

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIKTA
YENİ BİR BELİRTEÇ OLARAK SEROTONİN**

Yakup MERMERDAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİMDALI**

GAZİANTEP-2006

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ	3
2.2. ATEROSKLEROZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1. DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.2.1.1. Yaş	5
2.2.1.2. Cinsiyet.....	5
2.2.1.3. Ailesel Yatkınlık	5
2.2.2. DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2.2.1. Sigara	6
2.2.2.2. Hipertansiyon.....	7
2.2.2.3. Diyabet	7
2.2.2.4. Diyet.....	8
2.2.2.5. Obezite	9
2.2.2.6. Sedanter Yaşam	9
2.2.2.7. Psiko-Sosyal Etkenler	10
2.2.2.8. Hiperlipidemi.....	10
2.2.3. YENİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	14
2.2.3.1. Lipoprotein (a) Yüksekliği	15
2.2.3.2. Enfeksiyon.....	15
2.2.3.3. C-Reaktif Protein (CRP)	15
2.2.3.4. Protrombik Faktörler.....	16
2.2.3.5. Hiperhomosisteinemi	16

2.3. SEROTONİN	17
2.3.1. ENTEROKROMAFİN HÜCRELER	18
2.3.2. SEROTONİNİN UPTAKE, SENTEZ VE METABOLİZMASI.....	18
2.3.3. SEROTONİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ	21
2.3.3.1. Serotoninin Kardiyovas. Sis. Etkisi	21
2.3.3.2. Serotoninin Sol. Sis. Etkisi.....	22
2.3.3.3. Serotoninin Gastrointestinal Kanal ve Diğer Düz Kaslı Yapılara Etkisi.....	23
2.3.4. SEROTONİN RESEPTÖRLERİ	23
2.3.4.1. Serotonin Reseptörlerinin Sinyal Transdükleme Mekanizması	24
2.4. KROMATOĞRAFİK TEKNİKLER.....	25
2.4.1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	26
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	28
3.2. KONTROL GRUBU	28
3.3. NUMUNELERİN ALINMASI VE ANALİZİ	28
3.4. ÇALIŞMA NUMUNELERİNİN HAZIRLANMASI	28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. SONUÇLAR.....	36
6. TARTIŞMA.....	38
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	52
8.1. Hasta Formu	52

Yüksek Lisans Tezi

ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKTA YENİ BİR BELİRTEÇ OLARAK SEROTONİN

Yakup MERMERDAŞ

GAZİANTEP Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Ana Bilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Necat YILMAZ
Haziran-2006, Sayfa 52

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminin ardındaki sebepler ve bu sebeplerin eliminasyonu hayat için son derece önem taşımaktadır. Aterogenezin gelişim süreci için çok geniş risk faktörleri açıklanmıştır. Trombositlerden salınan serotonin (5-hidroksitriptamin) damar duvarına etki etmekte; trombogenezi, mitogenezi ve düz kas hüclerinin çoğalmasını arttırmaktadır. Bu yüzden serotonin, koroner arter hastalık (KAH) gelişimini arttıran bir faktör olabilir.

Bu çalışma için seçilen katılımcılar, koroner arter hastalığı bakımından sağlıklı (n:20, 58.95 $\pm$ 2.20 yıl) ve koroner arter hastalığı bulunan (n: 32, 60.54 $\pm$ 2.16 yıl) kişilerdi. Kontrol ve Hasta grubundaki kişilerin spot idrar serotonin düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (HPLC) ölçüldü. KAH için geleneksel risk faktörleri sabah saatlerinde angiografiden sonra ölçüldü.

KAH bulunan hasta grubunun idrar serotonin (5-HIAA) düzeyleri (5.51 $\pm$ 1.4 μ mol/L), KAH bulunmayan kişilere göre (2.86 $\pm$ 0.69 μ mol/L) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.03).

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada, idrar serotonin düzeylerinin, temel olarak aterosklerozun bir göstergesi olduğu görülmektedir. Ayrıca bazı serotonin modölatörlerinin (5-HT taşıyıcı inhibitörü, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2B} antagonistleri) tek başına veya birlikte ateroskleroz tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, Ateroskleroz, KAH, HPLC

Masters Thesis

**SEROTONIN A NOVEL MARKER IN ATHEROSCLEROTIC
CARDIOVASCULAR DİSEASE**

Yakup MERMERDAŞ

GAZİANTEP University Graduate School of Health
Sciences Department of Biochemistry

Supervisor : Doç. Dr. Necat YILMAZ

June-2006, 52 pages

ABSTRACT

Reasons behind the development of coronary artery disease (CAD) and their elimination are vitally important for life. A large number of risk factors have been described to be involved in the process of atherogenesis. Platelets secrete serotonin (5-hydroxytryptamine) which has several effects on the vascular wall and promotes thrombogenesis, mitogenesis, and proliferation of smooth muscle cells. Serotonin may therefore be one of the factors involved in the development of coronary artery disease (CAD).

Selection of participants in this study was aimed at the detection of CAD in healthy (n:20, 58.95 $\pm$ 2.20 years) and CAD patients (n: 32, 60.54 $\pm$ 2.16 years) of similar .Urinary spot serotonin (HPLC), and conventional biochemical risk factors for CAD and control subjects were determined in the morning the day after the angiography.

Urinary serotonin (5-HIAA) levels were significantly higher in CAD subjects (5.51 $\pm$ 1.4 μ mol/L) than in non-CAD control subjects (2.86 $\pm$ 0.69 μ mol/L) (p<0.03).

In conclusion, the present study firstly suggests that the urinary serotonin level has an effect on the atherosclerosis . Several modulators of serotonin (5-HT transporter inhibitors, 5-HT_{1B} and 5-HT_{2B} antagonists) may have potential alone or in combination in the treatment of atherosclerosis.

Key Words: Serotonin, Atherosclerosis, CAD, HPLC

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım boyunca yardımlarını ve desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Necat YILMAZ'a; başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU, bölüm hocalarımızdan Doç. Dr. Binnur ERBAĞCI ve Yrd. Doç. Dr. İclal GEYİKLİ hocalarıma; yardımlarından dolayı Yüksek Kimyager Emine NAMIDURU hanımefendilerine teşekkürü bir borç bilir, destek ve yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Kontrol ve Hasta grubunun karakteristik özellik bakımından karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart hata).....	33
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol grubunun, serotonin sonuçlarının ortanca değerleri (Ortanca $\pm$ Standart Hata).....	34
Tablo 4.3. Hasta grubunun referans aralığına göre kan serum sonuçları (Ortalama $\pm$ Standart Hata).....	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serotonin Sentezi.....	21
Şekil 2. Kromatografi Çeşitleri.....	27
Şekil 3. Serotonin analiz grafiği.....	31
Şekil 4. Hasta ve Kontrol grubunun serotonin miktarı.....	34

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ACAT: Kolesterol açıl transferaz

Apo A: Apolipoprotein A

Apo B: Apolipoprotein B

Apo C: Apolipoprotein C

Apo E: Apolipoprotein E

BKI: Beden kitle indeksi

CRP: C-reaktif protein

DYA: Doymuş yağ asitleri

ESS: Enterik sinir sistemi

Gİ: Gastrointestinal

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

5-HİAA: 5-Hidroksiindolasetikasit

HPLC: Yüksek performanslı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein)

IDL: Orta dansiteli lipoprotein (Intermediate Density Lipoprotein)

KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı

KKH: Koroner kalp hastalığı

LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

MAO: Monoamin oksidaz

MI: Miyokard İnfarktüsü

NCEP: Ulusal kolesterol eğitim programı (National Cholesterol Education Program)

SSS: Merkezi sinir sistemi

TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri.

TG: Trigliserit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde koroner kalp hastalığı (KKH), bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Toplumumuzda her altı kişiden biri 60 yaşından önce KKH nedeniyle ölmektedir (1). Kuzey Amerika, Avustralya, Belçika, Finlandiya, Japonya gibi endüstrisi gelişmiş ülkelerde 1960'lı yılların sonunda KKH mortalitesinde önemli yükselme olmuş, sonradan azalmıştır. Rusya, İsveç ve Doğu Avrupa ülkelerindeki KKH sıklığı araştırıldığında, 40 yaş üzeri erkeklerde ve 60 yaş üzerindeki bayanlarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer aldığı saptanmıştır (2).

Ülkemize gelince, Türk Kardiyoloji derneği öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri” adlı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, Türkiye genelinde erişkinlerdeki KKH prevalansı %3.8 (erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.5)'dir. Ülkemizde yaklaşık 1.200.000 kalp hastası vardır ve yılda 130.000 kişinin bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir (3). Buna göre Türkiye’de her 1000 erişkin nüfusta 63 kalp hastası bulunmaktadır.

Türkiye genelinde yetişkinlerde kalp hastalığı olabilirlik riski ise %6.7’dir. Bu oran erkeklerde %7.3, kadınlarda ise %6.2 olarak belirlenmiştir. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalıklarının coğrafik bölgelere göre dağılımında Karadeniz Bölgesi en fazla (Erkek; %9.0, Kadın; %8.3); Akdeniz Bölgesi en az (Erkek; %5.7, Kadın; %3.7) ortalamaya sahiptir.

KKH'nın nedenleri ve korunma yolları ile ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde "Ulusal Kolesterol Eğitim Program (National Cholesterol Education Program; NCEP)"da KKH için risk faktörleri tanımlanmış, korunmaya yönelik hedefler belirlenmiş ve tedavi programları hazırlanmıştır (4).

KKH'larının risk faktörleri arasında sigara içimi, serum HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeylerinin düşüklüğü, hipertansiyon, serum kolesterol seviyelerinin yüksekliği ve diabetes mellitus olduğu ortaya çıkarılmıştır (5).

Koroner arter hastalığı, koroner arterlerde tıkanmaya (ateroskleroz) bağlı olarak miyokardın beslenememesi sonucunda iskemiye bağlı patolojik olaylar olarak tanımlanmaktadır. KKH etiyojisinde bir çok etken rol oynamakta ve en çok ateroskleroz suçlanmaktadır.

Ateroskleroz, birden fazla hastalığa neden olan bir patofizyolojik süreç olarak kabul edilir. Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik karmaşıklığına rağmen, önlenabilir bir hastalıktır. KKH ile ilgili iki türlü korunma şekli vardır. Primer korunma, KKH olmayan kişilerde hastalığın gelişimini engellemek için risk faktörlerini kontrol altına almaktır. Sekonder korunma ise KKH bulunanlarda tekrarlayıcı koroner olayları engellemek ve koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azaltıcı tedavileri düzenlemektir (6,7).

Bu çalışmada ki amacımız, Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesinin Koroner Anjiyografi ünitesine sevk edilmiş ve koroner vasküler ateroskleroz tanısı konulmuş kişilerden toplanan idrar örneklerinde serotonin ölçümü yapılarak, serotonin miktarları ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırıp, serotoninin KKH'larındaki rolünü ve KKH için yeni bir belirteç olabileceği üzerinde tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

Ateroskleroz orta ve büyük çapta musküler ve elastik arterlerin kalınlaşmış ve sertleşmiş lezyonlarını ifade eder. Aterosklerozda lezyonlar intimada görülür ve damarın genellikle bu bölgesiyle sınırlıdır. Çoğunlukla ekzantriktir ve trombozla komplike olduğunda arteri tıkayarak distalindeki bölgede iskemi ve nekroza neden olabilir. Aterosklerozun en sık görüldüğü yerler, koroner ve serebral arterler ile aortadır (8).

Ateroskleroz, Bağımsız Devletler Topluluğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş kıtalarda çok sık gözlenirken; Afrika ve Asya gibi kıtalarda daha az görülmektedir (9). Bu duruma neden olarak da diyetin, doymuş ve doymamış yağ asitleri içeriği neden olarak gösterilmektedir.

Patogeneze ait bir çok hipotez olmasına rağmen günümüzde en kabul göreni “zedelenmeye yanıt” teorisidir. Bu teori şu şekilde sınıflandırılmıştır (10).

1) Endotelin fonksiyon bozukluğuna yol açan nedenlere maruz kalması ve sonuçta permabilite artışı olması, bunu takiben endotelde fokal, hafif zedelenme alanlarının oluşması.

2) Aterogenez oluşumunda başlıca faktörlerden olan LDL (düşük dansiteli lipoprotein), okside LDL, VLDL (Çok düşük dansiteli lipoprotein) gibi lipidlerin zedelenmiş endotele ulaşmaları ve bölgesel olarak toplanmaları.

3) Bu bölgesel alanlara monosit ve makrofajların göç etmesi, T lenfositlerin ve düz kasların aktive olması.

4) İntimadaki proliferen olan düz kas hücrelerinin tüm hücrelerle birlikte bağ dokusu oluşturmaları gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak endotel zedelenmesi.

Sonuçta bütünlüğü bozulan endotelde geçirgenlik artmakta, böylece lipitler ve kanda dolaşan hücreler (makrofaj, monosit) subendotelyal aralığa girerek makrofajlar tarafından fagosite edilmekte ve böylece köpüksü hücreler oluşmaktadır. Ayrıca trombositlerin agregasyonu, endotel bütünlüğü bozulduğu için temizlenememektedir. Köpüksü hücrelerde birleşerek aterosklerozun temel lezyonu olan yağlı çizgilenmeleri oluşturmaktadırlar. Daha sonra köpüksü hücrelerin çevresinde düz kas hücreleri proliferasyon olarak yağlı fibro-ateroma dönüşmektedir. Bu lezyona sonraki aşamalarda kolajen, elastin ve proteoglikan eklenmekte, fibröz kap meydana gelmekte ve tüm bu olayların neticesinde ise olgun aterosklerotik plaklar oluşmaktadır (10).

