol açar (12).

2.1.2.2. Düz Kas Hücreleri

Düz kas hücresi, arterlerde en fazla bulunan hücre tipidir (tüm hücrelerin %95'inden fazlasını oluşturur). Düz kas hücreleri, miyozin ve aktin filamanları içerir, ama kalp ve iskelet kasının çizgili kas hücrelerine göre, kontraktiliteleri daha az gelişmiştir. Vasküler düz kas hücresi özellikle primitiftir ve tonusunu değiştirebilme kapasitesini, damar duvarının geniş ekstraselüler matriksinin üreticisi olarak, fibroblasta benzer rol oynayabilmesi ile birleştirir.

Erişkin arterinde, hemen hemen tüm düz kas hücreleri, medial tabakada bulunur. Bunlar birbirlerine sıkı ve boşluklu bileşkeler içeren, bileşke kompleksleri ile bağlıdır. Bu durum, düz kas tabakasının sadece gerilim kuvvetini artırmaz, aynı zamanda arteryel düz kas boyunca, hücreler arasında sinyal moleküllerinin hızlı transferini de sağlar.

Düz kas hücreleri, endotelyum hücreler gibi, normalde bölünmeyen pasif hücrelerdir. Ancak, damar hasarı, medial düz kas hücrelerinin bölündüğü, intimaya göç ettiği ve sonra intimal kalınlaşma oluşturmak üzere tekrar tekrar bölündüğü proliferatif bir yanıtı ortaya çıkarır. Anjiyoplasti ve damar cerrahisi sonrasında gözlenen restenoza benzeyen bu süreç, büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir (13).

2.1.2.3. Makrofajlar

Normal arterde hücre popülasyonunun küçük ama önemli bir kısmını oluşturur. Kan monositlerinden kaynaklanırlar, lökosit adhezyon molekülleri ile etkileşime girerek, endotelyuma girerler (muhtemelen hem luminal endotel tabakasına, hem de vasa vazorum endotel tabakasına) ve intima ve adventisyada yerleşirler. Makrofajlar salgıladıkları mediyatörler ile düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu uyarırlar. Makrofajlar, aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler olup, düz kas hücreleri ile beraber köpük hücrelerini de oluştururlar (5).

2.1.2.4. Trombositler

Trombositler, komplike aterosklerotik plaktaki en önemli hücreler olup, içerdikleri granüllerde çeşitli sitokin ve vazoaktif maddeler tasırlar. Hassas aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla aktive olan trombositler, salgıladıkları sitokinler ile fissüre ya da rüptüre olarak komplike olan aterosklerotik bölgede

toplanarak trombüs oluşumuna neden olurlar ve böylelikle akut koroner sendromlara yol açarlar (5).

2.1.2.5. Adipositler

Adventisyada sık bulunurlar ve arteri çevreleyen gevşek bağ dokusundaki majör hücre tipidir. Lokal fibroblastlardan kaynaklanırlar ve bunların sayı ve büyüklükleri, beslenme durumuna bağlıdır.

2.2. Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (1). Arteryel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden de gelse, dışından da gelse, bu reaksiyon aynıdır. Arteryel tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir, ama daha uygun mekanik özellikler buna neden olabilir (2).

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi için, "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (14). Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (15). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (2).

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum,

media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intima'ya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak, son dönemden önce bile, medyada remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur (2).

Ateroskleroz, arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear stresidir. Aterosklerotik plaklar, arteriyel sistem içinde tesadüfi olarak gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer bir risk faktörü, homosisteinemidir, çünkü homosisteinin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir (2).

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'den fazla lümen daralması). Bu durumda bile, koroner arterlerde oluştuğunda, plağın yavaş oluşumu, küçük kollateral damarların oluşması için yeterli zaman sağlamış olur.

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotelyum insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve tek tabaka özelleşmiş hücrelerden oluşur. Mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaktif maddeleri salıverme becerisi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antitrombolitik ve antienflamatuar süreçler yer almaktadır (16).

Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T-hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir. İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. İmmünglobulin üst ailesi üyeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir (17). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogenezle çok az ilgisi vardır. E-selektin tercihen polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Nadiren erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (18). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelyal aralığa göçünü kolaylaştırır. Normal endotelyal hücreler, bu molekülleri taşımazlar ama anormal arteriyel shear stresi, okside olmuş subendotelyal lipid ve diyabetik hastalarda arter duvarında ileri glikolizasyon ürünleri, bunların ortaya çıkmasını uyarabilir. Aterosklerozun gelişmesinde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. VCAM-1 ve ICAM-1 endotel disfonksiyonunu belirlemede kullanılan kan parametrelerinden biridir (19).

Damarlar normal şartlarda büyük ölçüde endotelyal nitrik oksit sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. NO, endotelde L-arjinin'den NO sentaz ile üretilir (20). Endotel kaynaklı NO bilinen en potent vazodilatördür (21). NO, vazorelaksasyona neden olur, konstriktif faktörlerin (ET-1 gibi) salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, platelet agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (22). Bu vazoaaktif, antibüyüme, antiinflamatuvar, antitrombotik etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (21). NO aktivitesindeki azalma media tabakasında kalınlaşmaya ve/veya myointimal hiperplaziye neden olur, vasküler lezyonların gelişimi hızlanır ve bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (21). Endotel disfonksiyonun da rol alan bir diğer faktör ET-1'dir. ET-1, endotelin polipeptit ailesine ait olan ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen potent bir vazokonstriktör polipeptittir (23).

