



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER EKTAZİ/ANEVRİZMASI İLE
OSTEOPONTİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. ÖNDER BİLGE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2013



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER EKTAZİ/ANEVRİZMASI İLE
OSTEOPONTİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. ÖNDER BİLGE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr.ABDULKADİR YILDIZ

DİYARBAKIR-2013

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr.Sait ALAN'a, büyük bir sabır ile tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Abdulkadir YILDIZ'a, değerli hocalarım Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Doç.Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç.Dr.Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç.Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGANA'a, Doç.Dr. Habib ÇİL'e, Doç.Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Yrd.Doç.Dr. Hasan KAYA'ya, Yrd.Doç.Dr. Faruk ERTAŞ'a, Yrd.Doç.Dr. M.Ata AKIL'a, Yrd.Doç.Dr. M.Zihni BİLİK'e, Yrd.Doç.Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd.Doç.Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd.Doç.Dr. Murat YÜKSEL'e, Yrd.Doç.Dr. Nihat POLAT'a ve Yrd.Doç.Dr. Halit ACET'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım Prof.Dr. Serdar SOYDİNCİ, Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE, Prof. Dr.Mehmet YAZICI ve Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Koroner Arter Ektazisi (KAE) anjiyografik olarak, koroner arter lümen çapının komşu normal proksimal segment çapına oranla lokalize veya diffüz şekilde 1.5 - 2 kat arasındaki genişleme olarak tanımlanır. 2 kattan daha fazla genişleme ise koroner arter anevrizması olarak adlandırılmaktadır. KAE ve anevrizmaları koroner anomalilerin nadir formlarıdır. Konjenital veya edinsel orjinli olabilirler. Edinsel KAE ve koroner arter anevrizma gelişiminin etyolojisinde en sık ateroskleroz olmak üzere, sistemik inflamatuvar hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve perkütan koroner girişime sekonder gelişen vasküler hasar sorumludur. KAE'nin abdominal aorta ve periferik arterler gibi vasküler yapıların diğer kısımlarında anevrizma oluşumu ile birlikteliği gösterilmiştir. Osteopontin bir matrisellüler proteindir. Osteopontin inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenir. Henüz KAE ile osteopontin arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada KAE ile osteopontin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod : 07.05.2012 – 30.04.2013 tarihleri arasında anjinal yakınma şikayeti ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup koroner anjiyografi yapılan 88 hasta çalışmaya alındı. Hastalar KAE varlığına göre iki gruba ayrıldı. Toplanan kan örneklerinden hemogram, biyokimya, lipid profili ve ELISA yöntemiyle de osteopontin düzeyi çalışıldı. Tüm hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı ve asendan aort çapının belirlenmesi için, sol ventrikül çıkım yolu (LVOT), sinüs valsava ve sinotübüler bileşkeden ölçümler alındı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan hastalar ile kontrol grubunu klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldığında, her iki grupta benzer bulundu. 45 KAE'li hastayı içeren ilk grubun yaş ortalaması 56.5 ± 8.3 ve 43 hastayı içeren koroner arter anatomisi normal olan ikinci grubun yaş ortalaması 53.7 ± 6.5 olarak tespit edildi. KAE grubunda osteopontin seviyesi normal koroner arter gruplarına göre daha yüksek saptandı ($23.6 \text{ ng/ml} \pm 13.2 \text{ ng/ml}$ ile $16.7 \text{ ng/ml} \pm 5.3 \text{ ng/ml}$, $p=0.033$). Her iki grubun Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranı karşılaştırıldığında KAE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (2.79 ± 2.6 ile 1.85 ± 0.6 $p=0.024$). Her iki grubun ortalama asendan aort çapı ($3.4 \text{ cm} \pm 0.9 \text{ cm}$ ile $3.0 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$, $p<0.001$)

ve diğ er      m bölgesinde de LVOT ($2.4 \text{ cm} \pm 0.3 \text{ cm}$ ile $2.2 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$, $p < 0.001$), sin  t b ler bileşke ($3.0 \text{ cm} \pm 0.7 \text{ cm}$ ile $2.7 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$, $p < 0.001$) ve sinüs valsalva ölçümleri ($2.8 \pm 0.4 \text{ cm}$ ile $2.6 \pm 0.3 \text{ cm}$, $p < 0.001$) KAE grubunda anlamlı olarak daha geniş saptandı.

Sonuc: Çalışmamızdan elde ettiğ imiz bulgular inflamatuvar sürecin bir parçası olan ve diğ er vasküler yapılar da anevrizma oluşumu ile ilişkisi farklı çalışmalarla gösterilmiş olan osteopontinin, KAE oluşumunda da benzer şekilde rol oynadığ ını d    nd rmektedir.

Anahtar kelimeler:Koroner arter ektazisi, osteopontin

ABSTRACT

Aim: Coronary Artery Ectasia (CAE) is angiographically defined as localized or diffuse dilatation of the coronary artery lumen diameter, which exceeds the diameter of normal adjacent proximal segments by 1.5-2 times. If coronary artery diameter becomes more than 2 times greater than the reference vessel diameter, it forms a coronary artery aneurysm. CAE and aneurysms are usually rare forms of coronary artery anomalies. They may be congenital or acquired in origin. Systemic inflammatory diseases, connective tissue disorders, vascular injury after the percutaneous coronary intervention and atherosclerosis, which is the most common, are among the reasons behind the formation of acquired CAE and aneurysms. CAE has been shown to be associated with similar aneurysm formation in other parts of the arterial tree including abdominal aorta and peripheral arteries. It is also known that inflammation plays a key role in the formation of CAE and aneurysm in the coronary arteries. Osteopontin is a matricellular protein. Osteopontin is expressed in all cells (macrophage, endothelium, smooth muscle cell and fibroblast), which play a role in inflammation. To this date, no study has investigated the relationship between CAE and osteopontin. In this study we aimed to investigate the relationship between CAE and osteopontin.

Methods: A total of 88 patients who were admitted to Dicle University Department of Cardiology between 07.05.2012 – 30.04.2013 and underwent coronary angiography because of anginal chest pain were included in the study. Patients were divided into two groups according to presence of CAE. Group I consisted of 45 patients with CAE and group II consisted of 43 control patients with normal coronary arteries. Blood samples were collected in order to assess complete blood counts, biochemistry, and lipid profiles. Osteopontin level was measured using ELISA technique in collected blood samples. Echocardiographic evaluation of all patients was performed for the determination of ascending aort, left ventricular outflow tract (LVOT), sinus Valsalva and sinotubular junction diameters.

Result: When basic clinical and demographic characteristics were compared, they were found to be similar in both groups. When laboratory findings were compared, osteopontin level (23.6 ± 13.2 ng/ml vs. 16.7 ± 5.3 ng/ml, $p = 0.033$) was found to be

significantly higher in CAE patients. Similarly, neutrophil/lymphocyte ratio was found to be statistically higher in the CAE group. When echocardiographic characteristics were compared, ascending aortic diameter ($3.4 \text{ cm} \pm 0.9 \text{ cm}$ vs. $3.0 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$; $p < 0.001$), LVOT diameter ($2.4 \text{ cm} \pm 0.3 \text{ cm}$ vs. $2.2 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$, $p < 0.001$), sinotubular junction diameter ($3.0 \text{ cm} \pm 0.7 \text{ cm}$ vs. $2.7 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$; $p < 0.001$) and Sinus Valsalva diameter ($2.8 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$ vs. $2.6 \text{ cm} \pm 0.3 \text{ cm}$, $p < 0.001$) were found to be statistically higher in the CAE group.

Conclusion: Findings from our study suggests that osteopontin, which is a part of the inflammatory process and is demonstrated to be related to aneurysm formations in other vascular beds in other studies, is similarly related to the occurrence of CAE.