Aterosklerotik plakların olduğu yerde trombus oluşmakta, bu oluşan trombuslar tam anlaşılamayan bir nedenle emboliye neden olmaktadır. Ayrıca ileri evrelerde lezyonlar aşırı derecede kalsifiye olarak arterler daralmaktadır. Endotel bütünlüğünün bozulması kanın laminer olan akımını, türbüllan akıma dönüştürmekte ve sonuç olarak kanın endotele adezyonu artmakta, böylece trombus oluşumu kolaylaşmaktadır. Aterogeneizde sunulan tüm bu durumlarda adezyon molekülleri, selektinler, belirgin lenfosit infiltrasyonu ile hücreler lipoprotein geri emilimi ve sitokinlerin meydana çıkışını regüle eden faktörler pek iyi bilinmemektedir.

2.2. ATEROSKLOROZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz gelişen kişilerde bazı faktörlerin genel popülasyona göre daha sık bulunduğu epidemiyolojik çalışmalardan anlaşılmıştır. Bu faktörlere de risk faktörleri denilmiştir. Son 20 yılda bu faktörlerin tanımında önemli gelişmeler olmuştur. Risk faktörü kavramı, en az bir risk faktörü olan bir kişide aterosklerotik bir olay gelişme şansının daha fazla veya daha erken olacağı görüşünü kapsar. 65 yaşın altındaki insanların çoğunda bu risk faktörlerinden biri veya fazlası bulunur. Multiple risk faktörleri varsa aterosklerotik olay daha da hızlanmaktadır (11).

Bu faktörlerin bir kısmı önleyici veya koruyucu yöntemlerle değiştirilebilirler. Yaşlanma, cinsiyet ve genetik yatkınlık gibi faktörler ise

değiştirilemezler. Yüksek kolesterol düzeyinin düşürülmesi, HT (Hipertansiyon) tedavisi, sigaranın yasaklanması ile KKH riski ve mortalite azaltılabilmektedir.

2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.2.1.1. Yaş

Ateroskleroz uzun yıllar içinde gelişen patolojik bir olaydır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe ateroskleroz sıklığı artar. Kadınlarda özellikle menapozdan sonra östrojenin azalmasına bağlı olarak bu oran daha da artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte aterojenik lipitlerin yüksekliği ve KKH insidansı arasında pozitif ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Ancak yaşlılarda çeşitli serum lipoprotein-kolesterol fraksiyonlarının dağılımı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yaşlanma ile total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde artış 55 yaş üzerinde durmakta, 65 yaş üzerinde ise giderek azalmaktadır. Halbuki 60 yaş ve üzeri yaşlıları kapsayan bir çalışmada yüksek serum homosistein düzeyleri oldukça dikkat çekmektedir (12,13).

2.2.1.2. Cinsiyet

Çoğu yaşta diğer risk faktörleri elimine edildiğinde erkeklerde KKH daha fazla görülmektedir (14). Menopozdan önce KKH görülmesi açısından kadın/erkek oranı 1/7'dir. Menopozdan sonra kadınlardaki hormonal değişimlere bağlı olarak bu fark giderek azalır ve 70 yaştan sonra eşitlenmektedir (15). Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre östrojenin ekstra kardiyak olarak serum lipitlerinde ve vazoaktif olaylarda düzenleyici etkisi olduğu gibi, direkt olarak kalbin farklı hücre tiplerinde de karmaşık etkileşimleri saptanmıştır (16).

2.2.1.3. Ailesel Yatkınlık

Birinci derece erkek akrabalarda 55, kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs veya ani ölüm bulunması halinde, bu kişilerin KKH'na yakalanma riski daha fazladır. Bu durumu açıklayacak genetik bozuklukların verileri henüz yeterli

değildir. KKH etiyolojisinde genetik özelliklerin çok etkili olduğu bilinmektedir. Ailesel hiperkolesteronemi gibi dislipidimilerde KKH gelişme riski oldukça yüksektir. Aile öyküsü olan kişilerde KKH riskinin 12 kat daha arttığı belirtilmektedir (4). İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plaklarının yerlerinin aynı olduğu saptanmıştır (17). KKH'nin ailesel risk faktörleri özgün gen mutasyonları olmaksızın kalıtım ve çevre faktörlerini birbirinden ayırmak oldukça zordur. Dislipidemi ve trombotik eğilim sağlayan genler gibi bir çok etmen aydınlatıldıkça koroner riski oluşturan genlerde ortaya çıkmaktadır. Gelecekte gen tedavisi ve diğer manipulasyonlar yapılarak bu risk faktörünü düzeltmek mümkün olacaktır. Bir çok çalışmada daha önce geçirilmiş kalp krizinin oluşan iskemiye ve diğer nedenlere bağlı olarak KKH'ni arttırdığı tespit edilmiştir (18).

2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaları, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sedanter yaşam tarzının her birisinin, iskemik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerden her birisi, riski en az iki kat arttırmaktadır. Bağımsız olmaları, diğer modifiye edilebilir faktörler olsun olmasın veya sabit faktörler hesaba katılsın katılmasın, bu yüksek riskin var olduğu anlamına gelir. Bu gözlemden çıkan iki sonuç vardır: Birincisi, değiştirilebilir risk faktörlerinden iki veya daha fazlası bulunduğu zaman, nisbi risk toplanmaz, çarpılır; ikincisi değiştirilebilir risk faktörlerinden iki veya daha fazlası bulunan kişide, bunlardan herhangi birinin uzaklaştırılması, o kişinin ilave riskinin yarıya kadar düşürecektir. Ancak mutlak yarar, kişinin sabit faktörleri ile belirlenen zemindeki riske bağlıdır. Bu nedenle, 60 yaşındaki bir kişide, hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisi, 40 yaşındaki bir kişinin tedavisine göre daha fazla sayıda aterosklerotik olayı önleyecektir (19).

2.2.2.1. Sigara

En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır (20). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla

bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada sigaranın KKH riskini 2-3 kat arttırdığı saptanmıştır (22). Çevresel sigara dumanına maruz kalan bireyler de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artmaktadır. Diyabetik ve hipertansiflerde sigara içilmesi ateroskleroz mortalitesin çok daha fazla artırır. Sigara bırakıldıktan sonra risk giderek azalmakta, birinci yılın sonunda %50'ye düşmekte, onuncu yılın sonunda ise risk ortadan kalkmaktadır (23). Sigaranın aterojenik etkisi; kan fibrinojen düzeylerini arttırma, trombosit reaktivitesini arttırma, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini arttırma, endotel disfonksiyonunu veya nikotinle vaskular tonusu arttırma, HDL düzeyini düşürme, sigara durumundaki serbest radikallerin etkisi ile LDL oksidasyonunu arttırma yoluyla olmaktadır (24). Zararlı etkilere bir diğeri ise sigara içimiyle ilgili oluşan CO ve nikotin etkisiyle endotel zedelenmesi ve ateroskleroza zemin hazırlayan aterosklerotik plak oluşumunun arttırılmasıdır.

2.2.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon KKH ve serebrovasküler hastalık için çok önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı artışına paralel olarak riskte artar. Orta yaş gurubunda KB (kan basıncı) 160/95 mmHg'yı aştığı zaman, KB: 140/90 mmHg'dan düşük olanlara göre KKH insidansı 5 misli artabilmektedir. Yüksek-normal kan basıncı olanlarda da kardiyovasküler hastalık riski yüksektir (25).

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız major bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. KKH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (26). Hipertansiyon kadın ve erkekte, akut miyokard riskini 2-3 misli arttırmaktadır.

2.2.2.3. Diyabet

Akut koroner sendrom gelişen veya perkütan girişim prosedürü uygulanan hastaların yaklaşık %15-20'sinde diyabet öyküsü mevcuttur (27).

Hem tip 1, hem de tip 2 diyabet, ateroskleroz gelişimi için güçlü risk faktörleridir. Diğer yandan, diyabetik hastaların ölüm ve anlamlı morbiditenin de yaklaşık %80'ninin nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır (28,29).

Diyabetik hastalarda, kardiyovasküler hastalık prevalansı, insidansı ve bu hastalıktan ölüm oranı, diyabetik olmayanlara göre 2-8 kat daha fazladır (30,31).

2.2.2.4. Diyet

Diyet, KKH için önemli bir risk faktörüdür. Diyetle yer alan doymuş yağ asitleri (DYA) kolesterolü arttırmaktadır. DYA yerine doymamış yağ asitlerinin alınması serum LDL kolesterol düzeylerini azaltmakta, HDL kolesterol düzeyleri ise değiştirmemektedir. DYA ile kompleks karbonhidratlar yer değiştirdiğinde hem HDL, hem de LDL kolesterol düzeyleri azalmakta ancak LDL/HDL kolesterol oranı değişmemektedir. Diyetle doymamış yağ asitlerinin %4'ten daha az alınması KKH riskinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır (32). Ayrıca sağlıklı bir diyet sebze ve meyveleri de içermelidir. Özellikle sebzeler, antioksidan vitaminler açısından zengin olup LDL oksidasyonunu azaltıcı yönde etki etmektedir (33). Fizyolojik konsantrasyonlardaki C vitamininin demir varlığında LDL'yi homosisteine bağlı oksidasyondan koruduğu gözlenmiştir (34).

Serum kolesterol ve LDL düzeyleri yağ alımı ile yakından ilişkilidir. Sature yağ alımını ayrıca trombogenezi artırır. Aşırı tuz alımı hassas kişilerde KB'nı artırır. Günlük tuz kullanımı (sodyum klorür) 6 g'ı geçmemelidir. Aşırı alkol alımı TG yükselmesine neden olmaktadır. Tekli ve çoklu doymamış yağlar, balık yağı, lifli gıdalar gibi diyet komponentlerinin ateroskleroz gelişiminde iyi etkisi olduğu gösterilmiştir. Diyetlerde ki folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 kaynağı olarak yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller, bulgur, meyve, balık ve süt ürünleri bol miktarda bulunan kişilerde KKH riski azalmaktadır.

Kafein alınmasının sınırlandırılması da KKH üzerine pozitif etki etmektedir. Oswald ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasına göre; günde 5 fincanın üzerinde kahve içen kişilerde MI veya anstabil anjina riskinin yükseldiği gösterilmiştir (35).

2.2.2.5. Obezite

Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Vücut ağırlığı ideal değerlere göre %30'dan fazla olanlarda KKH morbiditesi ve mortalitesi daha yüksektir. Obezite tanısı olarak kullanılan:

$$\text{Beden kitle indeksi (BKİ)} = [\text{ağırlık (kg)}/\text{boy (m}^2\text{)}]$$

Formülü ile Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından yapılan sınıflamada BKİ: 18.5–24.9 normal, 25–29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obez, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obez olarak tanımlanmaktadır (36). Obezitenin ilk aşamasında metabolik ve noröendokrin değişiklikler söz konusudur. Obezite, KKH için risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, serum trigliseritlerin yüksekliği ve HDL düzeylerinin azalmasını etkilemektedir. Abdominal tip obezite ile KKH arasındaki ilişki daha fazladır. 50 yaşın altındaki aşırı obezite, tek başına, az da olsa KKH için risk oluşturur. Morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. BKİ'deki bir birimlik artış koroner arter hastalığı mortalitesinde %4-5 artışa neden olmaktadır (37).

Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite kardiovasküler riski özellikle arttıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Obez kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Bel çevresinin kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm olması durumunda abdominal obezite tanısı konur. Abdominal obezite sıklığı metabolik sendromun bir unsuru olup artmış insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, TG yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile birliktedir (38).

2.2.2.6 Sedanter Yaşam

Fiziksel inaktivitenin KKH ile yakın ilişkide olduğu saptanmıştır (39). Framingham çalışmaları, sedanter yaşayan bireylerin ölüme daha fazla yatkın olduklarını göstermiştir. Mekanizma tam gösterilemese de fiziksel aktivite azlığının lipid profilini, yağlanmayı, kan basıncını, glikoz toleransını kardiyovasküler ve

pulmoner vasküler kapasiteyi kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Sedanter kişiler fiziksel aktivitelerini arttıırırlarsa, risk faktörlerini değiştirme şansları vardır.

2.2.2.7. Psiko-Sosyal Etkenler

Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, sigara içme gibi riskli davranışlara neden olması yanında, sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla KKH riskini arttırmaktadır (40).

Sosyal destek eksikliği normal otonom tonusu bozmak suretiyle, hem sağlıklı hem de KKH bulunan kişilerde kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olur (41). Buna karşılık bazı hayat tarzı faktörleri kardiyoprotektif niteliktedir. Evliliğin, dindarlık veya inancın sağladığı destek ve evcil hayvan sahipliği gibi sosyal bağıntı biçimlerinin kardiyovasküler olay riskini azalttığı bildirilmiştir (42).

2.2.2.8. Hiperlipidemi

KKH'na en fazla yol açan risk faktörü olarak bilinmektedir. Plazma lipitler genelde dört ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; yağ asitleri, kolesterol ve kolesterol esterleri, fosfoliseritler ve trigliseritler olarak bilinmektedir. Yağ asitleri plazmada serbest ve albumine bağlanarak yada lipoproteinler aracılığı ile kompleks lipitler halinde taşınırlar. Hiperlipidemi dislipideminin bir parçası olup bir yada daha fazla lipit fraksiyonunun plazmada normalden fazla miktarlarda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Hiperlipidemi, KKH'nın oluşumunda çok önemli faktör olarak bilinmektedir (43).