Sağlıklı bireylerde endotel uyarısının baskın etkisi vazodilatasyondur. Ancak hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır (24). Endotel disfonksiyonunun karakteristik özelliği antiaterosklerotik molekül olan NO'nun biyoaktivitesindeki azalmadır (25). Endotelyal disfonksiyonda

uygunsuz vazokonstriksiyon oluşur. Endotelyal hasar genellikle yüksek shear stres ve yüksek oksidatif stresten kaynaklanır ve oksidatif stres düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonuna yol açar. Bu ürünler anormal NO sentezine ve eş zamanlı olarak vazokonstriksiyon, inflamasyon ve koagülasyonu arttıran maddelerin salıverilmesine sebep olur. İnflamatuar hücreler okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar. Bu da endotelyal hücre ölümü ve/veya disfonksiyonu, hücre dışı matriks sindirimi vasküler düz kas proliferasyonuna sebep olur. Endotelyal disfonksiyon daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir.

Endotelyal disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce olduğundan endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesi ateroskleroz için yüksek riskli hastalara daha erken tanı konmasını sağlayabilir. Endotel disfonksiyonunun şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda koroner arterler anjiyografik olarak normal olsa bile miyokard iskemisi gelişebilir (sendrom X) (26).

2.2.2. LDL'nin Oksidasyonu

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (27). Bu durum, lökosit adhezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür (28).

LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (29). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (30).

Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotelyal hücrelere Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (31).

2.2.3. Köpük Hücre Oluşumu

Makrofaj, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi, aterosklerozun prototip hücresidir. Brown ve Goldstein, makrofajların, önemli miktarda normal, yerli LDL almadığını gözlemişlerdi. Ancak, temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlarda okside LDL'i içlerine alabiliyorlardı (32). Bu hücre yüzey reseptörleri, birikmiş negatif yük içeren "makromoleküler şekiller"i tanıyorlardı; böyle şekiller, okside LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunabilirler (33). Böyle ligandlar, temizleyici reseptörlere bağlanırlar, lizozomların içine alınırlar ve parçalanırlar. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri, hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitosolik enzimler tarafından yeniden esterifiye olur ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar. Okside LDL'nin alımının devam etmesi ile makrofaj, lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşene kadar, bu lipid damlacıkları birikir. Yağlı çizgilenme, esasen sağlam endotelyumda, köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle (büyük ölçüde lipoproteinler) birlikte birikmesidir (34).

2.2.4. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması yada köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (35).

2.2.5. Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibroz bir başlıkla örtülüdür. Fibroz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Lipid

çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini belirler (35).

2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığı (KKH)'nın önlenmesi (primer koruma) ve KKH belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder korunma) için gereklidir.

2.3.1. Modifiye Edilemeyen Faktörler

Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsüdür.

Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu, iyi bilinmektedir. Bu ilişki, ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edildiği için, şaşırtıcı şekilde sağlamdır. Yaşamın erken döneminde paylaşılan ortamı veya ortak genleri ne derecede yansıttığı, tam olarak belirgin değildir (36).

Cinsiyetin erkek olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır.

Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir.

2.3.2. Modifiye Edilebilir Faktörler

2.3.2.1. Dislipidemi

Yüksek serum total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler (37). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir (38).

Lipoproteinlerin çeşitli reseptörler vasıtası ile dolaşımdan, vücut sıvılarından ve interstisyel boşluklardan alınmalarından sonra, içerdikleri kolesterol ve triaçilgliseroller (trigliseridler) farklı yollarla metabolize olurlar. Triaçilgliseroller adipoz ve kas dokularına taşınarak yağ asitleri olarak depolanır veya enerji üretimi için okside olurlar.

Kolesterol ise karaciğer, barsak ve diğer ekstrahepatik dokular arasında devamlı olarak taşınır (39).

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (40). Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan statinler ile yapılan çalışmaların sonucunda, LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile majör koroner olaylarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (38).

Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini %2-3 artırmaktadır (41). Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (42). Bunların yanı sıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler (43).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite ve kilo fazlalığı, fizik aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid (TG) yüksekliğine neden olurlar. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

2.3.2.2. Sigara

Sigara tüketimi koroner arter hastalığı açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat

daha fazla bulunmuştur (44). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (45). Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir.

2.3.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (46). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (47) ve bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

Kardiyovasküler risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik hipertansiyonun da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (45). Yine sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olay açısından artmış riskle ilişkilidir (48).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır; nabız basıncında artış, mikroalbuminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliği.

2.3.2.4. Diyabet

DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırmaktadır (49). MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların

koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (50). Tip II DM' li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış TG düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur (51).

Diyabet'in birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL örüntüsü, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda tromboza eğilim de vardır. DM'de LDLK düzeyi normal olabilir, fakat küçük yoğun LDLK yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikolize olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. Bunun ötesinde, kalp ve damar hastalık riskinin klinik diyabet ortaya çıkmadan çok önce arttığı gösterilmiştir.