Keywords: Coronary Artery Ectasia, Osteopontin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri	3
2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi	5
2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	5
2.2.2. Koroner Kan Akımı Ototregülasyonu	7
2.3. Koroner Arter Ektazisi	8
2.3.1. Epidemiyoloji, Dağılım ve etiyoloji	8
2.3.2. Patofizyoloji	10
2.3.3. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması	11
2.3.4. Klinik Ve Prognoz	12
2.3.5. Koroner Ektazi Tanı Metodları	13
2.3.6. Koroner Arter Dışı Tutulum	13
2.3.7. Tedavi	14
2.4. Osteopontin	15
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu	18
3.2. Çalışma Protokolü	18
3.3. Koroner Anjiyografi	19

3.4. Osteopontin Ölçümü	20
3.5. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR LİSTESİ

AKS: Akut koroner sendrom

Cx: Sirkümfleks Koroner Arter

DM: Diabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HT : Hipertansiyon

HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein

IL-6:İnterlökin-6

KAE: Koroner Arter Ektazisi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKA: Koroner kan akımı

LAD: Sol ön inen koroner arter

LM: Sol ana koroner arter

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüsü

N/L: Nötrofil/ lenfosit oranı

NO: Nitrik Oksit

RCA: Sağ Koroner Arter

TG: Trigliserit

T. Kol: Total kolesterol

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri -----	22
Tablo 2. Hastaların ekokardiyografi bulguları -----	23
Tablo 3. KAE ve kontrol grubundaki osteopontin seviyesi -----	23
Tablo 4. Hastaların biyokimya profilleri -----	24
Tablo 5. Hastaların hemogram profilleri -----	25
Tablo 6. Multivariate lojistik regresyon analizi -----	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koroner arter katmanları ve bu yapıyı oluşturan hücrelerin şematik görünümü	4
Şekil 2.2.A. Tip I Ektazi	11
Şekil 2.2.B. Tip II Ektazi	11
Şekil 3. Osteopontin düzeyleri ile asendan aorta çapı arasındaki korelasyon	26

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter ektazi (KAE) ve anevrizmaları koroner anomalilerinin nadir formlarıdır ve konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler (1). Anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1.5-2 kat arasındaki genişleme KAE, 2 kattan daha fazla genişleme ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (2, 3). KAH'ın sıklığı, farklı anjiyografi serilerinde %0.2–10 olarak tespit edilmiştir (4-8) . KAE ve koroner arter anevrizma etyolojisinde %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital koroner anomaliler, %10-20 inflamatuvar hastalıklar ve konnektif doku hastalıkları yer almaktadır (9).

KAE'de kontrast maddenin anjiyografik akım özelliklerine göre bazı tanımlamalar yapılmıştır; gecikmiş antegrad boya dolması (slow flow), segmental 'back flow' fenomeni (milking fenomenom), boyanın dilate koroner segmentte lokal depozisyonudur (stazis) (5). Bu anjiyografik akım özelliklerinin saptanma olasılığı ektazi derecesi ile doğru orantılıdır (9).

KAE veya anevrizmasının, özellikle diffüz formu egzersize bağlı iskemiye neden olabilir (10). Dilate koroner segmentten veya anevrizmadan tekrarlayan distal mikroemboli veya dilate damarın trombotik oklüzyonuna bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişebilmektedir (9). Stenotik lezyon yokluğunda bile ektatik koroner arterler trombüs oluşumu, vazospazm ve spontan diseksiyona yatkındırlar (11).

Dilatasyonla seyreden bir nonobstrüktif durumun iskemik KAH olduğu gösterilmiştir. Efor testi ile iskemi geliştiği gösterilmiştir. İskemi yaygınlığı ve şiddetinin LAD (sol ön inen arter) proksimal ve mid segmentleri ile; CX (sirkumfleks arter) mid segmentlerindeki koroner arter çapı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9).

KAE'nin tedavisi obstrüktif KAH'nın medikal tedavisi ile nitratlar dışında aynıdır. Nitratların tedavide yararlı olmadığı, hatta egzersize bağlı miyokard iskemisini tetikleyebileceği gösterilmiştir (9).

Osteopontin ekstrasellüler matriks proteinlerindendir. 4. kromozomda yer alan multiallelik bir gen tarafından üretilen 33 kDa ağırlığında üretilen ve sonrasında posttranslasyonel modifikasyonlar neticesinde 44 kDa ağırlığında sekrete edilen ve fosfoglikoprotein yapıya sahip bir moleküldür.Yapısında yaygın olarak bulunan arg-gly-asp sekansı bir çok ekstrasellüler matriks proteininde olduğu gibi, integrin

reseptörleri ile bağlantı kurar (12,13). Matrisellüler protein ailesi içerisinde yer alan tenascin-C, tenascin-X, osteonektin, trombospondin-1 ve 2 ve osteopontin temel olarak hücre-matriks etkileşimlerini ve hücre fonksiyonlarını modüle eder. Dokunun sağlam kalabilmesi için iyi organize olmuş bir ekstrasellüler matriksin varlığı gereklidir. Bu organizasyon, matriks yapının içerisinde yapısal olarak görev almayan fakat hücreler arası ve hücre-matriks ilişkisini düzenleyen protein yapıdaki bu maddelerce sağlanmaktadır (14). Yetişkinlerde bazı dokularda (en çok kemik ve böbrek dokusunda ve sıralanmış epitelyal yüzeylerde) fizyolojik olarak ve düşük düzeylerde sentezlenir (15).

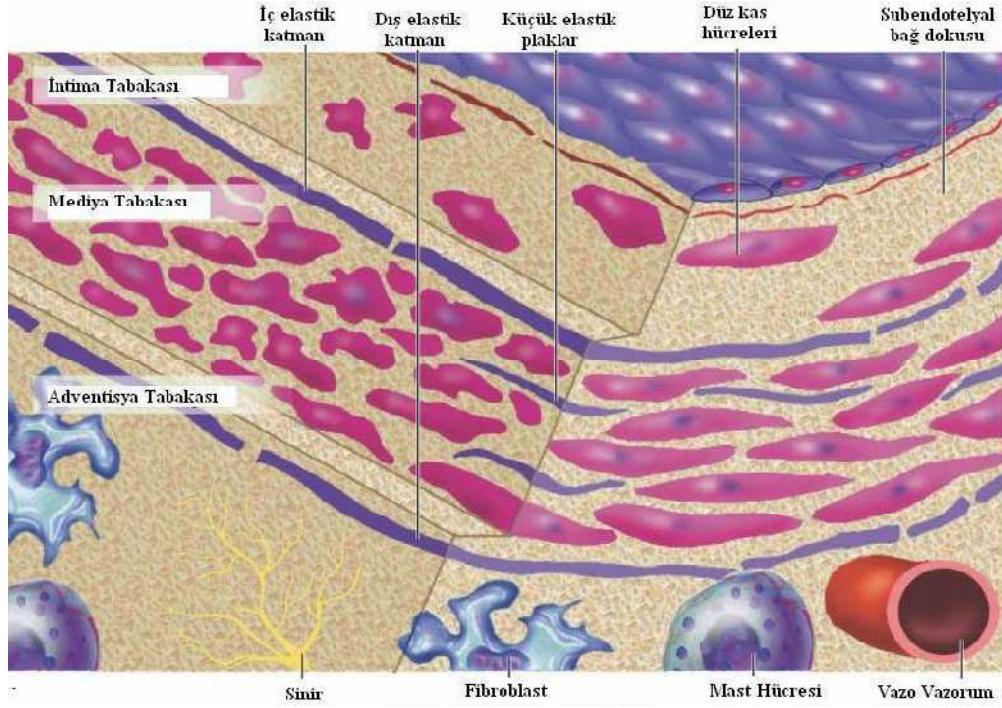
Abdominal aort anevrizması olan olgularda osteopontin seviyesinin yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla osteopontin düzeyinin KAE/anevrizmasıyla olan ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada, koroner anjiyografide nonkritik darlığı olup KAE/anevrizma olan hastalarda osteopontin seviyesi ve asendan aort anevrizması ile beraber olma sıklığının, normal koroner arterleri olan olgularla karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve musküler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliyak arterler gösterilebilir. Musküler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha çok düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar çapını otoregülasyonla arttırıp azaltabilmektedir. Musküler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir. Koroner arter duvarı iyice gelişmiş üç katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. Bunlar içten dışa doğru; intima, mediya, adventisyadır (16). (Şekil 2.1).

İntima: Sıklıkla doğrudan bazal membran üzerine oturan tek katmanlı endotel hücreleri olarak tanımlansa da erişkin insan intimasının yapısı gerçekte daha karmaşık ve farklıdır. Arter intimasının endotel hücresi kanla kritik temas yüzeyini oluşturmaktadır. Endotel hücresi uzun süreli temas sırasında kanı sıvı halde tutabilen az sayıda yüzeyden birisidir. Endotelyal tek katmanı tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve hücre dışı matriks proteinleri gibi fibriller içermeyen kollajen tipleri içeren bazal membranın üstüne oturmaktadır. Yaşlanmayla birlikte insan arterleri düz kas hücreleri ve intersitisyel kollajen tipleri (tip I ve III) içeren daha kompleks bir intima geliştirir. Düz kas hücreleri arter intimasının hücre dışı öğelerini oluşturur. Patologlar tarafından diffüz intima kalınlaşması olarak bilinen daha kompleks bir intima, erişkin insan arterlerinin çoğunu karakterize etmektedir. Arter ağacının bazı yerlerinde ateroskleroz olmasa bile diğer bölgelere göre daha kalın intimalar geliştirirler. Örneğin tipik arterlere göre LAD düz kastan ibaret bir intima yastığı içermektedir. Diffüz intima kalınlaşması mutlaka lipid birikimiyle paralel gitmediği gibi belirgin aterom yükleri olmayan bireylerde de oluşabilmektedir. İçteki elastik membran lümen üstündeki intima katmanına bağlı olup intima ile altta yatan mediya katmanı arasında sınırı oluşturmaktadır (16).