Dislipidemiler farklı araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Dislipidemi, lipit metabolizması bozukluklarında primer ve başka bir hastalığa bağlı olarak geliştiğinde sekonder diye iki ana gruba ayrılmaktadır. Sekonder dislipidemi daha sık görülür ve altta yatan neden ortadan kaldırılmazıca ciddi tehlike doğurur.

Fosfolipitler: Fosfolipitlerde ana yapıyı gliserol oluşturmaktadır. Gliserolün üç hidroksil gurubunun ikisi yağ asitleriyle diğeri ise fosfat ile esterleşmiş olarak bulunmakta, bu yapı fosfatidik asit olarak adlandırılmaktadır.

Trigliseridler: Vücutta en çok bulunan kompleks lipitlerdir. Yağ asitlerinin depolanma şeklidir. Trigliseritler bir gliserol molekülüne üç yağ asidin esterleşmesiyle oluşmaktadır. Hipertrigliserideminin KKH için risk faktörü olup olmadığına dair bir çok çalışma yapılmıştır.

Framingham çalışmasında yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda KKH için risk oluşturduğu gösterilmiştir (44). Ülkemizde KKH risk faktörleri araştıran TEKHARF çalışmasında 1736 kişi çalışmaya dahil edilmiş, yaş ve HDL kolesterol oranları dikkate alınarak erkek ve kadınlar TG düzeylerine göre dört gruba ayrılmışlar ve kadınlarda aterojeniteyi yansıtan TG düzeyinin 140-212 mg/dL olduğu bulunmuştur. TG düzeyi <140 mg/dL olan grup ile 170-250 mg/dL olan grup karşılaştırıldığında 140 mg/dL'nin üzerindeki trigliseridin KKH riskini özellikle kadınlarda %71 oranında arttırdığı tesbit edilmiştir.

Kolesterol: Kolesterol, dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol yada uzun zincirli yağ asitleriyle kompleks yapmış şekli olan ester kolesterol olarak bulunmaktadır. İnsanlarda total plazma kolesterolü, yaklaşık olarak 4-6.5 mmol/L'dir (43).

Vücuttaki kolesterol, diyetle alınan kolesterol ve endojen kolesterol olarak iki kaynaktan gelir. Diyet kolesterolünün tamamı hayvansal kaynaklı olup bitkisel gıdalar kolesterol içermezler. Endojen kolesterol ise karaciğer, deri ve bağırsaklar gibi çok çeşitli hücrelerde üretilmektedir.

Plazmada kolesterol, LCAT (Lesitin kolesterol açıl transferaz) enzimi ile esterleştirilmekte bu enzim de Apo A-I taşıyan HDL alt grupları ile bulunmaktadır. HDL'deki kolesterol esterleştiğinde dokulardaki kolesterolü bağlayıp HDL₂ vasıtasıyla karaciğere taşımakta, buna “tersine kolesterol taşınımı” denilmektedir. Plazmada kolesterol seviyeleri LDL reseptörleri aracılığıyla düzenlenmektedir. LDL reseptörleri hücre membranının iç kısmında, klatrin adı verilen cep tarzı

oluşumlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan kolesterol reseptörlerle birlikte endositozla lizozomlara alınmakta ve burada bir dizi reaksiyondan sonra parçalanmaktadır.

Açıl Ko-A, ACAT (kolesterol açıl transferaz) enzimi ile kolesterol, hücre içinde esterleştirilmekte, esterleşen kolesterol karaciğerde hormonlar veya safra asitleri gibi diğer steroidlerin yapımında kullanılmaktadır. Serbest kolesterol, genellikle hücre membranlarında olduğu halde ester kolesterol, aterom plaklarında ve plazmada bulunmaktadır. Bu nedenle ateroskleroz açısından esterleşmiş kolesterol serbest kolesterole oranla daha önemlidir.

Kolesterol düşürücü tedavinin aterosklerotik olayları %50 oranında geriletmediği belirtilmesine rağmen tedaviden en fazla yararlanacak olan kişileri tespit ederek tedavi için hedef kitlesi belirlemek son zamanlarda üzerinde durulan konuların başında yer almaktadır (45).

Lipoproteinler: Kompleks lipitler, kanda lipoprotein adı verilen suda çözülen makromolekül kompleksleri halinde taşınmaktadırlar. Lipoproteinlerin genel fonksiyonu, çözünmeyen lipitlerin kanda çözünebilen lipit ve protein şeklinde taşınması için görev almasıdır. Bu lipitler arasında kolesterol ve kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipitler bulunmaktadır. Lipoproteinlerle ilişkili olan ve lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan protein yapısındaki moleküllere ise apolipoprotein denmektedir. Bunların görevi ise lipoproteinlerin hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması için ligand görevi, polar olmayan lipitlerin stabilizasyonu ve lipoproteinlerin metabolizmasıdır (46).

Şilomikronlar: Şilomikronlar, plazma lipoproteinlerinin en büyük olanlarıdır. %98-99 lipit, %1-2 protein içerirler. Şilomikronlar, postprandial olarak bulunmakta, ince bağırsak epitel hücreleri tarafından üretilmektedirler. Yapılarında Apo 48, Apo A-I, Apo A-IV, Apo C ve Apo E bulunmaktadır. Metabolizmalarında lipoprotein lipaz enzimi etkilidir. Lipoprotein lipaz şilomikronlardaki trigliseridleri hidroliz ederek yağ asitlerinin oluşumunu sağlamaktadır. Bu yağ asitleri enerji deposu olarak yağ dokusunda veya tekrar trigliserid üretilmesinde kullanılmaktadır

(43). Şilomikron kalıntıları karaciğerde Apo E reseptörleri aracılığı ile temizlenmektedir.

Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL): Bu partiküller, %85-90 lipid ve %10-15 proteinden oluşmaktadır. Karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Yapılarında Apo B'nin hepatik formu olan Apo B-100, Apo C ve Apo E bulunmaktadır. VLDL, daha çok lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz ile metabolize edilmektedir. Temel işlevi, karaciğer tarafından sentez edilen trigliseridleri periferik dokulara taşımaktır. Bu nedenle bazı VLDL türleri aterojeniktir. Büyük kısmı kolesterolden zengin olan küçük parçacıklara, orta dansiteli lipoproteinlere dönüşmektedir. VLDL, LDL'nin öncülüdür (47,48).

Orta dansiteli lipoproteinler (IDL): VLDL metabolizması sırasında oluşmaktadır. Plazmada oldukça az miktarda görülmektedir. LDL öncülü olarak kabul edilmektedir. Yapısında başlıca Apo B-100 ve Apo E bulunur. Plazmadan temizlenemediği durumlarda kalıntılar hastalığı olarak bilinen ateroskleroza yol açan hastalık meydana gelmektedir (8).

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL): LDL, plazmadaki kolesterolün yaklaşık %70'ini taşımakta, yaklaşık %75 lipid ve %25 protein içermektedir. Yapısında çok az Apo E bulundurmasına karşın ana protein Apo B-100'dür. VLDL'nin hidrolizi ile oluşmaktadır. LDL, hepatositler tarafından alınarak kandan temizlenmekte, bu olaya da hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri aracılık etmektedir. Kanda LDL düzeyleri arttığında subendotelyal alanlardaki makrofajlar tarafından fagosite edilerek aterosklerozun temel lezyonu olan köpük hücrelerini ve dolayısı ile yağlı çizgilenmeyi oluşturmaktadır. LDL reseptörlerinin yapısının bozulması yada LDL'nin kendi yapısının değişimi, kanda LDL düzeylerini yükseltmekte ve KKH için direkt risk oluşturmaktadır (46).

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL): HDL, küçük partiküller halindedir ve HDL₂ ve HDL₃ olmak üzere olmak üzere iki temel alt gruba ayrılmaktadır. Yaklaşık %50 protein ve %50 lipid içermektedir. HDL'de bulunan başlıca apolipoproteinler Apo-AI, Apo-AII, Apo C ve Apo E'dir. Dolaşımdaki Apo E'lerin yaklaşık %50'si HDL'de bulunmakta olup bu fraksiyon HDL₁ olarak kabul

edilmektedir. HDL karaciğer, bağırsaklar, şilomikron ve VLDL tarafından gelen yüzey maddesinden türetilmektedir (32).

HDL, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşımaktadır. Bu taşınım şekline “ters kolesterol taşınımı” denilmektedir. HDL ayrıca LDL’nin oksidasyonunu da azaltmakta, bu etkisi ile de aterosklerozdan, dolayısı ile KKH’dan koruyucu etki göstermektedir (49).

Apolipoprotein A: HDL’nin ana iki proteini apolipoprotein A₁ ve apolipoprotein A₂ olarak tanımlanmaktadır. HDL’nin yaklaşık olarak %60’ını apolipoprotein A₁ ve %30’unun apolipoprotein A₂ oluşturmaktadır. Apolipoprotein A₁, karaciğer ve bağırsakta üretilmekte olup plazmada kolesterolü esterleştiren lesitin kolesterol açıl transferaz enziminin aktivasyonunu sağlamaktadır. Serumda Apo-A₁ düzeylerinin düşük olarak bulunmasının KKH riskini önceden belirlemede etkili bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (46).

Apolipoprotein B: İnsan plazmasında Apo B-48 ve Apo B-100 olmak üzere iki şekilde bulunur. Apo B-100; LDL, VLDL ve IDL’nin yapısında bulunur. Apo B-48 ise daha çok şilomikronların yapısında bulunmaktadır. Bir molekül lipoprotein partikülüne karşılık, bir molekül Apo B molekülü olduğundan plazmadaki ölçümü aterojenik lipoprotein partiküllerinin bir ölçütü olup aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (46).

2.2.3.Yeni Risk Faktörleri

Çoğu zaman bir risk faktörü klinik olarak önemli bir hastalığın gelişme riskini önceden haber veren bir özellik mahiyetindedir. Bazı risk faktörleri ise KKH oluşumuna direkt olarak neden olabilirler. Geniş anlamda risk faktörü, hastalık gelişme riskini önceden bildirilmesinin yanı sıra oluşumundan da sorumludur. Son zamanlarda üzerinde en çok durulan risk faktörleri enfeksiyon, protrombotik faktörler, yüksek serum homosistein, CRP ve lipoprotein (a) düzeyleridir (50,51).

2.2.3.1. Lipoprotein (a) Yüksekliği

Lp(a) diğer plazma lipoproteinlerden farklı bir yapıda olup bileşimi LDL'ye benzemektedir. Ancak LDL'den daha çok trigliserid taşımaktadır. Protein kısmı ise, tek bir monomolekül oluşturmak üzere bir disülfid bağı ile bağlanmış iki farklı proteinden oluşmaktadır. Bu protein de LDL ve VLDL'nin bağlıca yapısal proteini olup LDL reseptörüne bağlanmaktadır. İkinci protein hidrofilik protein yapıda ve Lp(a)'a özgü bir glikoproteindir.

Ciddi karaciğer hastalıklarında ve nikotinik asit tedavisinde serum Lp(a) düzeylerinde düşüşler tespit edilmiştir. Lp(a), LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınmakta, fibrinojen ve ekstraselüler matrikse affinitesi daha fazla olduğundan dolayı subendotelyal alanda LDL'den daha fazla kalmaktadır. Bu nedenle aterogenezin oluşumuna LDL'den daha fazla katkıda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliğinin KKH gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Yüksek düzeyde Lp(a), aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin çözümünü inhibe etmek suretiyle ateroskleroz gelişimini sağlamaktadır. Ayrıca Lp(a)'nın plazminojene yapısal olarak benzerliği yüzünden fibrinojen ve fibrin reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarıştığı, bu nedenle de trombotik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (53).

2.2.3.2. Enfeksiyon

Ateroskleroz ve bunun trombotik komplikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülen, Chlamidia pneumonia, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, Herpes virüs gibi bazı enfeksiyonlar vardır.

2.2.3.3. C-reaktif Protein

Düşük düzeyli enflamasyonun biyolojik göstergeleri arasında C-reaktif protein (CRP), klinik açıdan en yararlı olanıdır. Yüksek sensitiviteli C-reaktif

protein (hs-CRP) ise mevcut enflamatuvar göstergeler arasında en güçlüsüdür (54). C-reaktif protein yüksekliğinin kararsız plakların varlığını yansıttığıda bildirilmektedir. Yakın zamanlardaki gözlemler, özellikle metabolik sendromun C-reaktif protein yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Gerek akut koroner sendromlu hastalarda CRP'nin yüksek bulunması, gerekse CRP düzeyi yüksek kişilerde MI ve inme gibi olayların sıklığında artış gösterilmesi, enflamasyon ve enfeksiyonun önemine dikkat çekmiştir (55). Bu enfeksiyöz ajanlar şu mekanizmalarla aterosklerotik olayın gelişimine katkıda bulunabilirler: doğrudan endotel hasarı, inflamatuvar yanıt oluşturarak sitokinlerin salınımını tetiklemeleri ve serbest radikal oluşumu artışı, nitrik oksit salınımının azalması, trombosit ve monosit aktivasyonu, fibrinojen artışı. Bu olay sonucu vazokonstriksiyon, trombus oluşumu ve LDL oksidasyonudur (56)

2.2.3.4. Protrombotik Faktörler

Başta fibrinojen olmak üzere Von Willebrand faktör, faktör VII gibi bazı hemostatik unsurların artışı KKH riskini arttırabilirler. Bunlardan fibrinojen en önemlisidir. Artmış plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-I)'de risk oluşturur. Trombotik mekanizmaları harekete geçiren başka faktörlerde vardır. Bunlar:

a) Lokal Faktörler: Plak yırtılma derecesi, stenoz derecesi, plak dokusunun bileşimi, rezidüel trombus yüzeyi, vazokonstriksiyon.

b) Sistemik Faktörler: Kolesterol, Lp(a), katekolaminler (stres, sigara, kokain), fibrinojen, fibrinolizis bozukluğu (PAI-I, F VII, Von Willebrand faktörü, aktive trombosit), enfeksiyonlar.