Benzer biçimde, metabolik sendrom ve insülin direnci de majör kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış koroner arter hastalığına eşit derecede riskli kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri derecesinde nefropati bulunması risk oranını daha fazla artırır. Diyabetik hastalarda inme ve periferik damar hastalığı görülme sıklıkları da anlamlı derecede artmıştır (52).

Diyabetik hastalarda uzun dönemde koroner arter hastalığı riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obezite, hipertansiyon ve dislipidemi söz konusudur.

2.3.2.5. Sedanter Yaşam Tarzı

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizin kalbi koruyucu etkileri; vücuttaki yağlanmayı, diyabet insidansını, kan basıncını azaltması; vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstermesidir. Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır.

Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler (53). Aktivite epizodları, en az 10 dakika sürmelidir. Amaç, aşırı bir kardiyorespiratuvar form sağlamak değil, aktif bir yaşam tarzı edinmek ve bunu idame ettirmektir.

Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur. Minör anksiyete ve depresyona karşı koruyucu olduğuna dair bulgular da vardır.

2.3.2.6. Obezite

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (54). Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde VKİ'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (55).

Obeziteyi diğer koroner risk faktörlerinden ayıran başlıca özellik, bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermesidir. Obezite ile koroner arter hastalığı riski arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu ve erişkin çağında orta derecede kilo alımının KAH riskini arttırdığı bilinmektedir.

2.3.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.3.3.1. Homosistein

Homosistein diyetle bulunmayan nonesansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin hücre boşluğunda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Artmış homosistein seviyelerinin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı veya disfonksiyonu yoluyla ateroskleroza neden olduğuna inanılır (56-58).

2.3.3.2. İnflamatuvar Belirteçler

Kardiyovasküler riski belirleme yönünden en çok incelenen inflamatuvar markırlar CRP ve fibrinojen'dir.

C-reaktif protein, karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir.

İnflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımını etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (59). CRP' nin yüksek duyarlılıklı analiz ile ölçüldüğünde (Hs CRP) kişilerde; MI, inme, PAH ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Artmış Hs CRP düzeyi tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir.

Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Trombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle eder. Hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite, hiperlipidemi ve menopoz gibi risk faktörleri yüksek fibrinojen düzeyleri ilişkili bulunurken egzersiz, hormon replasman tedavisi ve yüksek HDL kolesterol durumunda fibrinojen düzeyleri düşük bulunmuştur. CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değerinin daha kısıtlı olması nedeniyle fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yine fibrinojen düzeyi kişiler arasında CRP' den daha geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir (61).

2.3.3.3. Lipoprotein (a)

Lp (a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden oluşmaktadır. Lp (a) plazminojen için yarışmalı bir inhibitör olup endojen

fibrinolizisi baskıladığı öne sürülmüştür. Lp (a) seviyelerinin yüksek bulunması; Kardiyovasküler hastalık, miyokard infarktüsü, beyin damar hastalığı, periferik damar hastalığı, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven bypass greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

2.3.3.4. Enfeksiyon Ajanları

Hem virüslerin hem de bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların aterosklerotik plakların ilerlemesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Özellikle Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus (HSV), Cytomegalo virus (CMV) ve Cocksaki virüsler başlıca suçlanan patojenlerdir.

2.4. Androjenik alopesi

2.4.1. Tanım

Androjenetik alopesi (AGA), her iki cinsten en sık görülen saç dökülmesidir. Tüm saç dökülmelerinin %95'ini oluşturur (62-63). AGA, genetik olarak belirlenmiş kişilerde periferik androjenlerin etkisi sonucunda terminal kılların vellus kıllara formasyonu ile birlikte frontal saç çizgisinin çekilmesi, frontal ve vertexteki saçların difüz olarak inceliş oksipitoparietal bölgedeki saçların sağlam kalması ile karakterize nonsikatrissiyel alopesidir (64). AGA sıklıkla 2. ve 3. dekada başlar. Minyatürizasyonun olması, etkilenen saçlarda anagen sürenin kısalıp telogen sürenin uzaması, AGA'nin her iki cinsten görülen ortak özellikleridir (65). AGA'nin erkekte ve kadında klinik özellikleri farklıdır. Erkeklerde frontal çizginin gerilemesi, frontal ve vertexteki saçların inceliş oksipital bölgedeki saçların sağlam kalması tipiktir. Kadınlarda, erkeklerde görülen tipte AGA olmakla beraber, kellik ileri derecede olmaz. Kadınlarda AGA'de tipik olarak santral kısımda progresif bir inceliş olur (66). Erkeklerde nadiren kadınlarda görülen tipte vertexte difüz seyrelme olabilir (67).

2.4.2. Sınıflama

Erkeklerde görülen AGA ile ilgili ilk klinik klasifikasyon 1951 yılında yaşları 20-89 arası değişen 312 beyaz erkek ve 214 beyaz kadın hasta üzerinde Hamilton tarafından yapılan çalışma sonucunda tanımlanmıştır (67). Bugün halen yaygın olarak kullanılmakta olan bu klasifikasyon AGA'yi 8 ayrı tipte değerlendirmiştir.