Şekil 2.1: Koroner arter katmanları ve bu yapıyı oluşturan hücrelerin sematik görünümü (Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf-988)

Mediya: Mediya tabakası iç elastik katman altındadır. Aort gibi elastik arterlerin mediya katmanında iyice gelişmiş, iç merkezli düz kas hücreleri ile iç içe girmiş elastinden zengin hücre dışı matriks bulunmaktadır. Bu yapı sol ventrikül sistolü sırasında oluşan kinetik enerjinin büyük arterler tarafından depolanmasını sağlamaktadır. Katmanlı yapı aynı zamanda arter gövdelerinin yapısal bütünlüğüne katkı sunar. Daha küçük musküler arterlerin mediyası ise genelde pek böyle stereotipik yapı göstermez. Bu daha küçük arterlerdeki düz kas hücreleri genellikle çevre matriksi içinde katmanlı bir dizilimden ziyade daha sürekli bir dizilim gösterirler. Normal arterlerdeki düz kas hücreleri nadiren çoğalmaktadır. Gerçekten hem hücre bölünmesi hem de hücre ölümü olağan koşullar altında oldukça düşüktür. Normal arterde hücre dışı matrikste hemostaz durumu tipik olarak sürmektedir. Hücre dışı matriks ne birikir ne de atrofiye olduğundan arter matriks sentezi ve çözünmesi genellikle birbirini dengelemektedir. Dıştaki elastik katman lümen üstünde mediya katmanına bağlanarak adventisya katmanı ile bir sınır oluşturur (16).

Adventisya: Her ne kadar arter hemostazı ve patolojisindeki potansiyel rolleri ancak son zamanlarda anlaşılmakla birlikte arterlerin adventisyası çok az dikkat çekmiştir. Adventisya kollajen fibrilleri intimada rastlanana göre daha gevşek bir dizilim içindedir. Arter duvarının en dış katmanına vazo vazorum ve sinir uçları lokalize olmuştur. Adventisya diğer arter katmanlarına göre daha seyrek bir hücre dağılımına sahiptir. Bu katmanda fibroblastlar ve mast hücreleri içermektedir (16).

2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Miyokardın oksijen (O₂) ve diğer metabolik ihtiyaçları, koroner arterler tarafından, aortaya pompalanan kanın bir kısmının kalp dokularına taşınması ile sağlanır. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk ve miyokardın O₂ tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Miyokardın O₂ ihtiyacının artması durumunda istem-sunu dengesini sağlayan esas mekanizma KKA artışıdır (17) ve ihtiyaç halinde 4-7 kat artırılabilir (18). Koroner dolaşımın bu ek kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir (18).

2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

Vücudun herhangi bir damarında olduğu gibi koroner arterlerde de kan akımını belirleyen iki faktör; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve kan akımına karşı dirençtir. Koroner dolaşımda sistemin bir ucunda aort bulunurken diğer uçta sağ atriyum vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkına koroner perfüzyon basıncı denilir (19).

Sistemin ikinci ucuna, sağ atriyum yerine sol ventrikül diyastolik basıncını koyan görüşlerde vardır. Dolayısıyla, koroner perfüzyon basıncı aşağıdaki gibi formülize edilebilir (19).

Koroner perfüzyon = Aort Diyastolik basıncı – Sağ atriyum basıncı (sol ventrikül diyastol sonu basıncı)

Koroner kan dolaşımını kontrol eden ikinci ve en önemli faktör akıma karşı olan dirençtir (rezistans). Herhangi bir damarda direnci belirleyen major mekanizmalar damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır.

Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir. Koroner damar direncinin 3 komponenti vardır (19),

- i) Bazal visköz rezistans
- ii) Otoregülatuvar rezistans
- iii) Kompresif rezistans

Bazal visköz rezistans; koroner arteriyel sistemdeki minimum dirençtir ve koroner yatağın tam dilatasyonu halindeki direnci yansıtır. Temel olarak kesit alanına ve kanın viskozitesine bağlıdır. Subepikardiyumda, subendokardiyuma göre daha yüksektir ve bu sayede kanın subendokardiyuma yönelmesi için gerekli gradiyent sağlanmış olur (19).

Otoregülatuvar rezistans; kalbin metabolik ihtiyaçlarına göre KKA'yı ayarlayan primer mekanizmadır (19). Ek olarak, perfüzyon basıncındaki değişimlere rağmen koroner akımın sabit tutulmasında da en önemli role sahiptir (19). Kalbin farklı bölgelerindeki metabolik ihtiyaçlara göre bölgesel direnç farklılığı gösterebilir ve birkaç kardiyak siklusda bir değişebilir. Bu dirençten esas sorumlu olan prekapiller sfinkterlerdir ve arteriollerdir. Temel belirleyicileri arteriollerin çapı ve fonksiyonel kapillerlerin sayısıdır. Bazal koşullarda otoregülatuvar rezistans oldukça yüksektir ve miyokardın metabolik ihtiyaçları arttıkça rezistans azaltılarak aynı arteriyel basınçta koroner kan akımı 4-6 kat artırılabilir (18). Kan akımındaki bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyonla (genişleme) gerçekleşir. Genişleyebilme miktarı, damarın sertlik (stiffnes) ve intralümenal-eksternal basınç farkı olan "genişleme basıncına" bağlıdır (18).

Kompresif rezistans; ventrikül duvarının ve ventrikül içi basıncın koroner arterlere yaptığı basınçla oluşur. Subendokardiyumda yüksektir ve kanı subepikardiyuma yöneltecek gradiyent oluşturur (20).

Sistol esnasında sol ventrikül intramiyokardiyal basıncı, sol ventrikül kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşarak, miyokard içindeki damarlar da belirgin olarak kompresyona sebep olur. Bu nedenle ileri akım engellenir, hatta bazen geri akım oluşur (20). Ek olarak, sistol esnasında koroner damarların kıvrılma hareketi shear stresi artırır ve KKA engellenir (21). Sonuç olarak, KKA ve kalbin beslenmesi esas olarak diyastolde (~ % 60) olmaktadır. Kalp esas olarak diyastolde beslendiği için aort ve koroner yatak arasındaki diyastolik basınç farkının (diyastolik gradiyent)

ve diyastol süresinin uzunluğunun KKA'nın major belirleyicileri olduğu söylenebilir (21).

2.2.2. Koroner Kan Akımı Otoregülasyonu

Perfüzyon basıncının belirli bir aralıktaki değişimlerinde miyokardial kan akımının sabit bir seviyede tutulabilmesine koroner akım otoregülasyonu denir. Yapılan insan ve deneysel hayvan çalışmalarında 40-130 mmHg arasındaki perfüzyon basıncı değişimlerinde KKA'nın sabit tutulduğu gösterilmiştir (22). Bu basınç aralığına otoregülatuvar aralık denir ve KKA'nın perfüzyon basıncından bağımsız olduğu aralığı gösterir. Perfüzyon basıncı alt limite ulaştığında koroner vazodilatasyon maksimum olur ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağlı olur. Basınç daha da düştüğünde artık dilatasyonla kompanse edilemeyeceğinden kan akımı lineer olarak azalır ve 20 mmHg altına indiğinde ise akım tamamen kesilir, bu nokta “kritik kapanma basıncı”, “kritik akım basıncı” veya “sıfır akım basıncı” olarak adlandırılır (19). 130 mmHg ise otoregülatuvar aralığın üst sınırı olup maksimum vazokonstriksiyonun olduğu noktadır. Bu değer üzerindeki perfüzyon basıncında ise kan akımı eksponansiyel bir artış gösterir. Normal koronerlerde, miyokardın metabolik ihtiyacı arttığında KKA artar ve bu artışın büyük kısmı kan basıncından bağımsız olarak otoregülasyonla karşılanır. Epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik darlık olması durumunda istirahat halinde bile darlık distalinde perfüzyon basıncında düşme olur. Otoregülasyon sayesinde koroner vazodilatasyon olur ve darlık distalindeki perfüzyon basıncı düşüşü kompanse edilerek KKA sabit tutulur. Darlığın şiddeti arttıkça perfüzyon basıncı daha fazla azalır ve kullanılan otoregülatuvar kompensasyon miktarı artar. Sonuçta, bir noktada maksimum vazodilatasyon kapasitesi kullanılmış olur (~ %90 darlık) ve KKA perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir. Perfüzyon basıncındaki düşüş veya oksijen ihtiyacının artması kompanse edilemez ve anjina oluşur (22).