2.2.3.5. Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteineminin KKH'na neden olduğu 1962 yılında McCully tarafından homosistinürinin tanımlanmasıyla birlikte ortaya çıkmıştır (57). Günümüzde KKH'nın önceden belirlenmesine yönelik bir çok çalışma yapılmış, bir çok parametre araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hiperlipideminin özellikle kolesterolün başlıca sorumlu faktör olduğu savına rağmen son yıllarda bazı koroner

kaynaklı ölümlerde, serum lipit düzeylerinin normal olması araştırmacıları başka faktörlere incelemeye yöneltmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada KKH sebebi ile ölenlerin sadece %14'ünde kolesterol yüksekliği; %57'sinde ise serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (58). Daha sonra yapılan araştırmalarda KKH oluşumunda plazma homosisten düzeyi artışının, kolesterolden çok daha önemli bir parametre olduğu fikri ileri sürülmüştür (18). Gaziantep bölgesinde, koroner arter hastalarında total homosistein değeri $19,4 \pm 8,73 \mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuş ve bölgemizde hiperhomosisteineminin KAH etiyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (59).

2.3. SEROTONİN

Kimyasal ismi 5-hidroksitriptamindir. Hayvan ve bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunurlar. İnsan vücudundaki toplam miktarının 10 mg kadar olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktarın %95'lik kısmı mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik nöronlarda bulunur. Mide-barsak çeperindeki enterik sinir sistemini (ESS) oluşturan myenterik plexus ve submukozal plexus'taki nöronların bir kısmı serotonerjik nöronlardır. Mide-barsak dışında kalan serotoninin büyük kısmı, kanda trombositler içinde ve merkezi sinir sisteminde (SSS) bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normal olarak bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Serotonin, enterokromafin hücrelerde, SSS'deki serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında sentez edilir. Nöronlar içinde turnover zamanı 1 saat, enterokromafin hücrelerde 7-12 saat kadardır. Trombositler içinde serotonin sentez edilmez; bu hücreler serotoninin plazmadan alırlar ve depo ederler. Serotonin içeren tüm hücrelerde serotonin, ATP ve iki-değerlikli katyonlarla yaptığı kompleksler halinde özel veziküller içinde bulunur. Serotonin içeren veziküller elektron mikroskobunda, ortası yoğun granüller şeklinde görünürler.

Serotonin ve trombositler: Trombositler içinde bulunan serotonin bu hücrelerin agregasyonu ve endotele yapışması (adezyonu) sırasında salıverilir. Salıverilen serotonin intakt trombositleri aktive ederek onların agregasyonunu

kolaylaştırır. Salıverilen serotonin ve trombaksan A₂'ye bağılı olarak vazokonstriksiyon olur. Bazı deneylerde trombositler den serotonin boşaltıldığında trombositlerin aktivitesinin değişmediği yani pıhtılaşmanın olduğu görülmüştür. Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sırasında salıverilen serotonin, pıhtılaşma olayını direkt etkilemeksizin, lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasına katkıda bulunur (60).

2.3.1. Enterokromafin Hücreler

Vücutta sentez edilip depo edilen serotoninin büyük kısmı mide-barsak mukozasında bulunan enterokromafin hücreler tarafından sentezlenir. Bu hücrelerde serotoninin yanı sıra P maddesi, motilin ve enkefalin gibi peptitlerinde sentezlenip depolandığı immünofluoresans yöntemiyle tesbit edilmiştir. Bu hücrelerden serotonin salıverilmesinin, splanik sinirler içerisinde gelen sempatik sinir lifleri ve vagus tarafından kontrol edildiği saptanmıştır. Enterokromafin hücreler, barsak içeriğinin yaptığı basınçla stimüle edilirler ve salıverdikleri serotonin ile primer aferent nöron uçlarını aktive ederek peristaltik refleksi başlatırlar. Ayrıca lokal kan akımını refleks sonucu artırırlar. Sempatik sinir stimülasyonu veya barsak arteri içine katekolamin injeksiyonu, beta-reseptörleri aracılığıyla enterokromafin hücrelerden serotonin salınımını artırır. Barsağın gerilmesinden başka, lümene hipertonic sıvı, asidik sıvı veya glukoz solusyonu uygulanması gibi uyaranlar da enterokromafin hücrelerin serotonin salıvermesini stimüle eder. Yukarıda ki gözlemlere göre, enterokromafin hücreler mekanik kimyasal uyaranlara yanıt veren bir transduser işlevi yapar. Salıverilen serotonin, parakrin faktör veya otokoid gibi ve bir nöromedyatör gibi çalışır. Peristaltik hareketlerin stimüle edilmesine, gasterointestinal (Gİ) kanalın çeşitli segmentlerinin tonusunun ayarlanmasına ayrıca salgılamaya ve postprandiyal mide-barsak hiporemisine katkıda bulunur. Enterokromafin hücrelerin tümörüne karsinoid tümör adı verilir (60).

2.3.2. Serotonin Uptake, Sentez ve Metabolizması

Serotonin içeren hücreler, hücre dışından serotoninini aktif transport yoluyla alırlar. Serotonin uptake'i, katekolaminlerin uptake'i gibi, kokain ve trisiklik antideprasanlarla bloke edilir. İnsanda intra venöz infüzyonla uygulanan serotoninin

90'dan fazlası akciğerden geçerken bu organ tarafından tutulur ve daha sonra metabolize edilir. Pülmoner uptake oranı serotonin intra venöz injeksiyonla verilirse yaklaşık %30'a iner. Pülmoner uptake ve metabolizmada akciğer damar yatağının endotel hücreleri ve onların içindeki monoamin oksidaz (MAO) rol oynar. Diğer yerlerdeki endotel hücreleri de serotonin uptake'i yaparlar.

Serotonin, hücrelerde besin ile alınan bir aminoasit olan triptofan'ın 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofanın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentez edilir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asit dekarboksilaz (depo dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir.

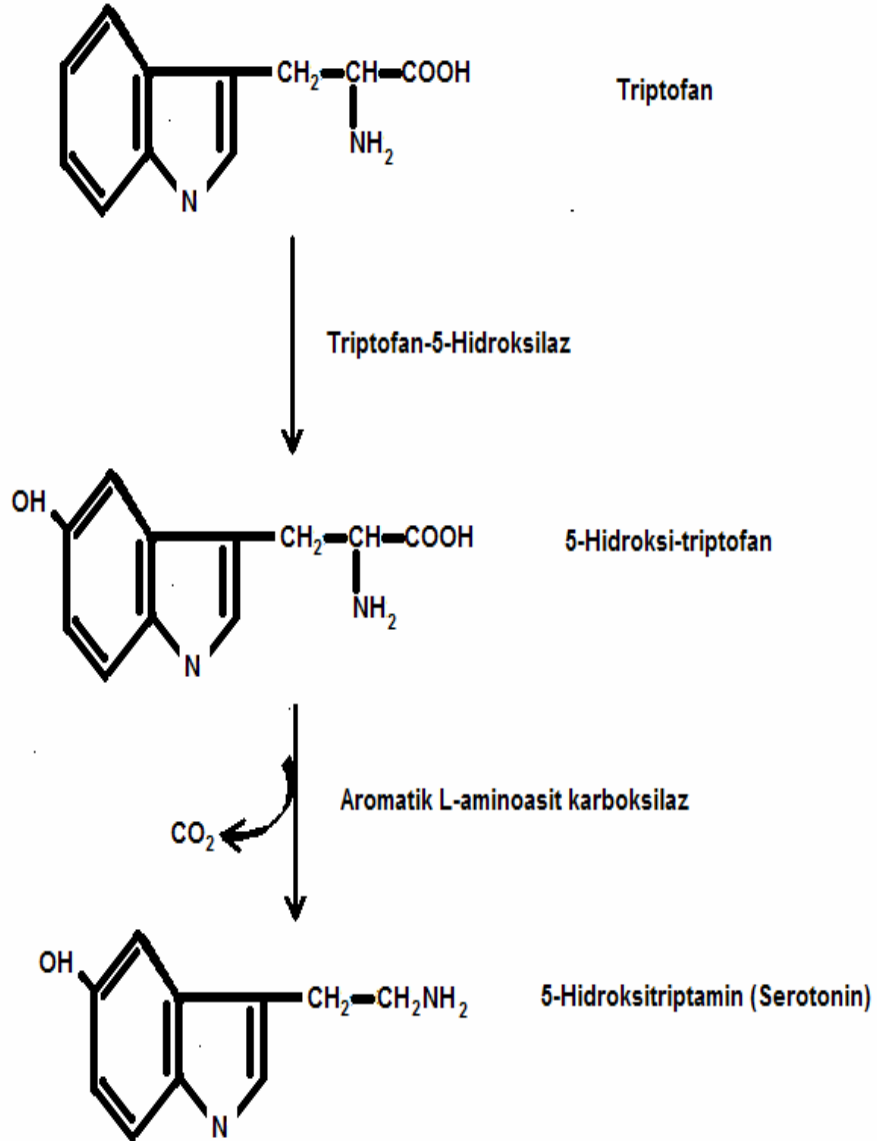
Enterokromafin hücrelerden ve SSS'deki serotonerjik sinir uçlarından, serotonin ekzositoz yoluyla salınır. Trombositlerden salıverilmesi bu hücrelerin parçalanması sonucu olur. Trombin, trombositlerden serotonin salıverilmesini neden olur.

Serotonin hücrelerde mitokondriyel monoamin oksidaz (MAO) A ve B tarafından oksidatif deaminasyon suretiyle yıkılır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı, aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asit (5-HİAA)'e oksitlenir ve böbreklerde idrar içinde atılır. İdrarda 24 saat çıkarılan 5-HİAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının (turnoverinin) bir ölçüsüdür. Aldehid türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofola indirgenir. Kandaki serotoninin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organ akciğerdir. Akciğerde perialveoler kapillerlerin endotel hücreleri serotonin uptake yaparlar ve oksidatif deaminasyon suretiyle yıkarlar.

Serotonin kan-beyin engelini geçmeye elverişli olmadığından SSS'ne giremez. Prekürsörü olan triptofan ile SSS'e geçebilir. Ağızdan triptofan verilmesi SSS'de serotonin düzeyini yükseltir. Bazı besinler (muz, ananas, ceviz gibi) içindeki serotonin ağızla alınır. Ağızdan alınan serotonin, bağırsak çeperinde bulunan MAO A tarafından ve daha az derecede olmaz üzere, karaciğerin MAO B

enzimi tarafından ilk geçişte önemli ölçüde yıkılır ve sistemik dolaşıma pek ulaşamaz (60).

Şekil 1. Serotonin Sentezi



2.3.3. Serotonin Farmakolojik Etkileri

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolünü aydınlatmak amacıyla dışarıdan intra venöz verilmek suretiyle oluşturulan etkileri insanda etraflı bir şekilde incelenmiştir.

2.3.3.1. Serotonin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Bu sistem üzerindeki etkiler, geniş çapta değişkenlik gösterir. Bunun nedeni hem direkt ve hem de refleks etkiler oluşturmaları, bu etkilerin tonus, innervasyon ve deney hayvanına uygulanan anestezi gibi faktörlere göre değişmesi ve enjeksiyonunun tekrarlanması halinde bazı etkilerine karşı taşifilaksi oluşabilmesidir. Diğer bir neden serotonin reseptör tiplerinin ve alt-tiplerinin sayısının fazla olması, farklı damar segmentlerinde farklı reseptörlerin bulunmasıdır.

Serotonin direkt etkiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç diğer damar yataklarını (cilt, böbrek, mide ve barsak, uterus, beyin, plasenta damar yatakları gibi) büzer. Serotonin damarları büzmesinde, genellikle damar düz kaslarının 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi rol oynar.

Serotonin sistemik olarak verildiğinde insanda koroner damarları büzer. Öte yandan serotonin köpek koroner, karotid ve diğer bazı damar yataklarında vazodilatasyon yapar. Bu etkiye 5-HT₁ benzeri reseptörlerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Serotonin'in vazodilatör etkisi, kısmen damar endotelinden 5-HT₁ benzeri reseptörler aracılığı ile nitrik oksit salıverilmesine bağlıdır. Tavşan ve domuz koroner arterlerinde bu etkiye 5-HT_{1D} reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Baskın etkisinin vazokonstriksiyon olduğu damarlarda, nitrik oksit salıverilmesi bu etkiyi kısmen tamponlayabilir. Damar çeperinde trombosit agregasyonu olan durumlarda trombositlerden serotonin ile birlikte salıverilen ADP de nitrik oksit salıverilmesine katkıda bulunur. Böbrek damar yatakları serotonine karşı çok duyarlıdır. Deney hayvanlarında böbrek dokusunda nekroza neden olacak kadar şiddetli vazokonstriksiyon yapar. Glomerüler filtrasyon hızını azaltarak

antidiürez oluşturur. Renal vazokonstriktör etkiye genellikle 5-HT₁ benzeri reseptörler aracılık eder; fakat tavşanda bu etkiye 5-HT₂ reseptörleri aracılık eder. Damar konstrikسیونundan sorumlu olan 5-HT₁ benzeri reseptörlerin damarsal yapılarında eskiden sanıldığından daha yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Serotonin insanda akciğer damar yatağında vazokonstriksiyon yapar. Büzücü etkisine en duyarlı damar segmenti venüller ve venlerdir. Çeşitli iskelet sisteminin damar yataklarını ise genişletir ve kan akımını arttırır. Burun mukozası damarlarında dilatör etkisinin de bulunduğu, fakat bu etkinin baskın vazokonstriktör etki tarafından maskelendiğinden dolayı ortaya çıkmadığı gösterilmiştir.