Norwood, 1975 yılında 1000 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışma sonucunda, Hamilton'un yapmış olduğu klasifikasyonu modifiye ederek yeni bir klasifikasyon geliştirmiştir (67). Bu 18 sınıflama birçok kez saç büyümesini tetikleyen ajanların klinik çalışmalarda değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Norwood, 2 farklı klasifikasyon önermiştir. Birincisi, standard Hamilton sınıflamasının modifiye şeklidir. İkincisi, Tip A varyantı olarak tanımlanan klasifikasyondur. Buna göre Norwood IIA, IIIA, IVA ve VA olmak üzere toplam 4 tane A varyantı tanımlamıştır. Erkeklerde ve kadınlarda görülen AGA paternleri 2001 yılında Olsen tarafından 4 ayrı alanda tanımlanmıştır. Bunlar vertex, frontal, bitemporal ve orta kısımdır. Bu sınıflamaya göre saç dökülmesi bir veya daha fazla alanda olabilir.

2.4.3. Etiyoloji ve Patogenez

Son dekad içinde alopesilerin ve normal kıl siklusunun mekanizmasının anlaşılabilmesi için çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. AGA'nın patogenezinde temel olayın folliküler minyatürizasyon olduğu bilinmektedir. Dallob ve ark.'nın 1994 yılında yaptığı çalışma sonucunda AGA patogenezinde tip 2 5 α -redüktaz enziminin rol oynadığının bulunması saç araştırmalarında çığır açmıştır (68-69). Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar sonucunda belirlenen AGA patogenezinde rol alan faktörler şunlardır: Androjenler, büyüme faktörleri, yaş ve genetik faktörlerdir.

2.4.4 Androjenik alopesi ve Koroner arter hastalığı

AGA lokal genetik kodlarla kompleks hormonal mekanizmaların düzenlendiği androjen bağımlı dermal papilla azalması durumudur. 5 alfa redüktaz enzimi kalp ve damar düz kas hücrelerinde sentezlenir ve testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür. DHT saç foliküllerinde azalmaya sebep olur. Bu mekanizma AGA hastalarında daha belirgin hale gelmiştir. Serum hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin de bu hastalarda daha düşük olması daha yüksek seviyelerde periferik serbest testosteron anlamına gelir (70). AGA hala genetik olarak homojen değildir ve bazı otoriteler geç başlangıçlı alopesinin erken başlangıçlı olandan (36 yaş altı) genetik olarak farklı olduğunu savunmaktadır. Bu her iki durum batı ırkından yaygın olarak bulunmaktadır. İskemik kalp hastalığı dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir. Androjenik alopesi ve erken gelişimli ateroskleroz arasında pozitif bir

ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (71) fakat erken başlangıçlı AGA ile iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiye yönelik az sayıda literatür bilgisi vardır ve revaskülarizasyon gerektiren erken başlangıçlı ciddi koroner kalp hastalığı ile erken başlangıçlı AGA arasındaki ilişki halen hipotez aşamasındadır. Framingham heart study çalışmasında yetişkin erkeklerde saç dökülme hızıyla koroner kalp hastalığı arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen kellik derecesi ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır (72). First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) çalışmasında 55 altı erkeklerde ciddi erkek tipi kellik ve koroner arter hastalığında mortalite açısından ilişki gözlenmesine rağmen daha yaşlı popülasyonda ilişki saptanmadı (73).

Vaka-kontrol çalışmalarında 55 yaş altı erkeklerde vertex tipi kellik ile myokard infarktüsü (MI) arasında ilişki olduğu görülürken frontal tipi kellekle ilişki saptanmadı (74). The Copenhagen City Heart Study çalışmasında frontal kellik ile MI arasında yaştan bağımsız önemli ilişki olduğu gösterildi ancak frontal kellekle net olmayan ilişkiler vardı (75).

Bazı çalışmalarda kellik varlığı ve tipinden ziyade hızlı ilerlemesi ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuş. Ancak literatürde zıt görüşlü araştırmalarda bulunmaktadır. Şimdiye kadar erkek tipi kellik ile anjiyografik koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi ve yine koroner kollateral gelişimini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada bu tartışmalı konuya az da olsa ışık tutabilmek için androjenik alopesi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi olup olmadığını araştırmak hedefledik.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi olan 390 erkek hasta ile yapıldı. Koroner anjiyografi endikasyonu olan hastaların demografik özellikleri, anjiyografik işlemleri, temel laboratuvar değerleri, koroner arter hastalığı risk faktörleri, AGA varlığı ve derecesi gibi parametreleri değerlendirildi. Anjiyografi sırasında çalışmaya dahil edilen hastalardan onayları alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) Kadın cinsiyet
- 2) Koroner angiografisini dış merkezde olup elektif PCI olacak vakalar
- 3) Daha önce koroner bypass öyküsü olan hastalar
- 4) Son bir ay içerisinde akut miyokard infarktüsü geçiren hastalar

3.2. Anjiyografik İnceleme

Anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında, Philips Integris markalı cihaz ile standart teknikler kullanılarak yapıldı.

Koroner anjiyografi standart Judkins yöntemi kullanılarak femoral, radyal veya brakial yaklaşımla uygulandı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılar kullanılarak görüntülendi ve sol ventrikülografi sol ve sağ ön oblik planda yapıldı. Koroner anjiyografi görüntüleri, hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri konusunda bilgi sahibi olmayan iki tecrübeli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi.