2.3 Koroner Arter Ektazisi

Tanım: Koroner arterin bir bölümünün anjiyografik olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5-2 kat arasındaki genişlemesi koroner ektazisi (KAE), 2 kattan daha fazla genişlemesi ise koroner arter anevrizması olarak tanımlanmaktadır (23).

Koroner stenoz veya kapak hastalığı gibi başka bir kardiyolojik patolojinin eşlik etmediği olgulara ‘‘izole koroner ektazi’’ adı verilir (4).

Koroner arterlerin anevrizmal dilatasyonunu ilk tanımlayan 1812 yılında Bourgon olmuştur (24). İlk koroner ektazi ise 1929’da Packard ve Wechsler tarafından 21 hastada rapor edilmiştir (24). KAE tüm damarı diffüz olarak tuttuğunda ise normal koroner arter çapı referans değeri olarak alınır. Daoud ve ark. (25) koroner arter ektazisini koroner arterlerin lokalize, sakküler ve füziform aterosklerotik dilatasyonları olarak tariflemişlerdir . KAE tek başına veya aterosklerotik KAH ile birlikte olabilir. KAE’nin aortik anevrizmalar ile birlikteliği rapor edilmiştir (23).

83 hastada yapılan bir çalışmada normal koroner arter çapları; ana koroner (LM): 4.5 ± 0.5 mm, LAD proximal: 3.7 ± 0.4 mm, LAD distal: 1.9 ± 0.4 mm, sağ koroner arter (RCA) proximal: 3.9 ± 0.6 ve Cx proksimal : 3.4 ± 0.5 mm bulunmuştur (26).

2.3.1. Epidemiyoloji, Dağılım ve etiyoloji

KAE ile ilgili çalışmaların en büyüğü olan Coronary Artery Surgery Study (CASS) de 20087 hastanın 978’inde (%4.9) KAE saptanmıştır (4). Farklı KAG serilerinde %0.2-10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (4-8). RCA’nın proksimal ve orta segmentleri % 40–87, KAE’nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu LAD: %25–50 ve CX : %24– 50 izler. LM’de ektazi oldukça nadirdir (27,28).

Araştırmacılar eşlik eden koroner darlığın ektazik olmayan koronerlerde en sık LAD’de, ektazik koronerlerde ise en sık RCA’da izlendiğini bildirmişlerdir (29). Koroner genişlemelerin anevrizma formu ise sıklıkla LAD’de daha çok görülen konjenital arteriovenöz fistüllere eşlik etmektedir (30).

Konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler. Vakaların %50 sinden fazlasında altta yatan neden olarak ateroskleroz suçlanmaktadır (31). En büyük

anjiyografik KAE çalışması olan CASS'da KAE hastalarının %90.8'inde, diğer bir çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (4). KAH ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE'nin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Diğer etiyolojik nedenler arasında; sistemik inflamatuvar vaskülitler (poliarteritis nodoza, kawasaki hastalığı, takayasu arteriti, Behçet hastalığı) konnektif doku hastalıkları (romatoid artrit, sistemik lupus erimatozus, skleroderma, ankilozan spondilit), herediter kollajen defekti (Ehlers-Danlos sendromu, marfan sendromu, herediter hemorajik telenjiektazi), bakteriyel infeksiyonlar, direksiyonel aterektomi, perkütan translüminal aterektomi ve stent implantasyonu gibi perkütan koroner girişimler (32), herbisit maruziyeti, nitrat kullanımı (nitrik oksit yapımının aşırı stimülasyonu), asetilkolinesteraz inhibitör kullanımı ve heterozigot ailesel hiperkolesteromi sayılabilir. Yine katkı sunduğu düşünülen olası faktörler arasında; matriks metalloproteinaz (MMPs) ve metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMPs) arasında dengesizlik, Anjiotensin konverting enzim genotipi, yüksek homosistein düzeyleri, sigara içiciliği, kokain kullanımı sayılabilir (31).

KAE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (4,29). Bazı çalışmalarda koroner ektazide HT'nin daha sık gözlendiği bildirilirken, bazılarında ise HT ile ilişkisi saptanmamıştır (4,33). Bir çalışmada; koroner ektazi, DM dışındaki klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (27). Demopoulous ve arkadaşları (29) ise KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli KAH olan hasta grupları arasında; hiperlipidemi, HT, DM sıklığı bakımından fark olmadığını ve KAE'nin her iki cinsde eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk teşkil etmediğini bildirmişlerdir. Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır. Sudhir ve arkadaşları (34) ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer koroner aterosklerozlu hastalara oranla KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeyleri ile güçlü bir ilişki gösterdiğini saptamışlar; lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun anevrizmal KAH'a yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Genda ve ark. (28) ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır.

2.3.2. Patofizyoloji

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter mediya tabakasının muskuloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Aterosklerozda; plak materyalinin mediya tabakasına yayılım ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. Darlık öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar mediya tabakasındaki incelme ve aterosklerotik yıkım başlayan damar duvarındaki artmış gerilim sonucunda progresif damar dilatasyonu olduğu ileri sürülmüştür (34). Ancak KAE gelişimi için koroner arter darlığı veya aterosklerozun bulunması şart değildir. Aterosklerotik olmayan KAE bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması ve damar duvarının zayıflaması ile sonuçlanan mediya tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hiyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesi olduğudur (5).

KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotelial hasarın makrofajlar ve metalloproteinler gibi inflamatuvar mediyatörleri aktiveleştirerek, damarın mediya tabakasında dejenerasyona yol açtığı, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamalarıdır (36). Markis ve ark. (5) hipertansiyonun neden olduğu medial yıkımın KAE'ye neden olduğunu saptamışlardır. Markis ve arkadaşları tarafından bir vakanın postmortem incelemesinde ektazik segmentte yaygın hiyalinizasyon, yağ birikimi, intima ve mediya tabakasının yıkımı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama tespit edilmiştir. Mediya tabakasının kabaca sağlam olduğu alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır (5).

2.3.3.Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması

KAE saptanan olgularda koroner anjiyografide bozulmuş kan akımının göstergesi olarak 3 akım paterni izlenmektedir (5):

- 1.Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (Slow-flow)
- 2.Segmental ileri-geri akım fenomeni “Back-flow fenomen”(Milking fenomen)
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal depozisyonu (Stazis)

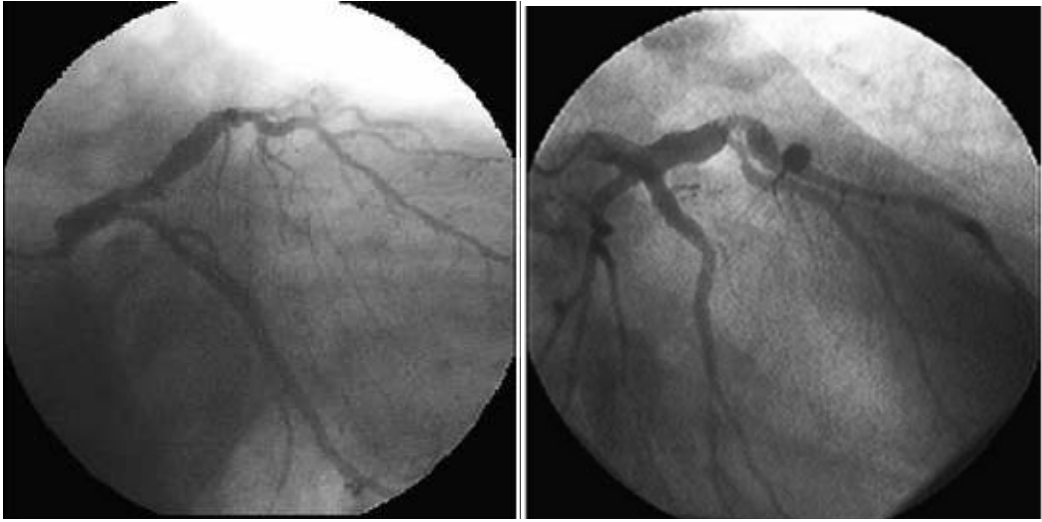
Markis ve ark. (5) KAE’yi, tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır. (Şekil 2.2 A/B)

Tip1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi

Tip2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi

Tip3: Bir damarda diffüz ektazi

Tip4: Bir damarda lokalize ektazi



Şekil 2.2: A: Tip I (Markiz ve ark)