İnsanda serotonin intra venöz olarak verildiğinde kan basıncında üç fazlı bir değişmeye neden olur. İlk faz, kısa süren (1 dakikadan az) bir kan basıncı düşmesidir. Bu olay ilacın kalp ve akciğerlerdeki aferent sinir uçlarını uyararak oluşturduğu bir etkidir. İkinci faz olarak, kan basıncı yükselir. Bu ikinci faz direkt vazokonstriktör etkisine ve kemoreseptörleri uyararak vazomotor merkezi uyarmasına bağlıdır. Üçüncü faz uzun süren bir kan basıncı düşmesidir. Bu durum esas olarak iskelet kaslarının damarlarının genişlemesine bağlıdır. Vazodilatör etkisine, damar endotelinden nitrik oksit salınımının hiç olmazsa kısmen etkisi vardır. Normal deneklerde koroner arter içine serotonin verilmesi düşük dozda vazodilatasyon ve yüksek dozda hafif vazokonstriksiyon yapar. Koroner stenozu olan stabil anginalı hastalarda ise arterde geçici konstrikسیون yapar.

Kalp üzerine direk etkisi, in vivo deneylerde belirgin değildir. Serotonin Bezold-Jarisch tesiri ile kalbin atış hızını yavaşlatabildiği gibi, adrenal medulladan katekolamin salgılanmasını arttırması sonucu, indirekt etkiyle kalp stimüle edilebilir (60).

2.3.3.2. Serotonin Solunum Sistemine Etkisi

İnsanda serotonin intra venöz olarak enjekte edildiğinde, ufak dozlarda bile solunum stimüle edilir. Bu durum, kemoreseptörlerin ve trakeobranşiyal mukozadaki aferent sinir uçlarının 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla etkilenmesine bağlıdır. Yüksek dozda, solunum merkezi üzerinde direkt stimüle etkisinin olduğu da varsayılmaktadır (60).

2.3.3.3. Serotoninin Gastrointestinal Kanal ve Diğer Düz Kaslı Yapılara Etkisi

İnsanda ince bağırsak düz kasları serotonine karşı çok duyarlıdırlar. Kan basıncını etkilemeyen ufak dozlarda bile bağırsakta önce spazm sonra peristaltik hareketlerde artış olur. İshal ve karın ağrısı oluşturabilir. Barsak düz kaslarını hem direkt stimüle eder hem de, Auerbach pleksusunda bulunan parasempatik gangliyon hücrelerini ve enterik sinir sisteminin diğer nöronlarını uyarmak suretiyle indirekt olarak stimüle eder. Serotonin'in barsak üzerindeki etkisi en etraflı şekilde kobay ileumunda incelenmiştir. Bu yapıda 5 tip serotonin reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Bunlardan 5-HT₂ reseptörler barsak düz kasında bulunurlar ve serotoninin direkt kasıcı etkisine aracılık ederler. 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu nöronları yavaş olarak depolarize etmek suretiyle uyarır. Midede bulunan sinirlerde bulunur ve mide fundusunun gevşemesine neden olur ve alınan besine uyum sağlamayı kolaylaştırır. 5-HT_{1P} reseptörler besin alerjisi sırasında barsak çeperindeki mast hücrelerinden salıverilen serotoninin barsakta salgılamayı ve motiliteyi arttırmasını, 5-HT₄ reseptörlerle beraber, aracılık eder. 5-HT₃ reseptörler, miyenterik ara nöronlar ve sekretomotor nöronlar üzerinde bulunur. Bulundukları hücrenin hızlı bir şekilde depolarize olmasına neden olan iyonotropik reseptörlerdir. 5-HT₄ reseptörler ise submukozal pleksustaki sekretomotor nöronlarda bulunurlar. 5-HT₄ reseptör aktivasyonu hücrede Gs proteini aracılığı ile adenilat siklazı stimüle eder (60).

2.3.4. Serotonin Reseptörleri

Serotoninin yukarıda sayılan efektör hücre ve nöronlar üzerindeki esas olarak serotoninin, hücre membranında bulunan kendine özgü reseptörleri aktive etmesine bağlıdır. Son zamanlarda beyinde ve periferde fonksiyonel 5-HT₆ ve 5-HT₇ serotonin reseptörünün varlığı kanıtlanırsa da serotonin reseptörleri halen 4 grupta incelenmektedir.

5-HT₁ reseptörleri, en çeşitli reseptör içeren gruptur. Bu grupta 6 reseptör alt tipinin varlığı gösterilmiştir; i) 5-HT_{1A}, ii) 5-HT_{1B}, iii) 5-HT_{1C}, iv) 5-HT_{1D}, v) 5-HT_{1E}, vi) 5-HT_{1P}. Bu reseptörlerin bulundukları yerler ve canlılar farklılık

gösteriyordu. Farklı canlılarda aynı homolog etkiye sahip olanlar vardı. Mesela bazı rodentlerin (fare, sıçan, hamster gibi) beyinlerinin belirli bölgelerinde, 5-HT_{1B} reseptörleri bulunurken insan dahil incelenen diğer memelilerin beyninin aynı bölgelerinde 5-HT_{1B} reseptörleri yerine homologları olan 5-HT_{1D} reseptörleri bulunur. Araştırmalar, 5-HT_{1C} ile 5-HT_{2C} reseptörlerinin de homolog olduğunu kanıtlamıştır. Bundan dolayı 5-HT₁ reseptörünün alt tip reseptör sayısı 4 olarak kabul edilir. Bazı araştırmalar halen yukarıda belirtilen 5-HT₁ reseptör alt tiplerine uymayan atipik reseptörlerin varlığını gösteriyor. Onun için bu reseptörlere 5-HT₁ benzeri reseptörler denmektedir.

5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri Bradley ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanmıştır. Bu reseptörler daha önceden Gaddum ve Picarelli (1957) tarafından tanımlanan sırasıyla serotonin D ve serotonin M tipi reseptörlerdir. 5-HT_{2A} reseptörler barsakta; 5-HT_{2B} reseptörler sıçan mide fundus düz kaslarında bulunurlar. Serotonin yaptığı kasılmaya aracılık ederler. 5-HT_{2C}'ler beyinde koroid pleksusta bulunur ve fonksiyonu belli değildir. 5-HT₃ reseptörleri periferik ve SSS nöronlarında bulunup serotonin yaptığı hızlı depolarizasyona aracılık ederler.

5-HT₄ tipi reseptörler ise ikinci haberci oluşturma yaklaşımıyla tanımlanmışlardır. Bu reseptörler adenilat siklaz stimülasyonuna aracılık eden reseptörlerdir. K (potasyum) kanallarını kapatarak ekstabıl hücrelerde yavaş depolarizasyon yaparlar. Bu reseptörlerin beyinde, insan ve domuz kalbinde bulunduğu gösterilmiştir.

2.3.4.1. Serotonin Reseptörlerinin Sinyal Transdükleme Mekanizmaları

Serotonin reseptörleri, 5-HT₃ reseptörleri hariç, G proteini ile kenetlenen 7 transmembranal segmentli (heptahelikal) reseptörlerdir. 5-HT₃ reseptörleri; nikotinik reseptörler, GABA_A, glisin ve glutamat NMDA reseptörleri gibi bir iyon kanalının intrinsik bir kısmını oluştururlar. 5-HT₃ reseptörleri membranda sodyum kanalı ile direkt kenetlenmiştir. Başka bir deyişle kanal reseptör molekülünün bir parçasıdır. 5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonu, sodyum kanalını açarak nöronlarda ve sinir uçlarında hızlı depolarizasyon yapar. Diğer serotonin reseptörleri

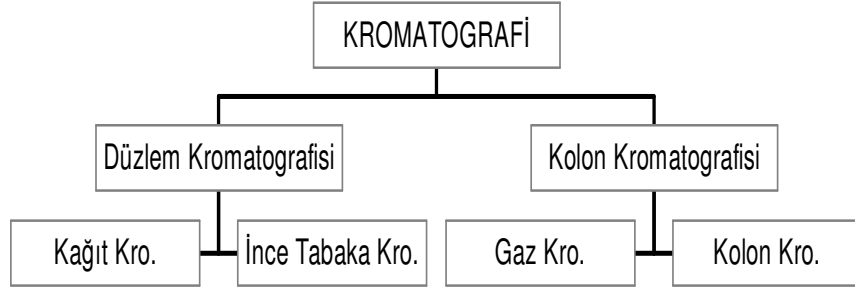
membrandaki bir G proteini aracılığıyla ikinci haberci sentez eden enzimlerle kenetlenirler. Mesela bu reseptörlerden 5-HT₄ reseptörleri, G proteini aracılığıyla adenilat siklazı stimüle edecek şekilde kenetlenmiştir. 5-HT₂ reseptörleri, membranda fosfolipaz C ile kenetlenmiş olup, bu reseptörün aktivasyonu sonucunda fosfolipaz C enzimi sayesinde fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatın parçalanıp ikinci haberci (inozitol trifosfat ve diasilgliserol) oluşturmaya neden olur.

2.4. KROMATOĞRAFİK TEKNİKLER

Bu çalışmada katılımcılardan alınan numuneler Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi denilen HPLC (High Performance Liquid Chromatography) cihazıyla içerisindeki serotonin miktarı tetkik edilmiştir.

Kromatografi bir örnek karışımdaki çözünmüş yapıların sabit ve hareketli faz denilen fazlarda farklı dağılımına dayanan fiziksel bir ayırma yöntemidir. Kromatografik ayırım yönteminde hareketli faz örneği, sabit (hareketsiz) fazı içeren düzlem veya kolon boyunca taşımaktadır. Hareketli faz, sabit fazın içinden geçtikçe çözünmüş moleküller iki faz arasında dağılırlar. Sabit faza ilgisi daha az olan maddeler, daha çok ilgisi olanlara oranla, hareketli fazda daha uzun süre kalırlar. Düşük affiniteli çözünmüş moleküller daha hızlı göç ederek, sabit faza daha çok ilgisi olan çözünmüş moleküllerden ayrılırlar. Daha sonra hareketli fazın fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştirilmesi ile, sabit faza kuvvetli bir şekilde bağlanmış olan çözünmüş moleküllerde yerlerinden ayrılırlar. Kromatografinin düzlem ve kolon kromatografisi tipinde iki farklı uygulaması vardır. Şekil 2’de kromatografi çeşitleri sınıflandırılmıştır.

Şekil 2. Kromatografi Çeşitleri



2.4.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

HPLC metodu bir kolon kromatografisidir. Kolon kromatografisinde, üzeri sabit fazla kaplanmış veya kimyasal olarak bağlanmış olan destek partikülleri bir kolon içinde paketlenmiştir veya sabit faz kolonun iç yüzeyine kaplanmıştır. Buradaki teknik, hareketli fazın gaz olmasıyla gaz kromatografisi; sıvı olmasıyla da sıvı kromatografisi ismini alır. Sıvı kromatografisinde sabit faz, küçük çaplı partiküllerden oluştuğundan, teknik yüksek basınçlı sıvı kromatografisidir. Çalışmadaki kolon kromatografisinde, hareketli faz sıvı olduğu için, sıvı kromatografisi olan HPLC metodu kullanıldı.

HPLC metodunda kullanılan kolonun verimi, kolon dolgu maddesinin boyutuyla ters orantılı, yüksek basınçla doğru orantılıdır. Onun için yüksek verimli HPLC kolonlarından sıvıların pompalanması için göreceli olarak yüksek basınçlar gerekir. Sonuç olarak teknik “Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi” olarak anılır (61,62,63).

Temel bir yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde aşağıda ki elemanlar bulunmalıdır.

- Çözülmüş moleküllerin ayrılması için kromatografik kolon.
- Hareketli fazı saklandığı çözücü tankı.
- Örneğin bir miktarını kolana vermek için enjektör.
- Kolondan çıkışları esnasında ayrılmış analitleri saptamak için sistem üzerinde dedektör.
- Sistemi kontrol eden ve verileri işleyen bilgisayar.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu, 7'si bayan 25'si erkek olmak üzere toplam 32 kişiden oluşturuldu. Bu hastalar Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesinin Koroner Yoğun Bakım ünitesine sevk edilmiş hastalardı. Bu hastalara koroner anjiyografileri sonucunda ateroskleroz tanısı konulmuştur. Çalışma grubundaki kişilerin adı, soyadı, yaşı, kilosu, sigara ve alkol kullanma durumu, koroner rahatsızlık bakımından aile öyküsü ve başka hastalığının olup olmadığı yönünden gerekli bilgiler alınıp hazırlanan hasta formuna kaydedildi. Ayrıca hastalardan alınacak numuneyle nasıl bir çalışma yapılacağı hastalara anlatılıp izinleri alındı.

3.2.Kontrol Grubu

Kontrol grubu, 8'i erkek 12'si bayan olmak üzere toplam 20 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturacak kişilerin şimdiye kadar hiçbir şekilde KKH belirtileri göstermemiş olmaları ve ailesel öyküsünde ateroskleroz tanısı olmaması dikkate alındı. Ayrıca kontrol grubunu oluşturacak kişiler hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kronik hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanmayan sağlıklı kişiler arasından seçildi. Çalışma grubunda olduğu gibi bu gruptaki katılımcıların da ad, soyad, yaş, kilo gibi verileri alınıp kaydedildi.