3.2.1. Ciddiyet (Gensini) Skorlaması

Koroner aterosklerozun ciddiyeti, koroner arterlerin lümenlerinin daralmasını evreleyerek, %1-%25 daralmaya 1, %26-%50 daralmaya 2, %51-%75 daralmaya 4,

%76-%90 daralmaya 8, %91-%99 daralmaya 16 ve total oklüzyona 32 puan vermek kaydıyla uygulanan Gensini skorlaması ile değerlendirilmiştir. Bu skorlar daha sonra, lezyonun pozisyonunun önemine binaen belirlenmiş olan katsayılarla çarpılarak (LMCA için 5, proksimal LAD ve proksimal CX için 2,5 (CX dominant ise 3,5), LAD orta bölgesi için 1,5, distal LAD, ilk diagonal, proksimal, orta ve distal RCA, PDA, distal CX ve orta CX (CX dominantsa 2) ve OM için 1 ve ikinci diagonal ve PL için 0,5) toplanmaları sonucunda Gensini skoru elde edilmektedir. Gensini değeri 20'nin üzeri olan vakalarda koroner arter hastalığı ciddi olarak değerlendirildi.

3.2.2. Koroner Kollateral Gelişiminin Değerlendirilmesi

Koroner kollateral dolaşım Rentrop yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve tıkanmış olan arterdeki kontrast madde tutulumuna göre sınıflandırıldı (Evre 0: Kontrast madde ile dolan kollateral olmaması; Evre 1: Arterin yan dallarının epikardiyal segment doluşu olmadan görüntülenmesi; Evre 2: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla kısmen doluşu; Evre 3: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla tam doluşu. Rentrop evre 2 ve üç yeterli kollateral varlığı olarak kabul edildi.

3.2.3. Androjenik Alopesi (AGA) varlığı ve Derecesinin Değerlendirilmesi

Hastalardaki alopesi derecesini tespit etmek için 'The Physicians' Health Study' de 11 yıllık takibe alınan hastalara uygulanan kellik sınıflaması kullanıldı (Resim 1). Bu sınıflama hastaları saç dökülmesi şekline göre 1'den 5'e kadar numaralandırmıştır.

I nolu şekil: Kelliği olmayan hastaları

II nolu şekil: Frontal bölgeye lokalize kelliği

III nolu şekil: Frontal bölgeyle birlikte hafif düzeyde vertex kelliği

IV nolu şekil: Frontal bölgeyle birlikte orta düzeyde vertex kelliği

V nolu şekil: Frontal bölgeyle birlikte ciddi düzeyde vertex kelliğini temsil etmektedir.



Resim 1. Erkek tipi kelliğin derecelendirilmesi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Datalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının 16.0 versiyonu ile incelendi. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SD ya da örnek ölçümün oranı olarak hesaplandı. Değişkenlerin parametrik olduğu iki değişkenli analiz için ortalamaların farkı testi kullanıldı (Student's *t*-test). Farklı değişkenler sayı ya da yüzde olarak ifade edilip χ^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yüksek Gensini skorunun bağımsız belirteçlerini belirlemek için çok değişkenli (multivariate) geriye dönük (backward) logistik regresyon analizi kullanıldı. Bütün analizlerde p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi olan ardışık 390 erkek hasta dahil edildi. Koroner anjiyografi endikasyonu olan hastaların demografik özellikleri, anjiyografik işlemleri, temel laboratuvar değerleri, koroner arter hastalığı risk faktörleri, AGA varlığı ve derecesi gibi parametreleri değerlendirildi.

Hastaların Gensini skorlamasına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin Gensini skorlamasına göre karşılaştırılması.

	Gensini	N	Ortalama	Std. Deviation
Yaş P<0.001	>= 20,00	239	60,76	11,659
	< 20,00	148	55,70	11,840
Saç tipi p:0.004	>= 20,00	238	3,10	1,534
	< 20,00	148	2,64	1,504
Saç tipi 35 p:0.904	>= 20,00	238	1,58	0,942
	< 20,00	148	1,59	0,975
Krea P:0.912	>= 20,00	219	0,9936	0,54832
	< 20,00	131	1,0069	1,29813
Tg P:0.017	>= 20,00	195	183,96	160,705
	< 20,00	122	151,54	79,005
Hdl P:0.763	>= 20,00	195	35,09	21,071
	< 20,00	115	35,61	9,215
Ldl P:0.792	>= 20,00	195	110,57	36,416
	< 20,00	119	111,63	33,260
T.kol p:0.668	>= 20,00	196	175,83	46,198
	< 20,00	120	173,74	39,242
VKİ P:0.460	>= 20,00	234	27,4074	4,35152
	< 20,00	147	27,0736	4,24149

Saç tipi 35; 35 yaşındaki saç tipi, Krea; kreatinin, Tg; trigliserid, Hdl; düşük yoğunluklu lipoprotein, T.kol; total kolesterol, VKİ; vücut kitle indeksi

Gensini skoru yüksek olan hastaların yaş ortalaması, kellik derecesi ve trigliserid düzeyi daha yüksekti. Otuz beş yaşındaki kellik derecesi, diğer demografik ve laboratuvar değerleri açısından ise her iki grupta da benzerdi.