B:Tip II (Markiz ve ark)

1.3.4. Klinik Ve Prognoz

KAE'nin klinik prezentasyonu asemptomatik, atipik göğüs ağrısı, stabil anjina ve AKS olarak değişmektedir (4,5). KAE'nin koroner akımda yavaşlamaya, türbülant akıma, in situ tromboza yol açarak iskemiye ve MI'a neden olduğu ileri sürülmektedir (37). Eşlik eden anlamlı koroner arter darlığı olmayan KAE'li hastalarda, koroner olay sıklığı koroner arterleri normal olan bireylere göre daha fazladır (29,37). Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler trombüs oluşumu, vazospazm ve spontan diseksiyona zemin oluşturabilirler (38). KAE genellikle asemptomatik seyreder. Semptomatik olgular ise efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber unstabil angina ve MI ile de kendini gösterebilir. Mikroemboliler ile koroner perfüzyonun bozulması ventrikül aritmilerine ve ani ölüme yol açabilir (31). Bu semptomlar anlamlı darlığın olmadığı KAE olgularında da görülebilir. Anlamlı koroner darlığın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece koroner arter darlığı olan hastalar arasında angina, MI ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında ciddi lipit infiltrasyonunun ve inflamasyonun olduğu ince fibröz cap'i olan yüksek riskli plaklarda koroner arter segmentlerinde lokal dilatasyonlar saptanmıştır (39). Koroner arter darlığının eşlik etmediği izole KAE de masum bir olay değildir. KAE'nin doğal seyri ve klinik prezentasyonunun araştırılması amacıyla yapılan 3870 vakalık bir koroner anjiyografi serisinde AKS ile başvuran alt grubunun 1/3'ünde sorumlu lezyonun KAE olduğu tespit edilmiştir (40). Bir çalışmada izole KAE olan hastaların %39'unda, başka bir çalışmada ise %29'unda geçirilmiş MI veya angina öyküsü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MI yerleşimi ile ektazik olan arter uyumlu bulunmuştur (29). KAE saptanan hastalarda egzersiz testinin pozitif olma sıklığı oldukça yüksektir. Altınbaş ve ark. (41) koroner darlığın eşlik etmediği diffüz ektazisi olan hastaların %70'inde, segmental ektazisi olan hastaların ise %26'sında egzersiz testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Ektazinin derecesi, yaygınlığı ve LAD'de geri-akım fenomeni, eforla oluşan iskeminin en önemli öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada anjiyografik olarak KAE tanısı konan 54 hasta prospektif olarak takip edilmiş, takiplerinde hastaların %37'inde major kardiyak olay dökümanate edilmiştir (42). KAE'nin prognozu medikal olarak tedavi edilen 3 damar hastaları ile aynı bulunmuştur. Markis ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada obstrüktif damar hastalığı

olmadan KAE'nin yıllık mortalitesi %15 bulunmuştur. Hartnell ve ark. (23) yaptığı çalışmada ise KAE'nin medikal tedavi ile 3 ila 5 yıllık mortalitesi %13-%16 arasında tespit edilmiştir.

2.3.5. Koroner Ektazi Tanı Metodları

Koroner ektazi tanısında invaziv ve non-invaziv metodlar kullanılabilir. Koroner anjiyografi ve IVUS invaziv metodları oluştururken, bilgisayarlı tomografi (43,44), manyetik rezonans görüntüleme (45) ve transtorasik ekokardiyografi de (32) noninvaziv metodlardır.

Tanıda altın standart koroner anjiyografi'dir ve bitişik normal segment çapını veya en geniş koroner arter çapını 1.5 kat geçen lokalize veya difüz koroner lümen genişlemesi tanısıl bulgusudur. Anjiyografi hem koroner ektazinin geometrik ve topografik özellikleri hakkında hemde eş zamanlı koroner stenoz varlığı hakkında bilgi verir. KAE, koroner dolaşımdaki laminar akımı türbülant akıma çevirerek koroner dolaşımın fizyolojisini bozar. Bu nedenle, tipik anjiyografik özellikleri koroner dolaşımda yavaşlama, kontrast maddenin yavaş temizlenmesi ve girdap akım'dır. Akımdaki bu yavaşlamaya bağlı viskozite artışını tetiklediği trombosit agregasyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu semptomların oluşumunda etkili olduğu düşünülen mekanizmadır (46).

Diğer bir tanısıl metod intravasküler ultrasonografidir (47,48). Koroner anjiyografi ile sadece lümen incelenebilirken IVUS arteriyel duvarın detaylı olarak incelenmesini sağlar. Bu sayede, konvansiyonel anjiyografi ile sıklıkla ektazik olarak değerlendirilen stenotik segmente komşu normal segmentlerin tam olarak ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca, yalancı ve gerçek anevrizma ayırımı da yapılabilir (49).

2.3.6. Koroner Arter Dışı Tutulum

KAE'nin başka damarsal patolojilerle eş zamanlı birlikteliğini bildiren yayınlar vardır. Befeler ve ark. asendan ve abdominal aorta, pulmoner arter ve popliteal arterde anevrizmatik dilatasyonu olan hastalarda artmış koroner arter anevrizma prevelansını ve eş zamanlı koroner ven varikozitesinin sık bulunduğunu bildirmiştir (3). Androulakis ve ark. (50) varikoz venlerin koroner ektazi hastalarında sık olduğunu, Yetkin ve ark. (51) ise artmış varikozel prevelansını gösterdi. Bu

veriler, KAE'nin lokal olmaktan çok hem arteriyel hem de venöz sistemi etkileyen ortak ve jeneralize bir patoloji sonucunda oluştuğunu düşündürmektedir.

2.3.7. Tedavi

KAE'de koroner morfoloji heterojendir. Bu nedenle spesifik nedene yönelik olarak farmakolojik, girişimsel veya cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Trombosit inhibitörleri KAE'nin tüm formlarında, fibrin trombüs oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik sendromların profilaksisinde vazgeçilmez ajanlardır (4,37). Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, KAE'li hastalarda kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (52). Ancak warfarinin aspirin karşısında belirgin bir üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak olgu sunumlarında ektazik segmentteki trombüsün uzun süre warfarin ve aspirin tedavisi ile rezolüsyona uğradığı bildirilmektedir (52,53). Koroner ektazili hastaların 2-5 yıl süreli takip edildiği çalışmalarda, sadece ektazi olan hastalarda yeni infarktüs ve ölüm izlenmemiş olması ve koroner darlığın eşlik ettiği KAE hastaları ile ektazinin eşlik etmediği KAH arasında kararsız angina, MI ve ölüm açısından fark bulunmamış olması warfarin tedavisinin pek gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (52). Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle β bloker verilmesi önerilmektedir (9).

Kronik nitrat kullanımı etiyolojide sorumlu olduğundan, miyokardiyal iskemide nitrogliserin kullanmaktan kaçınılmalıdır (9). Koroner arter hastalığı ile olan sık birliktelik nedeniyle, KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (9). Koroner ektazili hastalarda iskemiden vazospazmın sorumlu olabileceğini düşünen bazı yazarlar kalsiyum kanal blokerinin (diltiazem) tercih edilmesini önermektedirler (11).

2.4.1 Osteopontin:

Osteopontin ekstrasellüler matriks proteinlerindendir . 4 . kromozomda yer alan multiallelik bir gen tarafından üretilen 33 kDa ağırlığında üretilen ve sonrasında posttranslasyonel modifikasyonlar neticesinde 44 kDa ağırlığında sekrete edilen ve fosfoglikoprotein yapıya sahip bir moleküldür.Yapısında yaygın olarak bulunan arg-gly-asp sekansı birçok ekstrasellüler matriks proteininde olduğu gibi , integrin reseptörleri ile bağlantı kurar (12,13).

Matrisellüler protein ailesi içerisinde yer alan trombospondin-1 ve 2 ve osteopontin temel olarak hücre-matriks etkileşimlerini ve hücre fonksiyonlarını modüle eder. Dokunun sağlam kalabilmesi için iyi organize olmuş bir ekstrasellüler matriksin varlığı gereklidir. Bu organizasyon, matriks yapının içerisinde yapısal olarak görev almayan fakat hücreler arası ve hücre-matriks ilişkisini düzenleyen protein yapıdaki bu maddelerce sağlanmaktadır (14).