3.3. Numunelerinin Alınması ve Analizi

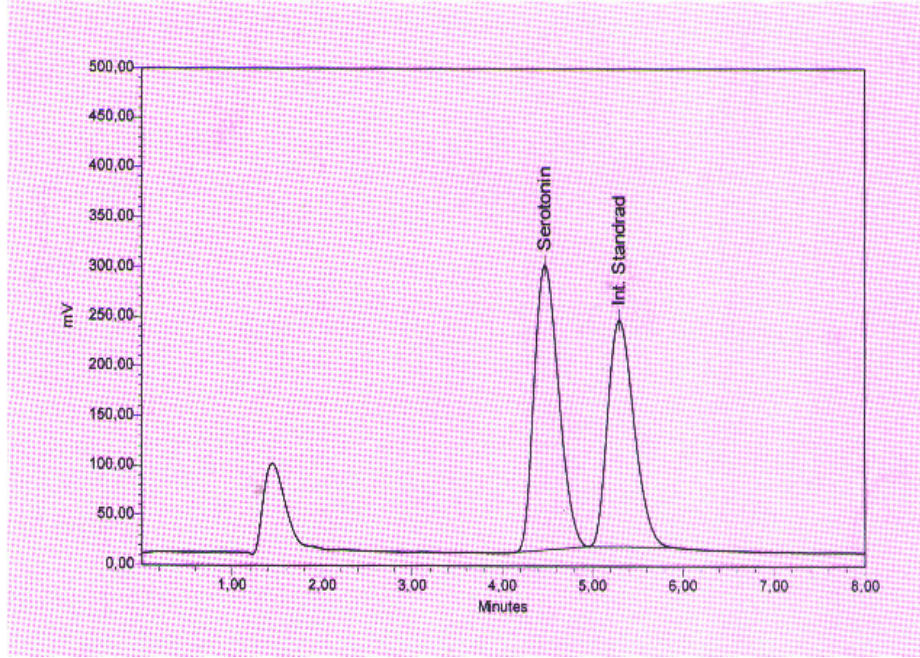
Çalışmamızın temeli, kontrol ve hasta grubundaki katılımcıların idrar numunelerini, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) tekniği ile serotonin miktarının ölçümüne dayanıyordu.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların izni doğrultusunda yaklaşık 10 ml spot idrar numuneleri sabah 9:00-10:00 civarında düz tüplere alındı. Düz tüpler içerisine koruyucu olarak 1/10 oranında %25'lik HCl asit ilave edildi. Daha sonra vakit kaybetmeden tüpler -20 C°'de dondurulup saklandı. Serotonin miktar analizi, dondurma işleminden yaklaşık bir ay sonra gerçekleştirilmiş olup, çözdürülen numuneler bir defa kullanıldı.

Serotonin miktar analizi, Chromsystems®(München-Germany) cihazı ve serotonin kiti kullanılarak spot idrarda yapıldı. Serotonin miktar analizi, kit prospektüsüne uygun şekilde yapıldı. Kullanılan cihazın özelliklerini ve analizin nasıl yapıldığını sıralayacak olursak;

- Cihazın tekniği elektrokimyasal dedektörlü ölçüm tekniği idi. Serotonin 400-500 mV aralığında (Ag/AgCl referans elektrotuna karşı) ölçüldü.
- Cihazın akım hızı 0,8-1,3 ml/dak. olarak ayarlandı.
- Kolonun arkasında ki toplam basınç 3000 PSI'yi geçmedi. Bu basınç ayarında serotonin yaklaşık 4 dakika sonra pik yaptı ve total analiz süresi yaklaşık 7 dakika sürdü.
- Cihaza verilen çalışma numunesinin miktarı yaklaşık 20-50 µL idi.
- Sistemin linearitesi 1-1000 µg/L idrar; tespit alt sınırı 1 µg/L idrar; ölçümler içi kesinliği yaklaşık %3; ölçümler arası kesinliği yaklaşık %5 idi. Şekil 3'de serotonin analiz sonucunun grafiği görülmektedir.

Şekil 3. Serotonin analiz grafiği



Sistemin kalibrasyonunda internal standart olarak N-Metilserotonin kullanıldı. N-Metilserotonin miktarı 0,5 mg/L idi. Çalışmamızda 4 ml idrar numunesine 100 µL internal standart ilave edildi.

3.4. Çalışma Numunelerinin Hazırlanması

Çalışmamızda, Chromsystems®(München-Germany) HPLC cihazı ve aynı markanın serotonin analiz kiti kullanıldı. Çalışmada kullanılan çalışma örnekleri bu kit prospektüsüne uygun şekilde hazırlanıp cihaza verildi. Çalışma örnekleri aşağıda ki işlemler takip ederek hazırlandı.

- 4 ml idrar, 6 ml dilüsyon tamponu ve 100 mikrolitre internal standart karıştırıldı.
- pH NaOH ile 5.5'e getirildi.
- Daha sonra bu örnek kit içinde bulunan tüpe dökülüp süzülüdükten sonra süzüntü atıldı.
- Bu tüpten daha sonra 10 ml saf su geçirilip süzülüdükten sonra süzüntü atıldı.

- Daha sonra tüpten 3 ml yıkama tamponu geçirilip süzildükten sonra süzüntü atıldı.
- Daha sonra bu tüpten 20 ml elüsyon tampon geçirilip süzildükten sonra süzüntü muhafaza edildi. Tüp atıldı.
- En son muhafaza edilen süzüntü HPLC cihazında analiz için kullanıldı. Bu süzüntüden 20 µL çalışma numunesi HPLC cihazına vererek serotonin miktar analizi yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri MedCalc programı kullanılarak yapıldı. Nonparametrik bir test olan Mann Witney U Test kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını öğrenmek için Kolmagorov-Smirnov testi kullanıldı. Sonuçlar normal dağılıma uymadığı için sonuçlar, ortalama $\pm$ standart hata şeklinde verildi. Veriler arasındaki ilişkinin olup olmadığını görmek için Sperman Korelasyon ve Multiple Regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde olasılık değeri olan p'nin, 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, BMI-1, BMI-2, serum kreatinin düzeyleri, serum AST düzeyleri, serum ALT düzeyleri ve aile öyküsünde ateroskleroz tanısının olup olmadığı gibi karakteristik özellikleri Tablo 4.1’de karşılaştırıldı. Sigara kullanımı olarak günde ≥ 5 adet sigara içen kişilerin aktif kullanıcı olduğu kabul edildi. BMI-1, bel çevresi/kalça (cm/cm) olarak; BMI-2 ise kilo/boy² (kg/m²) olarak alındı. Sonuçlar normal dağılıma uymadığı için sonuçlar Ortalama $\pm$ Standart hata (SEM) şeklinde verildi.

Tablo 4.1. Kontrol ve Hasta grubunun karakteristik özellik bakımından karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart hata)

Değişkenler	Hasta Grubu N=32	Kontrol Grubu N=20	Olasılık Değ. (p)
Yaş (yıl)	60.54 $\pm$ 2.16	58.95 $\pm$ 2.20	p>0.05
Cinsiyet (%)	7 B/ 25 E	12 B/ 8 E	
Sigara (%)	50 (16)*	45 (9)	p<0.05
Diyabet (%)	34 (11)		
Hipertansiyon (%)	43 (14)		
Aile Öyküsü (%)	65 (21)		
Kreatinin (mg/dL)	1.31 $\pm$ 0.14**	0.82 $\pm$ 0.05	p<0.01
BMI-1 (cm/cm)	0.97 $\pm$ 0.01***	0.77 $\pm$ 0.15	p<0.01
BMI-2 (kg/m ²)	26.20 $\pm$ 0.78	24.87 $\pm$ 0.50	p>0.05
AST (U/L)	37.26 $\pm$ 5.88*****	21.35 $\pm$ 1.12	p<0.02
ALT (U/L)	34.25 $\pm$ 6.03*****	20.50 $\pm$ 1.71	p<0.04

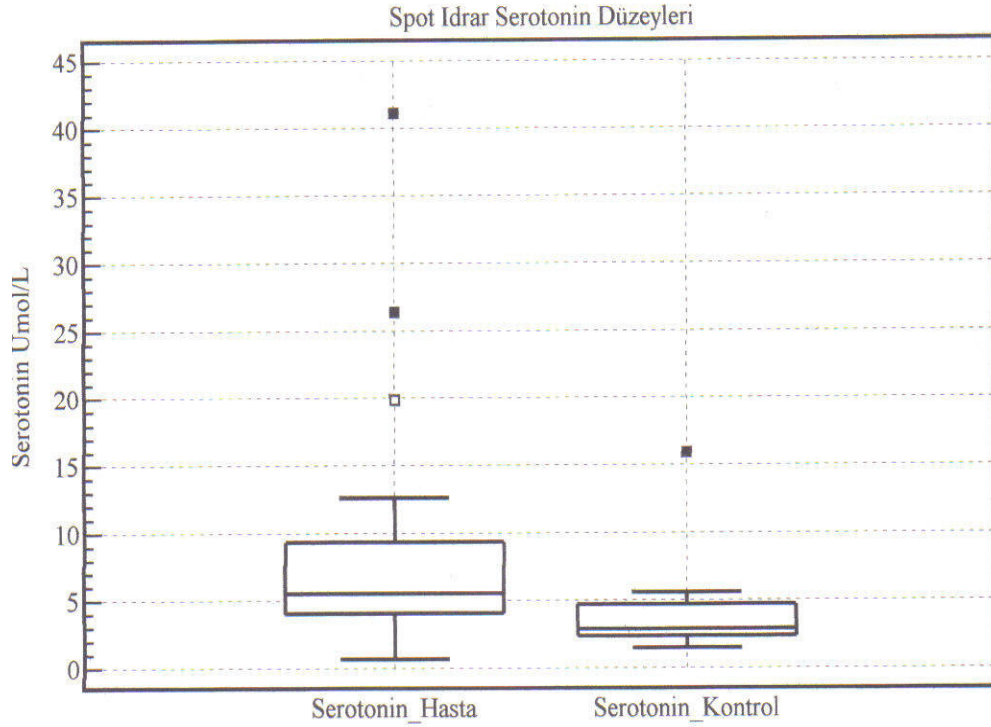
Spot idrar numunelerinde Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (Chromsystems®München-Germany) cihazında yapılan serotonin analizi sonucunda kontrol ve hasta grubunun serotonin sonuçlarının normal dağılıma uymadıkları yapılan istatistiksel analiz sonucunda tesbit edildi. Hasta grubunun serotonin düzey ortalaması $8.22 \pm 7.90 \mu\text{mol/L}$; kontrol grubunun serotonin düzey ortalaması $3.90 \pm 3.10 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Aritmetik ortama sonuçları normal dağılıma uymadığı için grup verilerinin ortanca değeri Tablo 4.2’de verildi. Hasta grubunun serotonin ortanca değeri $5.51 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$; kontrol grubunun serotonin ortanca değeri $2.86 \pm 0.69 \mu\text{mol/L}$ ’dir. Bu ortanca değerler Şekil 4’de gösterildi.

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol grubunun, serotonin sonuçlarının ortanca değerleri (Ortanca $\pm$ Standart Hata)

	Hasta Grubu N=32	Kontrol Grubu N=20
Serotonin ($\mu\text{mol/L}$)	$5.51 \pm 1.40^*$	2.86 ± 0.69

* $p < 0.03$

Şekil 4. Hasta ve Kontrol grubunun serotonin miktarı.



Yukarıdaki grafik Box-Whisker plot grafiği olup, bu grafikte kutuların ortalarında bulunan yatay çizgi, veriler içerisindeki ortanca değeri göstermektedir. Kutunun üst sınırı 75 persentil dağılımını; kutunun alt sınırı 25 persentil dağılımını göstermektedir. Kutunun üzerinde bulunan kesikli yatay çizgi ise en yüksek veriyi; altta bulunan kesikli yatay çizgi en düşük veriyi göstermektedir.

Hasta grubunda bulunan serotonin düzeyleri ile diğer parametreler arasında Multiple Regresyon ve Korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı sonuç elde edilmedi. ($p>0.05$).

Hasta grubunun serum glikoz, albumin, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, CK, CK-MB, total bilirubin, WBC, PLT, sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri normal referans değerleriyle Tablo 4.3’de karşılaştırıldı.

Tablo 4.3. Hasta grubunun referans aralığına göre kan serum sonuçları. (Ortalama $\pm$ Standart Hata)

	Hasta Grubu N=32	Referans Aralığı
Glukoz (mg/dL)	180.28 $\pm$ 23.73	70 - 110
Albumin (g/dL)	3.81 $\pm$ 0.15	3.4 - 5.0
To. Kolesterol (mg/dL)	157.70 $\pm$ 12.44	110 – 200
HDL-C (mg/dL)	37.45 $\pm$ 2.34	30 – 65
Trigliserid (mg/dL)	155.00 $\pm$ 25.90	30 – 200
CK (U/L)	297.86 $\pm$ 136.74	21 – 232
CK-MB (U/L)	44.6 $\pm$ 13.30	0 – 24
T. Bilirubin (mg/dL)	1.36 $\pm$ 0.37	0 -1
WBC (10 ³ / μ L)	8.42 $\pm$ 0.45	4.5 -10.5
PLT (10 ³ / μ L)	249.00 $\pm$ 15.61	150 – 450
Sodyum (mmol/L)	137.20 $\pm$ 1.10	133 -145
Potasyum (mmol/L)	4.71 $\pm$ 0.14	3.5 - 5.1
Kalsiyum (mg/dL)	8.58 $\pm$ 0.28	8.5 – 10.1

5. SONUÇLAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Servisinde yatan ve koroner anjiyografileri sonucunda ateroskleroz tanısı konulan 32 kişiden oluşmuş Hasta Grubu (n=32, 7B/25E) ile normal sağlıklı kişilerden oluşmuş 20 kişilik Kontrol Grubu (n=20, 12B/8E) katılmıştır. Kontrol Grubunu oluşturan kişiler, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalığı bulunmayan, ilaç kullanmayan ve aile öyküsünde ateroskleroz tanısı bulunmayan kişiler arasından seçildi

Hasta Grubunun (n=32, 7B/25E), yaş ortalaması 60.54 ± 2.16 ; erkek sayısı %78 (25/32); kadın sayısı %21 (7/32); sigara kullanan kişi sayısı %50 (16/32), diyabet hastalığı bulunan kişi sayısı %34 (11/32); hipertansiyonu bulunan kişi sayısı %43 (14/32); aile öyküsünde ateroskleroz tanısı bulunan kişi sayısı %65 (21/32); BMI-1 0.97 ± 0.01 (cm/cm); BMI-2 26.20 ± 0.78 (kg/m²); serum kreatinin düzeyleri 1.31 ± 0.14 (mg/dL); serum ALT düzeyleri 34.25 ± 6.03 (U/L); serum AST düzeyleri 37.26 ± 5.88 (U/L) olarak bulundu.