Kelliği olan (kellik derecesi II ve daha yüksek olan) ve olmayanlar karşılaştırıldığında kelliği olan grubun Gensini skoru daha yüksekti (p:0.033). Gensini skoru yüksek olan grupta sigara içme oranı daha yüksekti (p:0.005) Gensini skoru yüksek olan ve olmayan gruplar arasında diyabet, aile hikayesi ve hipertansiyon oranları bakımından herhangi bir fark yoktu.

Hastaların Rentrop skorlamasına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin Rentrop skorlamasına göre karşılaştırılması.

Rentro p	N	Ortalama	Std. Deviation
Yaş ≥ 2 P:0.321 < 2	69 23	61,58 58,65	12,426 11,995
Saç tipi ≥ 2 p:0.511 < 2	69 23	3,12 3,35	1,500 1,434
Saç tipi 35 ≥ 2 p:0.333 < 2	69 23	1,65 1,91	1,041 1,125
Krea ≥ 2 P:0.497 < 2	60 23	0,9675 1,0426	0,29928 0,48994
Hgb ≥ 2 P:0.986 < 2	60 22	14,2650 14,2727	1,82801 1,66481
Tg ≥ 2 P:0.923 < 2	55 19	199,36 203,16	181,331 132,106
Hdl ≥ 2 P:0.831 < 2	55 19	32,09 32,95	9,984 16,236
Ldl ≥ 2 P:0.501 < 2	55 19	110,07 116,26	45,156 29,711
T.kol ≥ 2 p:0.605 < 2	55 19	176,27 181,58	60,985 26,361
VKİ ≥ 2 P:0.857 < 2	65 23	27,5446 27,3458	3,73112 4,73618

Saç tipi 35; 35 yaşındaki saç tipi, Krea; kreatinin, Tg;trigliserid, Hdl; düşük yoğunluklu lipoprotein, T.kol; total kolesterol, VKİ; vücut kitle indeksi

Kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında kellik derecesi, 35 yaşındaki kellik derecesi, demografik ve laboratuvar bulguları bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Yine kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında aile hikayesi varlığı, diyabet, hipertansiyon ve sigara içme oranları bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Koroner arter hastalığının yaygınlığının (Gensini skorunun yüksekliği) belirteçlerini tek değişkenli analizde (univariate) incelediğimizde yaşın 60'ın üzerinde olması, vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, sigara içiciliği ve kellik varlığı yüksek Gensini skoru ile ilişkili çıktı. Çok değişkenli analizde (multivariate) ise yalnızca yaşın 60'ın üzerinde olması ($p<0.001$, odds oranı:2.590, %95 güven aralığı:1.637-4.098), sigara içiciliği ($p<0.001$, odds oranı:2.385, %95 güven aralığı:1.496-3.802) ve vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması ($p:0.012$, odds oranı:1.937, %95 güven aralığı:1.154-3.252) yüksek Gensini skorunun bağımsız belirteçleri oldular.

5.TARTIşMA

Bu çalışmada, erkek tipi kellik ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişki bulunup bulunmadığını Gensini ve Rentrop skorlamalarını kullanarak araştırdık. Yüksek Gensini skoru olan grupta erkek tipi kellik (kellik derecesi II ve daha yüksek olan) görünme oranı daha fazla olmasına rağmen bu grupta aynı zamanda yaş ortalaması da daha yüksekti. Yaş ayarlı analiz yapıldığında alopesinin koroner arter hastalığı ciddiyesini belirlemede bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulduk. Kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında alopesi varlığı ve ciddiyesi arasında bir fark yoktu.

İskemik kalp hastalığı dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir. Bu yüzden aterosklerotik risk faktörlerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Kelliğin aterosklerozla ilişkisini ilk olarak 1972 yılında Cotton ve ark. (76) araştırmışlardır. alışmalarında aşıkar koroner arter hastalığı olan 65 yaş altı 91 hasta ile 98 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdılar ve kelliğin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğunu bildirdiler. Ancak Halim ve ark. (77), 1978 yılında yayınladıkları çalışmada myokard infarktüsü geçiren hastalarda kellik sıklığında artış olmadığını bildirdiler.

Persson ve ark. (78) 1984 yılında 464 hastanın 20 yıllık takibinde kelliğin KAH için risk faktörü olduğunu bildirdiler. Daha sonraki yıllarda çeşitli pozitif ve negatif çalışmalar yayınlandı. Lesko ve ark. (74) 1993'te 55 yaş altı 665 hasta ile kontrolleri karşılaştırdığında vertex kelliği olanlarda myokard infarktüsünün daha sık olduğunu bildirdiler. Yine 1993'te Trevisan ve ark. (79) erkek tipi kelliğin genç hastalarda yüksek kolesterol ve kan basıncı seviyesi ile ilişkili iken yaş arttıķça bu ilişkinin zayıfladığını yayınladılar. Herrera ve ark. (74) 1995 yılında yayınladıkları çalışmalarında 2000 kişilik Framingham kohortunun 30 yıllık takibinde kellik varlığı ve derecesinden ziyade ilerleme hızının koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirdiler.

First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) alışmasında ise 55 yaş altı erkeklerde ciddi erkek tipi kellik ve koroner arter hastalığında mortalite açısından ilişki gözlenmesine rağmen daha yaşlı popülasyonda ilişki saptanmadı (73). Çalışmamızda 55 yaş altı ve üstü hastalar ayrı ayrı analiz

edildiğinde bu yaş gruplarında kellik ile Gensini ve Rentrop skorları arasında ilişki bulunamamıştır.