Birçok matrisellüler proteinde olduğu gibi, osteopontin de embriyonik hayatta yoğun miktarda sentez edilmekle beraber doğumdan sonra düzeyi süratle azalır.Yetişkinlerde bazı dokularda (en çok kemik ve böbrek dokusunda ve sıralanmış epitelyal yüzeylerde) fizyolojik olarak ve düşük düzeylerde sentezlenir (15). Fizyolojik durumlarda osteopontin; diğer matriks proteinleri, integrinler, inflamatuvar moleküller ve sitokinlerle etkileşim içerisinde bulunarak ekstrasellüler matriksi regüle eder. Böylece fibrozis ve yara iyileşmesi organize şekilde yürütülür. Matriks yeniden şekillenmesi düzgün şekilde gerçekleşir. Bunun kanıtı olarak, osteopontinden muaf (osteopontin-null) farelerde kollajen depolanması ve matriks şekillenmesi düzgün şekilde yapılamamış ve yara iyileşmesi bozulmuştur (54).

Tüm matrisellüler proteinlerde olduğu gibi, osteopontin de, patolojik durumlarda yeniden sentezlenmeye başlanır. Bunların başında kanser, aterosklerozis, miyokard infarktusu, fokal inme ve distrofik kalsifikasyonlar gelir. Osteopontinin invaziv meme kanserinde p53 ile beraber, tümörün progresyonu ile orantılı şekilde arttığı (55) ve ileri evre meme kanserinde sağ kalım ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Yapılan bir çalışmada ise asbest maruziyeti olan hastalarda plevral mezotelyoma gelişen hastalarda osteopontin düzeyi, gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır ve osteopontin düzeyinin takip edilmesinin mezotelyoma gelişimini yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık ile ön görülebileceği belirtilmiştir

(57). Coppola ve ark.(58), gastrik, kolorektal, pankreas, akciğer ve over kansinonlarında, diğerkanserlere göre osteopontin düzeyinin daha fazla arttığını ve düzeyinin tümörün patolojik evresi ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Semptomatik (fokal nörolojik bulgu saptanan) ve asemptomatik karotis arter darlığı saptanan hastalarda end-arterektomi materyallerinde osteopontin konsantrasyonları karşılaştırıldığında semptomatik hastaların karotis arter plaklarında 4 kat daha fazla osteopontin sentezlendiği gösterilmiştir. Bu sonuç, osteopontinin kararsız karotis plağı gelişiminde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (59).

Osteopontin inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenmeye başlar (60). Osteopontin makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve adezyonu (61), reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında (62) modülatör olarak görev yapmaktadır ve inflamasyonu regüle etmektedir(63). Osteopontin Th1 hücre aktivasyonunu artırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücresel) immunitenin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (62,64). Yine T hücrelerinden CD3 aracılı IFN-γ ve CD 40 ligand ekspresyonunu artırır, böylece periferdeki mononükleer hücrelerden IL-12 salınımını uyarır ve IL-12 inflamasyon döngüsündeki diğer sitokinlerin salınımını indükler (65). Diğer yandan da endotel hücrelerinden NO salınımını baskılar (66). Osteopontin molekülündeki bir bölge fagositozda etkin olan bir makrofaj reseptör bölgesi olarak işlev görmektedir, böylece osteopontin makrofaj fagositozunu da artırır (67). Özetle; osteopontin makrofaj adezyonu, migrasyonu, fagositozu, T hücre sinyalizasyonu ve aktivasyonu, sitokin ve reaktif oksijen moleküllerinin üretimi ve hücre farklılaşması gibi inflamasyonun tüm tetik noktalarında görev alarak regülasyon işlevini yürütmektedir. Takemoto ve ark. (68), kültür ortamına sentetik bir 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü eklediklerinde, ratların düz kas hücrelerinden osteopontin ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Bu durum, statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin diğer bir kanıtı olarak sunulmuştur

Osteopontin dokuların distrofik kalsifikasyonunda da önemli görev üstlenmektedir. Asidik yapıdaki osteopontin, hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve hidroksiapatit formasyonunu bozar (69), ayrıca ektopik kalsifikasyonun fagositoz

yoluyla rezorbsiyonunda rol oynayan makrofajların aktive olmasını sağlar; osteoklastlardaki reseptörlerine bağlanmak suretiyle de osteoklast aktivasyonuna ve kalsifikasyonun rezorbsiyonuna neden olur (70,71). İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda osteopontinin yeri ile ilgili olarak *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki osteopontin düzeyi ve makrofaj akümüasyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (72). Benzer şekilde biyoprostetik kalp kapakçıklarında kalsifikasyon meydana gelen alanlarda osteopontin düzeyi de yüksek oranda saptanmıştır (73). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, kalsifiye romatizmal kapaklarda osteopontin ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (74).

Histopatolojik bir çalışmada, koroner kalsifikasyon ve atherosklerozis arasında (75) ve anjiyografik bir çalışmada ise (76) kalsifikasyon yaygınlığı ile koroner arter darlığının ciddiyeti arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hem *in vitro* çalışmalarda, hem de *in vivo* olarak kalsifiye aterosklerotik plaklarında osteopontin mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (77,78). Öte yandan, Wada ve ark. (79), *in vitro* olarak osteopontinin düz kas hücrelerindeki kalsifikasyonu engellediğini göstermiştir. *In vivo* olarak bu bulgu desteklenmiş, aşırı miktarda osteopontin sentezleyen transgenik farelerde media tabakasında belirgin kalınlaşma (düz kas proliferasyonunu arttırıcı etki) izlenmiş, fakat aortalarında kalsifikasyon saptanmamıştır (80), osteopontinden muaf farelerde ise kalsifikasyonun arttığı gösterilmiştir (81). Tüm bu bulgular kalsifikasyon sürecinde osteopontin düzeyinin artmasının kompanzatuvar bir mekanizma olduğu ve osteopontinin kalsifikasyondan koruyucu bir etkiye sahip olduğu görüşünü ispatlamaktadır.

Osteopontin ile ilgili olarak insanlarda sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda, stabil KAH'da prognozu öngördüğü, stabil göğüs ağrısı olan hastalarda anjiyografik olarak KAH varlığı ve yaygınlığı ile ilişki gösterdiği, akut MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonu ve yeniden şekillenmesi üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (82-84).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

07.05.2012 – 30.04.2013 tarihleri arasında anjinal yakınma ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup koroner anjiyografi yapılan hastaların anjiyografi filmleri sistemden tarandı. Beraberinde eşlik eden kritik stenozu olmayan 45 KAE hastası tespit edildi, daha sonra rutin poliklinik kontrollerine gelenler ve telefonla ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, endikasyon dahilinde koroner anjiyografi yapılan, koroner arterleri normal olan 43 birey seçildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri :

- 1.KAE ile birlikte %50 ve üzeri obstrüktif koroner lezyonu olan hastalar
- 2.Febril düzeyde ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ateş
- 3.Akut veya bilinen kronik enfeksiyon varlığı
- 4.Hipertroidi veya hipotroidi
- 5.Steroid veya diğer non-steroid anti-inflamatuar grubu ilaç kullanımı
- 6.Kronik karaciğer hastalığı
- 7.Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin >3 mg/dl) olan
- 8.Malignensi
- 9.Kollajen doku hastalıkları
- 10.Son 30 gün içinde AKS tanısıyla izlenmiş hastalar
- 11.Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalar
- 12.İkinci derece ve üzerinde aort yetmezliği-mitral yetmezliği olan veya orta ciddi aort ve mitral kapak darlığı olan hastalar

3.2 Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlanarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Onay tarihi:**25/03/2013) . Çalışmaya alınan tüm bireylere ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki

etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

Tüm hastaların HT, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği gibi demografik özellikleri sorgulandı. Tüm hastaların boy (cm) ve kilo (kg)'ları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalardan Hemogram ve biyokimyasal parametreler (açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipit profili; total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid) çalışıldı. Tüm hastalara Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında standart 2 boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen VIVID S6 (General Electric Vingmed ultrasound Horten, Norway) marka ekokardiyografi cihazı ile 2.5-3.25 MHz transuder kullanılarak Amerika Ekokardiyografi Cemiyetinin tavsiyelerine göre aynı kişi tarafından transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda ve sol yana yatar şekilde, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks, renkli dopler, doku dopler ve M mod kesitleri uygun pencereler bulunarak inceleme yapıldı. Parasternal uzun aksta LVOT, sinüs valsalva, sinotübüler bışke ve assendan aort ölçümleri alındı.