Kontrol Grubunun (n=20, 12B/8E), yaş ortalaması 58.95 ± 2.20 ; erkek sayısı %40 (8/20); kadın sayısı %60 (12/20); sigara kullanan kişi sayısı %45 (9/20); BMI-1 0.77 ± 0.15 (cm/cm); BMI-2 24.87 ± 0.50 (kg/m²); serum kreatinin düzeyleri 0.82 ± 0.05 (mg/dL); serum ALT düzeyleri 20.50 ± 1.71 (U/L); serum AST düzeyleri 21.35 ± 1.12 (U/L) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun bulunan bu değerleri Tablo 4.1’de karşılaştırıldı.

Hasta Grubunun ve Kontrol Grubunun sigara kullanan kişi sayısı (p<0.05), BMI-1 (p<0.01), serum kreatinin (p<0.01), serum ALT (p<0.04) ve serum AST (p<0.02) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

HPLC cihazında yapılan serotonin analizi sonucunda, hasta grubunun serotonin düzey ortalaması $8.22 \pm 7.90 \mu\text{mol/L}$ (Ortalama $\pm$ Standart Sapma); kontrol grubunun serotonin düzey ortalaması $3.90 \pm 3.10 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Sonuç değerlerinin normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Bu yüzden hasta ve kontrol gruplarının serotonin düzeylerinin karşılaştırması, serotonin ortanca değerleri alınarak Tablo 4.2’de gösterildi. Hasta grubunun serotonin düzeyleri ortanca değeri $5.51 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$; kontrol grubunun serotonin düzeyleri ortanca değeri $2.86 \pm 0.69 \mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Ortanca değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.03$).

Hasta grubunun serum glukoz düzeyleri $180.28 \pm 23.73 \text{ (mg/dL)}$; albumin düzeyleri $3.81 \pm 0.15 \text{ (g/dL)}$; total kolesterol düzeyleri $157.70 \pm 12.44 \text{ (mg/dL)}$; HDL-kolesterol düzeyleri $37.45 \pm 2.34 \text{ (mg/dL)}$; trigliserid düzeyleri $155.00 \pm 25.90 \text{ (mg/dL)}$; CK düzeyleri $297.86 \pm 136.74 \text{ (U/L)}$; CK-MB düzeyleri $44.6 \pm 13.30 \text{ (U/L)}$; total bilirubin düzeyleri $1.36 \pm 0.37 \text{ (mg/dL)}$; WBC düzeyleri $8.42 \pm 0.45 \text{ (10}^3/\mu\text{L)}$; PLT düzeyleri $249.00 \pm 15.61 \text{ (10}^3/\mu\text{L)}$; sodyum düzeyleri $137.20 \pm 1.10 \text{ (mmol/L)}$; potasyum düzeyleri $4.71 \pm 0.14 \text{ (mmol/L)}$; kalsiyum düzeyleri $8.58 \pm 0.28 \text{ (mg/dL)}$ olarak bulundu. Bulunan bu değerler, değişkenlerin referans aralıklarıyla Tablo 4.3’de karşılaştırıldı. Bu değerlerden serum glukoz düzeyleri, CK düzeyleri ve CK-MB düzeyleri beklendiği gibi referans değerlerinin dışında ve yüksek olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmaya katılan hasta grubu, Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım ünitesine sevk edilmiş hastalardı. Koroner anjiyografilerinde ateroskleroz olgusunun görüldüğü bu hastalar akut koroner sendromlu kişilerdi.

Çalışmaya katılan hasta grubunun aile öyküsünde ateroskleroz olgusunun yüksek olması dikkat çekicidir. Bu durum ateroskleroz olgusunun kalıtımla geçtiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, ailesel ateroskleroz öyküsü olan kişilerde KKH riskinin 12 kat daha arttığı belirtilmektedir (4). Hatta ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plaklarının yerlerinin aynı olduğu saptanmıştır (17).

Çalışmaya katılan hasta grubunun sigara kullanma yüzdeleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda sigaranın ateroskleroz için en önemli risk faktörü olduğu belirtilmişti. İçilen sigara miktar ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır (20).

Kreatinin, iskelet kasında kreatinden enzimatik olmayan dehidrasyonla oluşmaktadır. Serum kreatinin düzeyi ile idrarla atılan kreatinin düzeyi kronik böbrek yetmezliği olmayan normal kişilerde kas kitlesinin bir göstergesidir. Çalışmamızdaki hasta grubunun erkek sayısı %78 (25/32); kontrol grubunun erkek sayısı %40 (8/20) olduğu için ve erkeklerin kas kitlesi bayanların kas kitlesinden daha fazla olduğu için, hasta grubunun serum kreatinin düzeyinin kontrol grubunun serum kreatinin düzeyinden yüksek çıkması normaldir.

BMI-1 hesaplaması bel çevresi/kalça çevresi (cm/cm) olarak hesaplandı. Hasta grubunun BMI-1 ortalaması, kontrol grubunun BMI-1 ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. Çalışmamızdaki bu sonuç daha önce bildirilen, abdominal obezitenin KKH için bir alt risk olduğu gerçeğini kanıtlamaktadır (38). BKI-1'in

yüksek çıkması bel çevresinin yani abdominal obezitenin fazla olmasıyla doğru orantılıdır.

Çalışmadaki hasta grubunun serum AST ve ALT düzeylerinin kontrol grubunun serum düzeylerinden yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Hasta grubunda ateroskleroz olgusu ve buna bağlı olarak kalp hastalıklarının olması ayrıca koroner yoğun bakımda kullandıkları ilaçlardan dolayı serum AST ve ALT düzeyleri sağlıklı kontrol grubunkinden anlamlı bir şekilde yüksekti.

Hasta grubunun serum glikoz, albumin, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, CK, CK-MB, total bilirubin, WBC, PLT, sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri normal referans değerleriyle karşılaştırıldı. Bunlardan serum glikoz düzeyi, CK düzeyi ve CK-MB düzeyi yüksek olup normal referans değerler arasında değildi. Glikoz düzey yüksekliğinin nedeni olarak hasta grubunun %34'ünün diyabet hastası olduğu gerçeğini belirtebiliriz. Serum CK ve CK-MB enzim düzeylerinin KKH riskinin bir göstergesi olarak yüksek çıkması beklenen sonuçtur.

Çalışmamızda hastalardan toplanan idrarın spot olarak alınması çalışmamızın güvenilirliğini etkileyen bir durum değildir. 24 saatlik idrar toplanmasının zor olması ve literatürde spot idrar kullanılarak yapılan bir çok çalışmanın olması spot idrar kullanmamıza neden oldu. Diyabetik nefropati gibi böbrek hastalıklarında spot idrar/kreatinin oranı kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur (76,77,78). Ayrıca çalışmamızda numunelerin günün aynı saatinde toplanmış olması çalışmamızın güvenilirliğini arttıran bir diğer nedendir.

Serotoninin okside ürünü olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HİAA) idrarla dışarı atılır ve 5-HİAA'ın idardaki analizi bize serotonin metabolizması hakkında bilgi verir. Akut apandisit tanısı koymada spot idrar/kreatinin oranı kullanılarak yapılan çalışmanın yanında, aynı hastalık için sadece spot idrar kullanılarak yapılan çalışma da vardır (79,80). Her iki çalışmada da idrarda 5-HİAA analizi yapılmıştır. 5-HİAA aynı zamanda tümör belirtecidir (81).

Çalışmamız sonucunda aterosklerotik hastalardaki serotonin düzeylerini aterosklerotik olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Aterosklerotik agregasyon ve adesyon sonucu trombosit agregasyonun olmakta, trombositlerden serotonin ve serotoninle sinerjistik etkisi olan Tromboksan A₂ salınmaktadır (64,65,66). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki koroner arter içine düşük dozda serotonin verilmesi vazodilatasyona, yüksek dozda serotonin verilmesi vazokonstriksiyona neden olmaktadır (60). Trombositlerden salgılanan serotonin kas damarları dışındaki damarlarda vazokonstriksiyona, kas damarlarında ise vazodilatasyona neden olur. Kas damarların vazokonstriksiyona neden olmamasının nedeni, kas damarlarında 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerinin bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Aterosklerotik durumlarda damar çeperinde meydana gelen trombosit agregasyonu sırasında trombositlerden serotoninle birlikte ADP salınır. Bu salınan ADP damar hücrelerinden NO üretilmesine ve damarda vazodilatasyona neden olmaktadır. Ayrıca damar endotelinde bulunan 5-HT₁ benzeri reseptörler aracılığıyla, serotonin sayesinde NO salgılanmakta ve vazodilatasyon olmaktadır. NO blokeri kullanılarak yapılan çalışmalarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisine bağlı olarak kan akışının hızlandığı görülmüştür (67). Ayrıca bazı çalışmalar ilerlemiş ateroskleroza bağlı bozulmuş endotele sahip damarlarda serotoninin vazokonstriksiyon etkisinin maskelenmediği görülmüştür (68). Buradan serotoninin normal damarda, hem vazodilatasyon hemde vazokonstriksiyon yaptığı; ilerlemiş aterosklerotik damarda ise vazokonstriksiyona neden olduğu görülmektedir. Aterosklerotik damarda ki vazokonstriksiyon, aterosklerozun dinamik yapı kazanmasını ve ateroskleroza daha da ilerletti yorumu yapılabilir.

Serotonin ayrıca büyüme faktörlerinin salgılanma uyarısını yaparak damarda bulunan düz kas mitogenezi ve düz kasların göç ederek proliferasyonunu sağlar (69,70). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar serotoninin, hücre hasarı ve hücre proliferasyonunda etkili olduğunu göstermektedir (71). Buradan serotoninin aterosklerozun oluşumunda ve ilerlemesinde etkili olduğu söylenebilir.

Aterosklerozun gelişimini sağlayan büyüme faktörlerinin (Endotelin, Anjiyotensin gibi) ve serotoninin reseptör inhibitörlerini kullanarak ateroskleroz gelişimi durdurulabilir (69,72,73). Serotonin reseptör antagonistlerinden biri ve en

etkilisi olan katanserin trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonun inhibe etmektedir (60).Yapılan çalışmalarda, aterosklotik hastalardaki katanserin tedavisi aterosklerotik vasküler komplikasyonları düşürmemekte, ölüm oranının düşmesinde etkili olmaktadır (74,75). Buradan serotonin antagonistlerinin ateroskleroz gelişimini durdurduğu sonucuna varılabilir.

Hara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tam kan plazma serotonin düzeyi ateroskleroz için bir belirteç olabilir (82). Serotonin okside yıkılma ürünü olan 5-HİAA idrarla atıldığından ve 5-HİAA, serotonin metabolizmasının göstergesi olduğu için çalışmamızı spot idrarda HPLC tekniği kullanarak 5-HİAA analizi yapıp değerlendirdik.

Sonuç olarak serotoninin akut koroner sendromlu kişilerin ateroskleroz etiyopatogenezinde rolü olduğunu ve bir belirteç olarak kullanılabileceğini ancak hasta sayısının azlığı (imkan kısıtlılığından dolayı) bu çalışmanın bir ön çalışma olduğunu, daha geniş çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca serotoninin ateroskleroza başlatmada, ilerletmedeki rolü ve serotoninin antagonistlerinin ateroskleroz gelişimini durdurmadaki rolü düşünüldüğünde, serotoninin aterosklerozdaki rolünün daha iyi anlaşılması için daha ileri ve daha geniş çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Onat, A., Şurdum Avcı, G., Şenocak, M. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. Kanda kolesterol ve triglisetid düzeyleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1991; 19:88-96.
2. Sans, S., Kestelgot, H., Kromhout, D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Euope. Task force of the European society of cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. Eur Heart J 1997;18:1231-1248.
3. Onat, A. Halkımızda koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite etmenlerinin nisbi riski. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Ohan Matbaacılık Ltd. Şti. 2000:25-27
4. National Cholesterol Education Program (NCEP)i Coordinating committee meeting 2001 Marriott Tysons Corner, Vienna, Virginia. Grundy DS, Haves S, kuller L. Reducing lifetime CHD risk in the individual at low short-term risk: Presentation of the issue 2001;9-10.
5. Bostom, AG., Silbershatz, H., Rosenberg, IH., Selhup, J. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999; 159:1077-1080.
6. Valera-Moreiras, G. Nutritional regulation of homocysteine: Effect of drugs. Biomed Pharmacother 2001; 55:448-453.