Shahar ve ark. (80) 2007'deki çalışmalarında 52-75 yaş aralığındaki 5000 hastada kellik varlığı, derecesi, vertex kelliği varlığı ile myokard infarktüsü geçirme ve karotis intima medya kalınlığı arasında ilişki bulunmamış. Sonuçta erkek tipi kelliğin infarktüs veya asemptomatik aterosklerozla ilişkisi olmadığına karar vermişler. Daha önce erkek tipi kellik ile anjiyografik koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi ve yine koroner kollateral gelişimini inceleyen bir çalışma bulunmadığından sonuçlarımızı direk olarak karşılaştırabileceğimiz literatürde bir veri mevcut değil ancak bulgularımız Shahar ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Çalışmamızda erkek tipi kellik ile koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyetinin önemli göstergeleri olan Gensini ve Rentrop skorları arasında ilişki bulunamamıştır. Her ne kadar daha önceki çalışmaların bazılarında erkek tipi kellik, aterosklerozun veya koroner arter hastalığının risk faktörleri arasında gösterilse bile çalışmamızda bu ilişki anjiyografik dökümente koroner arter hastalığı ile doğrulanamamıştır.

Arias-santiago ve ark. (81) yakın tarihli bir çalışmada kel erkeklerde trigliserid, total kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterolün daha yüksek olduğunu yayınladılar. Çalışmamızda ise kel olan ve olmayanlarda lipid seviyeleri benzerdi. Yine ilginç olarak çalışmamızda Gensini skoru yüksek olanlarda lipid parametrelerinden sadece trigliserid daha yüksekti.

Lotufo ve ark. (82) Physician health çalışmasında 19112 hastalık kohortta, 55 yaş sınırından bağımsız olarak vertex kelliği olanlarda koroner olay yaşanmasının daha fazla olduğunu buldular. Bu artış hiperlipidemi ve hiperlipidemi birlikteliği olduğunda daha fazlaydı. Çalışmamızda ise böyle bir bulguya rastlanmadı.

Matilainen ve ark. (83) 2001 yılındaki çalışmalarında, 35 yaş altı vertex kelliğinin 60 yaş altında bypass olmak için risk faktörü olduğunu belirttiler. Çalışmamızda kellik gelişimini ve derecesini hastaların 35 yaşındaki hallerine göre tekrar analiz ettiğimizde erken gelişen kellik ile Gensini ve Rentrop skorları arasında bir ilişki kurulamadı.

Rebora ark. (84), kellik ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi incelediği 2001 tarihli derlemesinde toplam 24 çalışmayı incelemiş ve 15'ini değerlendirebilir bulmuş. Bu çalışmaların 9'unda özellikle erken yaşta başlama ve şiddetli kellekle

koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu belirtirken konunun geniş çalışmalarda ele alınmasını önermekte. Çalışmamız ise Rebora ve ark. verilerini desteklemiyor.

Sonuç olarak çalışmamızda erkek tipi kelliğin varlığı, başlama yaşı ve şiddeti ile ile koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyetinin önemli göstergeleri olan Gensini ve Rentrop skorları arasında ilişki bulunamamıştır. Mevcut yayınların çoğunun böyle bir ilişkinin varlığından bahsettiğini düşündüğümüzde bu konunun tekrar düşünülerek daha geniş çalışmalarda tüm boyutları ile ele alınması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Yüksek Gensini skoru olan grupta erkek tipi kellik (kellik derecesi II ve daha yüksek olan) görünme oranı daha fazla olmasına rağmen bu grupta aynı zamanda yaş ortalaması da daha yüksekti. Yaş ayarlı analiz yapıldığında alopesinin koroner arter hastalığı ciddiyetini belirlemede bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulduk. Kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında alopesi varlığı ve ciddiyeti arasında bir fark yoktu.
- Çalışmamızda kellik gelişimini ve derecesini hastaların 35 yaşındaki hallerine göre tekrar analiz ettiğimizde erken gelişen kellik ile Gensini ve Rentrop skorları arasında bir ilişki kurulamadı.
- Çalışmamızda 55 yaş altı ve üstü hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde bu yaş gruplarında kellik ile Gensini ve Rentrop skorları arasında ilişki bulunamamıştır. Kollateral gelişimi yeterli olan ve olmayan gruplar arasında kellik derecesi, 35 yaşındaki kellik derecesi, demografik, klinik ve laboratuvar bulguları bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. NEJM 1999;340:115-126
2. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık, 2003;1:1.1
3. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. Circulation 1999;99:1132-1137.
4. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269-1276.
5. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003;2-14.
6. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005;35:921-939.
7. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet 1999;354:1234-1241
8. Kaş Y, Şahin M. Ateroskleroz, Aterotromboz ve Kardiyovasküler Korunma, İstanbul: Avantis Pharma Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi. 2003.
9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glasgov S, Insuull WJr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation 1992;85:391-405.
10. Schwartz SM, Helmark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. Physiol Rev 1990;70:1177-209.