3.3 Koroner Anjiyografi:

Tüm koroner anjiyografiler Judkins yöntemiyle, 6-french sağ-sol kalp kateterleri kullanılarak ve Philips FD 50 marka anjiyografi cihazı ile yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda, kraniyal-kaudal açılındırmalar kullanılarak ve en az 30 saniyelik kayıtlar alınarak görüntülendi. Radyoopak olarak İopamidol (İopamiro 370 flakon) kullanıldı. Koroner ektazi olan tüm hastaların anjiyografi görüntüleri hasta bilgilerinden habersiz 2 bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi. Koroner arterin bir bölümünün anjiyografik olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5-2 kat arasındaki genişlemesi KAE, 2 kattan daha fazla genişlemesi ise koroner arter anevrizması olarak tanımlandı (23). Koroner arterlerde herhangi bir stenoz veya ektazi olmayan segmentler normal olarak tanımlandı.

3.4 Osteopontin Ölçümü:

Hastalardan başvuru anında EDTA içeren tüplere 5 mL venöz kan örnekleri alınarak, 30 dakika içerisinde +4°C’de, 4000 devir/dakika’da 10 dakika süreyle santrifuj edildi. Uygun şekilde eppendorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri, tetkik edilinceye kadar Klinik Biyokimya Bilim Dalı derin dondurucularında -80 °C’de muhafaza edildi. Plazma osteopontin düzeyleri, Enzim İmmunometrik Assay (EIA) yöntemiyle, ticari olarak elde edilebilir araştırma kitleri kullanılarak ölçüldü. Bu kit, insan osteopontinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanarak, osteopontin düzeyini tespit etmektedir. Klinik Biyokimya Bilim Dalı tarafından, tüm kan örnekleri tek seferde ve ürün kataloğunda ayrıntılı olarak tanımlanmış yöntemlerle çalışılmış ve plazma osteopontin değerleri hesaplanmıştır.

Test prensip ve protokolü: Osteopontin ölçümü için Eastbiopharm firmasının insan osteopontini için hazırlanmış kiti (katalog No: CK-E10857) ile çalışılmıştır. Bu test çift-antikor sandwich enzim-bağlı immünosorbent (ELISA) metodunu kullanır. 96’lık plate kuyucukları insan osteopontin monoklonal antikorları ile kaplanmıştır ve plazma eklenerek plazmadaki osteopontinin bağlanması sağlanır. Bağlı osteopontine biotinle işaretli ikinci bir antikor bağlanır ve 37 derecede 1 saat inkübasyona bırakılır. Bağlanmayan antikor ve serum yıkanarak uzaklaştırılır. Üzerine kromajenler eklenerek renk oluşumu sağlanır. 10 dakika inkübasyonun ardından asit çözeltisi ile reaksiyon durdurulur. Oluşan sarı renk 15 dakika içerisinde bir ELISA okuyucuda 450 nm’de okunarak absorbanslar alınır. Standart eğriden değerlendirilen sonuçlar ng/mL olarak verilir.

3.5.İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi SPSS 18 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi

veya Fischer Exact testi kullanıldı. Pearson veya Spearman testleri kullanılarak korelasyon analizleri uygulandı. KAE varlığına etkili faktörler multivariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri: Tanımlanan KAE kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması 56.5 ± 8.3 olan 45 hasta ile koronerleri normal olan yaş ortalaması 53.7 ± 6.5 olan 43 hasta çalışmaya alındı. KAE grubunun 25'i (%55,6) kadın, 20'i (%44,4) erkekti. Koronerleri normal olan kontrol grubunun 20'i (%46,5) kadın, 23'ü (%53,5) erkekti. İki grup arasında yaş, sigara içme oranları, VKİ, HT, DM sıklığı ve cinsiyet farkı anlamlı değildi (Tablo-1). Çalışma grubunu oluşturan hastalar ile kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar benzer özellikte idi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Hastaların demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=43)	p değeri
Yaş, yıl	56.5 ± 8.3	53.7 ± 6.5	0.075
Kadın cinsiyet, n (%)	25 (55.6)	20 (46.4)	0.396
HT, n (%)	22 (48.9)	13 (30.2)	0.074
DM, n (%)	6 (13.3)	7 (16.3)	0.697
Sigara, n (%)	13 (28.8)	16 (37.7)	0.407
VKİ, kg/m^2	29.95 ± 5.86	27.65 ± 4.92	0.5

DM:Diabetes mellütüs, HT:Hipertansiyon, VKİ:Vücut kitle indeksi

Her iki grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları benzerdi. Her iki grubun asendan aort ($3.4 \text{ cm} \pm 0.9 \text{ cm}$ ile $3 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$, $p < 0.001$), LVOT ($2.4 \text{ cm} \pm 0.3 \text{ cm}$ ile $2.2 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$, $p < 0.001$), sinütübüler bileşke ($3 \text{ cm} \pm 0.7 \text{ cm}$ ile $2.7 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$, $p < 0.001$) ve sinüs valsalva ölçümleri ($2.8 \text{ cm} \pm 0.4 \text{ cm}$ ile $2.6 \text{ cm} \pm 0.3 \text{ cm}$, $p < 0.001$) KAE grubunda anlamlı olarak daha geniş saptandı.

Tablo-2 Hastaların ekokardiyografi bulguları

	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=43)	p değeri
LVEF, %	60±2	60±1.9	0.298
Assendan aorta, cm	3.4 cm ± 0.9 cm	2.9 cm ± 0.4 cm	<0.001
LVOT, cm	2.4 cm ± 0.3 cm	2.2 cm ± 0.2 cm	<0.001
Sinotübüler bileşke, cm	3.0 cm ± 0.7 cm	2.7 cm ± 0.4 cm	<0.001
Sinüs valsalva, cm	2.8 cm ± 0.4 cm	2.6 cm ± 0.3 cm	<0.001

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVOT:Sol ventrikül çıkım yolu

Her iki grubun osteopontin seviyeleri karşılaştırıldığında KAE grubunda daha yüksek seviyede bulundu ($23.6 \pm 13.2 \text{ ng/ml}$ ile $16.7 \pm 5.3 \text{ ng/ml}$, $p = 0.033$).

Tablo-3 koroner arter ektazisi ve kontrol grubundaki osteopontin seviyesi

	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=43)	P değeri
Osteopontin, ng/ml	23.6 ± 13.2	16.7 ± 5.3	0.033

Her iki grubun T.bil. seviyeleri karşılaştırıldığında KAE grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($0.58 \text{ mg/dl} \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ ile $0.69 \text{ mg/dl} \pm 0.3 \text{ mg/dl}$, $p=0.042$).

Her iki grubun lipid profilleri arasında TG'nin KAE grubunda yüksek olması dışında ($178.8 \pm 106.4 \text{ mg/dl}$ ile $135.5 \pm 73.2 \text{ mg/dl}$, $p=0.034$) anlamlı fark yoktu.

Tablo-4 Hastaların biyokimya profilleri

	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=43)	p değeri
Glukoz, mg/dl	106.6 $\pm$ 23.6	120.2 $\pm$ 51.5	0.447
Üre, mg/dl	35.5 $\pm$ 10.6	32.4 $\pm$ 8.1	0.12
Kreatin, mg/dl	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	0.992
T. Kol. , mg/dl	185 $\pm$ 49	184 $\pm$ 40	0.952
LDL, mg/dl	117 $\pm$ 44	105 $\pm$ 35	0.267
HDL, mg/dl	43 $\pm$ 11.4	40.2 $\pm$ 10.2	0.159
TG, mg/dl	178.8 $\pm$ 106.4	135.5 $\pm$ 73.2	0.034
LDL/HDL	2.88 $\pm$ 1.26	2.64 $\pm$ 0.84	0.309
T.Bil. , mg/dl	0.58 $\pm$ 0.3	0.69 $\pm$ 0.3	0.042
GGT, U/L	43.1 $\pm$ 82.2	38.7 $\pm$ 49.4	0.576

T.Kol: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein TG: Trigliserit T.Bil: Total Bilirubin, GGT: Gama Glutamil Transferaz

Her iki grubun N/Loranı, KAE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (2.79 ± 2.6 ile 1.85 ± 0.67 $p=0.024$).

Her iki grubun lenfosit sayısı karşılaştırıldığında, KAE grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($2.2 \times 10^3 / \text{mm}^3 \pm 0.8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ile $2.6 \times 10^3 / \text{mm}^3 \pm 0.6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ $p=0.024$).

Her iki grubun nötrofil sayısı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($4.9 \times 10^3 / \text{mm}^3 \pm 1.9 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ile $4.5 \times 10^3 / \text{mm}^3 \pm 1.4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ $p=0.325$).