7. Dierkes, J., Westphal, S., Kunstman, S., Banditt, P., Lössner, A., Luley, C. Vitamin supplementation can markedly reduce the elevation homocysteine induced by fenofibrate. *Atherosclerosis* 2001; 9:161-164.
8. Schoen, FJ. Blood vessels in pathologic basis of diseases. Contran, SD., Kumar, V., Robins, S. (6 th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia 1999; 494-497.
9. Fallest-Strobl, PC., Koch, DD., Stein, JH., Mobride PE. Homocysteine: A new risk factor for atherosclerosis. *Am Fam Physician* 2001; 56:1607-1610.
10. Fuster, V., Badimon, L., Badimon, JJ., Chesebro, JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary artery syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-250.
11. Medina, MA., Amores-Sanches, MI. Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor? *Eur J Clin Invest* 2000; 30:754-762.
12. Den Heijer, M., Blom, HJ., Gerrits, WBJ. Is hyperhomocystinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345:882-885.
13. Jacobsen, DW. Determinants of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:641-642.
14. Lussier, S., Cacan, S., Xhignesse, M. Plasma total homocysteine in healthy subjects: Sex specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587-593.
15. Özkan, Y., Özkan, E., Şimşek, B. Plasma total homocysteine and cysteine levels as cardiovascular risk factors in coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2002; 82:269-277.
16. Brown, L., Hoong, I., Doggrell, SA. The heart as a target for oestrogens. *Heart, Lung and Circulation* 2000; 9:113-125.

17. Holmes, DR., Kennel, AJ., Smith, HC., Gordon, H., Moore, SB. Coronary artery disease in twins. *Br Heart J* 1981; 45:193-197.
18. Hopkins, PN., Williams, RR. Human genetics risk and coronary heart disease: A public health perspective. *Ann Rev Nutr* 1989; 9:303-345.
19. Crawford, DI. Maco. *Cardiology*. London, Mosby, 2001.
20. O'Callaghan, P., Meleady, R., Fitzgerald, T., Graham, I; European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002; 23:1580-1586.
21. Willhemsson, C., Elmfeldt, D. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1:415-419.
22. Pagan, K., Hou, J., Goldenberg, R., Cliver, S., Tamura, T. Effect of smoking on total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clin Chim Acta* 2001; 306:103-109.
23. Jonas, MA., Oates, JA., Ockene, JK., Hennekes, CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86:1664-1669.
24. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Cardiovascular disease a report of the surgeon general. DHSS publication (PHS) 84. Washington, DC, Office on smoking and health, US Government Printing Office 1983.
25. Vasan, RS., Larson, MG., Leip, EG., Evans, JC., O'Donnell, CJ., Kannel, WB., et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001; 345:1291-1297.
26. Kannel, WP. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.

27. Krolewski, AS., Kosisnski, EJ., Warram, JH., Leland, OS., Busick, EJ., Asmal, AJ. et al. Magnitude and determinants of coronary arter disease in juvenile onset, insulin depentent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59(8):750-55.
28. Jensen, T., Borch-Johnsen, K., Kofoed-Enevoldsen, A., Deckert, T. Coronary heart disease in young type 1(insüşin dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30(3):144-148.
29. Haffner, SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes care* 1998; 21:160-78.
30. Stehouwer, CD., Nauta, JJ., Zeldenrust, GC., Hackeng, WH., Donker, AJ., den Ottalander, GJ. et al. Urinary albumin exrection, kardiovaskular disease, and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340(8815):319-23.
31. Kahn, JR., Banting lecture, İnsulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066-84.
32. Onat, A. Risk factors and kardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
33. Pfanzagl, B., Tribby, F., Koller, E., Möslinger T. Homocysteine strongly enhances metal-catalyzed LDL oxidation in the presence of cystine and cysteine. *Atherosclerosis* 2003; 168:38-48.
34. Alul, RH., Wood, M., Longo, J., Marcotte, AL., Campione, AL., Moore, MK., et al. Vitamin C protects low-density lipoprotein from homocysteine-mediated oxidation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34:881-891.

35. Tofler, OB., Foy, S., Ng, K., Hickey, G., Burke V. Coffee coronary heart diseases. *Heart, Lung and Circulation* 2001; 10:116-120.
36. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and threatment of overwheight nd obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998; 6(Suppl 2):209-216.
37. Lewis, EJ., Hunsicker, LG., Clarke, WR., Berl, T., Pohl, MA., Lewis, JW., et al. Renoprotective effectof the angiotensin-reseptör antagonist inbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
38. Pouliot, MC., Depres, JP., Nadeau, A., Visceral obesity in man. Associations with glucose intolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-834.
39. Turgay, M., Koroner arter hastalıkları. *Aşama Matbaacılık, Ankara* 1988:124-128.
40. Marchesini, G., Manini, R., Bianchi, G., Sassi, S., Natale, S., Chierici, S., et al. Homocysteine and psychological traits: A study in obesity. *Nutrition* 2002; 18:403-407.
41. Berkman, LF., Leo-Summers, L., Horwitz, RI. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117:1003-1009.
42. Lindey, W., Stossel, C., Maurice, J., Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-752.
43. Öbek, A., İç hastalıkları. *Bursa, Güneş Kitabevi*, 1990: 263-266.

44. Castelli, WP. The triglyceride issues a viewfrom Framingham. *Am Heart J* 1986; 112:432-437.
45. Giral, P., Bruckert, E., Nelly, J., Chapman, M., Foglietti, M., Turpin, G., Homocysteine end lipit lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibtare in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001; 154:421-427.
46. Hamstern, A., Walldius, G., Dahlen, G., Johansson, B., De faire, U. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors' myocardial infarction. *Atheroscklerosis* 1986; 59:223-235.
47. Mahley, RW., Weisgraber, KH., Innerarity, TL., Rall, SC. Jr. Genetic defects in lipoprotein metabolism. Elevation of aterogenic lipoproteins caused by impaired cotabolism. *JAMA* 1991; 265:78-83.
48. Nygard, O., Vollset, SE., Refsum, H. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995; 224:1526-1533.
49. Gordon, DJ., Probstfeld, JL., Garrison, RJ. HDL cholesterol and cardiovascular disease four prospective American studies. *Circulation* 1989; 799:8-15.
50. Eren, E., Yılmaz, N., Pençe, S., Koçoğlu, H., Göksü, S., Kocabaş, R., Kadayıfçı, S. Diagnostic value of C-reactive protein in patients with angiographically documented coronary heart disease. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2002; 45:155-160.
51. Ueland, PM., Refsum, H., Brattsröm, L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. New York, Marcel Decker 1992: 183-236.
52. Bostom, G., Copples, LA., Jenner, JL. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *Arch İtern Med* 1996; 276:544-548.

53. Halsted, CH. Folate deficiency in alcoholism. Am J Clin Nutr 1980; 33:27-36.
54. Christ-Crain, M., Meier, C., Guglielmetti, M., Huber, PR., Riesen, W., Staub, JJ., et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis 2003; 166:379-386.
55. Muscari, A., Bastagli, L., Poggiopollini, G., Tomassetti, V., Massarelli, G., Cappaletti, O., et al. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and C3 with traditional factors in middle-aged men. Int J Cardiol 2002; 83:63-71.
56. Desai, A., Lankford, HA., Warren, JS. Homocysteine augments cytokine-induced chemokine expression in human vascular smooth muscle cells: implications for atherogenesis. Inflammation 2001; 25:179-186.
57. McCully, KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-128.
58. Stamler, J., Wentworth, D., Neaton, JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings from 356222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256:2823-2828.
59. Çiçek, HK. Gaziantep Bölgesindeki Koroner Arter Hastalarında Hiperhomosisteinemi Sıklığının Geleneksel ve Yeni Risk Faktörleri ile İlişkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Klinik Biyokimya A.D. Nisan-2004, Uzmanlık Tezi.
60. Oğuz Kayaalp, S. *Rasyonel Tedavi Yönünden TIBBİ Farmakoloji*. Konu 87: Serotonin, agonistleri ve antagonistleri. Hacettepe-TAŞ., Sayfa: 1490-1499.

61. Luogh, WJ., Wainer, IW. (eds): High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice, 1st edition, London, Chapman & Hall, 1995.
62. Hage, DS: Affinity chromatography: a review of clinical applications. Clin Chem 1999; 45:593-615.
63. Snyder, LR., Grajch, JL., Kirkland, JJ: Practical High Performance Liquid Chromatography-Method Development, 2nd edition, New York, John Wiley & Sons, 1997.
64. Ashton, JH., Benedict, CR., Fitzgerald, C., Raheja, S., Taylor, A., Campbell, WB., Buja, LM., Willerson, JT. Serotonin as a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries. Circulation. 1986; 73:572–578.
65. Eidt, JF., Ashton, J., Golino, P., McNatt, J., Buja, LM., Willerson, JT. Thromboxane A2 and serotonin mediate coronary blood flow reductions in unsedated dogs. Am J Physiol. 1989; 257:H873–882.
66. Golino, P., Ashton, JH., Buja, LM., Rosolowsky, M., Taylor, AL., McNatt, J., Campbell, WB., Willerson, JT. Local platelet activation causes vasoconstriction of large epicardial canine coronary arteries in vivo. Thromboxane A2 and serotonin are possible mediators. Circulation. 1989;79:154–166.
67. Woodman, OL., Dustin, GJ. Involvement of nitric oxide in coronary vascular responses to 5-hydroxytryptamine in the anaesthetized greyhound. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994 May; 21(5):377-81.
68. Vrints, CJ., Bult, H., Bosmans, J., Herman, AG., Snoeck, JP. Paradoxical vasoconstriction as result of acetylcholine and serotonin in diseased human coronary arteries. Eur Heart J. 1992 Jun; 13(6):824-31.

69. Nemecek, GM., Coughlin, SR., Handley, DA., Moskowitz, MA. Stimulation of aortic smooth muscle cell mitogenesis by serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83:674–678.
70. Seuwen, K., Pouyssegur, J. Serotonin as a growth factor. *Biochem Pharmacol*. 1990; 39:985–990.
71. Kishi, Y., Numano, F. In vitro study of vascular endothelial injury by activated platelets and its prevention. *Atherosclerosis*. 1989 76:95–101.
72. Seuwen, K., Pouyssegur, J. Serotonin as a growth factor. *Biochem Pharmacol*. 1990;39:985–990.
73. De Clerk, F., Symoens, J., Janssen, PAJ. Vascular protection by ketanserin, a 5-HT₂ serotonin receptor antagonist ? *Platelets*. 1991;2:163–166.
74. Noble, MIM., Drake-Holland, AJ. Evidence for a role of serotonin in inhibition of coronary arterial thrombosis in dog and man. *Clin Physiol Biochem*. 1991;8(suppl 3):50 –55.
75. The PACK group. Prevention of atherosclerotic complications: controlled trial of ketanserin. *BMJ*. 1989;298:424–430.
76. Mıcah, L., Thorp, DO., MPH. Diabetic Nephropathy: Common Questions. *Lake Road Nephrology Clinic, Milwaukie, Oregon Volume 72, Number 1 American Family Physician*. *Am Fam Physician* 2005;72:96-99, 100.
77. Holly, K., David, R., Jacobs, Jr., Diane Bild, et all. Urine Albumin Excretion and Subclinical Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2005;46:38-43.
78. Zhi-Yan, Li., Guo-Bing, Xu., Tie-An, Xia., Hai-Yan, Wang. Prevalence of chronic kidney disease in a middle and old-aged population of Beijing. *Clinica Chimica Acta* 366; (2006) 209–215.

79. İlkhaniyadeh, B., Owji, AA., Tavangar, SM., Vasei, M., Tabei, SM. Spot urine 5-hydroxy indole acetic acid and acute appendicitis. *Clinical Biochemistry* 37 (2004):985-989.
80. Mihdanlı, M., Uysalol, M., Coşkun, H. The value of 5-hydroxyindolacetic acid in spot urine in the diagnosis of acute appendicitis. *Ulus Travma Derg* 2004;10(3); 173-176.
81. Johanna, M., Zuetenhorst, Babs, G. Taal. Metastatic Carcinoid Tumors: A Clinical Review. *The Oncologist* 2005;10:123-131.
82. Hara, K., Hirowatari, Y., Takahashi, H. The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lab Clin Med* 2004; 144: 31-7.

8. EKLER

8.1. HASTA FORMU

Adı Soyadı:			
Hasta Dosya Numarası:			
Yaş:			
Cinsiyet:			
Boy:			
Kilo:			
Bel Çevresi:			
Kalça Çevresi:			
Sigara Ve Alkol Kullanıp Kullanmama Bilgisi			
Sigara Kul.	Var:	Kaç Yıldır:	Günde Kaç Tane:
	Yok:		
Alkol Kul.	Var:	Kaç Yıldır:	
	Yok:		
Hipertansiyon	Var:	Diabetes Mellitus	Var:
	Yok:		Yok:
Hastanın İşinin Ne olduğu Buna Bağlı olarak Hastanın Stres Durumu:			
Hastanın Başka Hastalığının Olup Olmadığı:			
1-Kronik böbrek yetmezliği:			
2-Karaciğer hastalığının olup olmadığı			
Hastanın Kan Tahlil Sonuçları			
Total kolesterol:		Kreatinin:	
HDL kolesterol:			
Trigliserit:			

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Şanlıurfa’da doğdu. İlk ve orta öğretimini Şanlıurfa da tamamladı. 2000 yılında Haran Üniversitesi Biyoloji Bölümünü kazandı. 2004 yılında bölüm birincisi ve fakülte ikincisi olarak mezun oldu. 2004 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Ana Bilim Dalına kayıt yaptırdı.