11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. NEJM 1986;314:488-500.
12. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık, 2003;1:1.3
13. Reidy MA, Fingerle J, Lindner V. Factors controlling the development of arterial lesions after Injury. Circulation 1992;86:11143-6.
14. Ross R, Glomset, JA. The pathogenesis of atherosclerosis. NEJM 1976;295:420-5.
15. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. NEJM 1989;320:915-25.
16. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I. Role of Endothelin-1 Induced by Insulin in the Regulation of Vascular Cell Growth. Am J Hypertens. 2003;16:223-228.
17. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient Mouse. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:842-843.
18. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol Med. 2003;9:263-264
19. Topol EJ, Califf RM, Thomas JD, Isner JM, Thompson PD, Young JB, et al. Textbook of Cardiovascular Medicine. (1. Cilt). 2005;5-56.
20. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of Endothelial Dysfunction With Brachial Artery Ultrasound Scanning. Am Heart J. 2003;145:943-951.
21. Çurgunlu A. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz. Folia Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi. 2005;5(1):5-8.
22. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of Tissue Factor Expression in Human Microvascular Endothelial Cells by Nitric Oxide. Circulation. 2000;101:2144-2148.

23. Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the Endothelin System in Insulin Resistance. *Q J Med*. 2001;94:321-326. 1996;227(3):694-699.
24. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of Endothelin-1 in Genesis of coronary Artery Disease. *Indian Heart J*. 2005;57:121-127.
25. Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Grieve DJ, Williams IL, Miell JP, et al. Vascular Endothelial Function and Blood Pressure Homeostasis in Mice Overexpressing IGF Binding Protein-1. *Diabetes*. 2003;52:2075-2082.
26. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. 2008;715-1338.
27. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vase Biol* 1996;16:831-42.
28. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-91.
29. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29:358-362.
30. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;168:99-106.
31. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath Nv, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2005;360:178-186.
32. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
33. Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. *J Biol Chem* 1993;268:4569-72.

34. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık, 2003;1:1.8
35. Bayram AA. Tanısı yeni konulmuş hipertansiyon, Hiperlipidemi ile hipertansiyon ve hiperlipidemisi birlikte bulunan bireylerin diyet yağ asidi örüntüsü ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üni. Sağlık Bilimleri Ens. Diyetetik Prog. Ankara. 2006.
36. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık, 2003;1:2.7
37. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJr, Fuster V. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999;100:1481-1492.
38. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106: 3143–3421.
39. Hergenç G. Lipoprotein Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences. 2005;1:1-11.
40. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. Circulation 1992;85:1927-1938.
41. Mannien V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1989;63: 42-47.
42. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992;85:2025-2033.
43. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American Collage of Cardiology/ American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003;16:107-149

44. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-19.

45. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease*. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36:939-959.

46. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-76.

47. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*,1989;130:469-80.

48. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, DenHold E, Boissel JP. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872.

49. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eeckel RH, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1140.

50. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339:229-234.

51. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. 2001:1377-1387.

52. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. TKD. 2006.

53. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.

54. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO;2000.
55. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X, Fuster V: Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-7.
56. Celejermajer DS, Sorenson K, Ryalls M. Impaired endothelial function occurs in systemic arteries of children with homozygous homocysteinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854-58.
57. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980;18:113-21.
58. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-73.
59. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
60. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-2596.
61. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP. Inflammation and long term mortality after non- ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-1415.
62. Forslind B. Structure and function of the hair follicle. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, editors. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management*. 1st ed. London, Martin Dunitz Ltd 2000,p3-15
63. Sezgin S, Köşlü A. Androgenetik Alopesi Konsepti. *Galenos*,1999;3:3-7.
64. Baransü O. Saç Hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji* 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994,sf. 519-527.

65. Lavker RM, Bertolino AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003, p148-159.
66. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. JEADV 1999;205-214.
67. Trüeb RM. Female pattern baldness in men. J Am Acad Dermatol 1993;29:782-3.
68. Rebora A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 2004;50:777-779.
69. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 α -reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. J Steroid Biochem Mol Biol 1994;50:169-74.
70. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. J Am Acad Dermatol 2007;57:767-774.
71. Singh G. Androgenic alopecia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2002;68:40.
72. Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB, Bosco LA, Belanger AJ. Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1995;142:828-833.
73. Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. Am J Epidemiol. 1996;143:651-657.
74. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. JAMA. 1993;269:998-1003.
75. Schnohr P, Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G. Gray hair, baldness, and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. Am Heart J. 1995;130:1003-1010.

76. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J*. 1972;34:458-464.
77. Ben-Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D, Burton JL. Myocardial infarction, androgen and the skin. *Br J Dermatol*. 1978;98:63-68.
78. Persson B, Johansson BW. The Kockum study: twenty-two-year follow-up. Coronary heart disease in a population in the south of Sweden. *Acta Med Scand*. 1984;216:485-93.
79. Trevisan M, Farinaro E, Krogh V, Jossa F, Giumetti D, Fusco G, Panico S, Mellone C, Frascatore S, Scottoni A, et al. Baldness and coronary heart disease risk factors. *J Clin Epidemiol*. 1993 Oct;46:1213-8.
80. Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and Myocardial Infarction in Men. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:676–683
81. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. *Acta Derm Venereol*. 2010 Sep;90:485-7.
82. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male Pattern Baldness and Coronary Heart Disease. The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:165-171
83. Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. J Cardiovasc Risk. 2001;8:147-51.
84. Rebora A. Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. Arch Dermatol. 2001;137:943-7.