Tablo-5 Hastaların hemogram profilleri

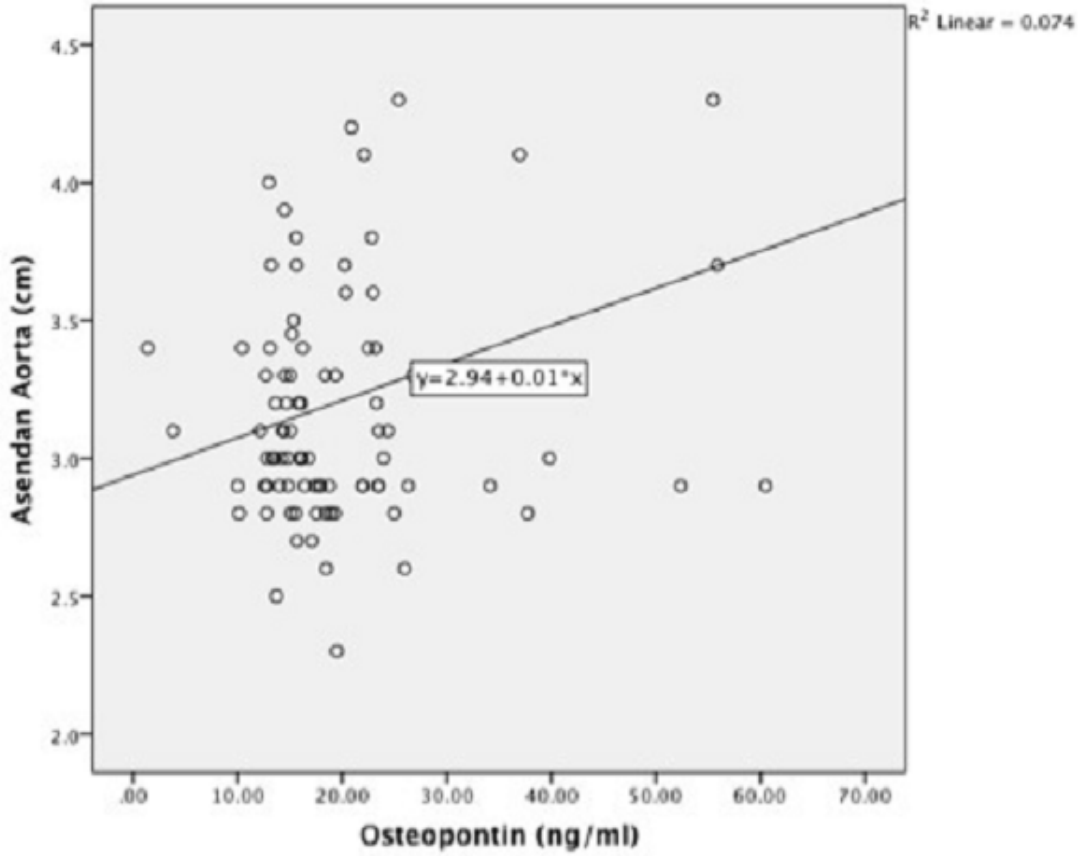
	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=43)	p değeri
Beyaz Küre, /mm ³	7.8±2.1	7.8±1.74	0.992
Trombosit, /mm ³	257±91	242.8±43.4	0.61
Hb, g/dl	13.3±1.9	14±1.4	0.11
Htc, %	39.54±5.02	41.19±3.55	0.081
MPV, fL	8.5±1.7	8.6±1.2	0.179
RDW, %	15.8±1.8	15±0.8	0.083
Nötrofil, /mm ³	4.9±1.9	4.5±1.4	0.325
Lenfosit, /mm ³	2.2±0.8	2.6±0.6	0.027
Nötrofil-Lenfosit oranı	2.79±2.6	1.85±0.67	0.024

Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotakrit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

Osteopontin seviyesinin HT, DM, sigara ve yaş ile anlamlı ilişkisi saptanmadı (p değerleri sırasıyla p=0.066, p=0.974, p=0.220, p=0.279).

Pearson korelasyon analizinde osteopontin ile asendan aorta arasında pozitif korelasyon saptandı.(r =0.271, p=0.011)

Şekil-3 Osteopontin düzeyleri ile asendan aorta çapı arasındaki korelasyon grafiği



Tablo-6 Multivariate lojistik regresyon analizi

	OR	%95 CI	P
Osteopontin	1.087	1.008-1.172	0.030
Hipertansiyon	0.733	0.222-2.425	0.611
Yaş	1.027	0.953-1.107	0.485
Total bilirubin	0.335	0.037-3.039	0.331
NLR	1.998	1.009-3.954	0.047
Asendan aort	26.431	4.107-170.123	0.001

NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, OR: odds oranı, CI: güvenlik aralığı

Tablo-6’da gösterildiği gibi yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde NLR, asendan aort ve osteopontinin KAE’nin öngördürücüsü olabileceği düşünüldü.

5.TARTIŞMA

Literatürde KAE, KAH'ın bir formu veya varyantı gibi kabul edilmese de KAE'nin en sık nedenlerinden birisi aterosklerotik KAH'dır (9). KAE'ye sıklıkla eşlik eden KAH ve ektatik segmentlerde arasına rastlanan ateromatöz ülserasyonlar KAE'nin major nedeninin ateroskleroz olduğunu düşündürmektedir (85). Ateroskleroz için geçerli risk faktörleri KAE'de farklı değildir (28). Yapılan efor testinde ST segment değişiklikleri sıklıkla. Sayın ve ark. 'nın (10) yaptıkları çalışmada normal koroner arterli hastalarla karşılaştırıldığında KAE'li hastalarda efor testinin anormal sonuçlarını daha yüksek oranda bulmuştur. Güleç ve ark. 'nın (86) "miyokardiyal blush derecelendirme" yönetimi ile yaptıkları çalışmada, KAE'li hastalarda normal koronerli hastalara göre miyokardiyal blush derecesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuştur. Bu durumu mikrovasküler dolaşımdaki bozulma ile açıklamışlardır.

Sudhir ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE daha fazla oranda saptanmıştır. Düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Genda ve arkadaşları ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır (27). Bizim çalışmamızda trigliserit düzeyi KAE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olmakla beraber patolojik düzeyde yüksek bulunmamıştır. Diğer lipoprotein düzeyleri açısından her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı.

Ektazi ve ateroskleroz'un histopatolojik bulguları arasında benzerlikler vardır. Histopatolojik olarak KAE'de en önemli bulgu koroner arterin media tabakasındaki zayıflamadır (40). Media tabakasındaki yıkımın ciddiyeti ile anevrizma çapı arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir (87). Özellikle MMP enzimlerindeki artışın ektazi ile ilişkisi ve bu enzimlerin suprese edilmesi ile ektazinin azaldığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (88,89). İnsan çalışmalarında abdominal aort anevrizması olan olgularda MMP enzimlerinin artmış olduğu gösterilmiş (90) ve yine MMP-3 geninin artmış ekspresyonunun koroner arter

anevrizması gelişimi için bağımsız öngördürücü olduğu tespit edilmiştir. Diğer proteolitik enzimler (Katepsin K, L ve S), serin proteazlar (nötrofil elastaz, kimaz, plazminojen, plazmin ve triptaz) ektazi gelişiminde önemli rol oynamaktadır (91-94). Bu bulgular altında KAE patogenezinde media tabakasının enzimatik yıkımı anahtar rol oynamaktadır (5). Çeşitli faktörler bu matriks yıkım enzimlerini aktive ederek ektaziye neden olur. Bunların içerisinde en önemlisi inflamasyondur. İzole KAE'li hastalarda CRP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (95). İnflamasyonda rol oynayan VEGF, MMP enzimlerinin yapımını artırır (96). Hayvan deneylerinde bir lökotrien olan 5-lipooksijenazın torasik aort anevrizması gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (97). 5-lipooksijenazın damar duvarında MMP enzimleri ile birlikte salındığı bilinmektedir (98). Güçlü bir inflamatuvar özelliği olan Anj II, İnterlökin-6 aracılığı ile matriks yıkım enzimlerini arttırarak ektaziye neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (99). Artmış homosistein düzeyinin serin proteazlar ve MMP-2 düzeylerini arttırarak medial tabakada yıkıma neden olmaktadır (100).

Çalışmalar KAE'nin diğer vasküler yapılarıdaki anevrizmal genişlemelerle sık birlikteliği olduğunu göstermektedir. KAE'li hastalarda, abdominal ve çıkan aorta, popliteal arter ve pulmoner arter anevrizmalarının daha sık görüldüğü bilinmektedir (3). Stajduhar ve ark.'ın yaptığı retrospektif incelemede abdominal aort anevrizması nedeniyle opere edilen hastalarda KAE %20.8, periferik vasküler hastalık nedeniyle opere olan hastalarda ise %2.9 oranında KAE'nin eşlik ettiği bildirilmiştir (101). Yine başka bir çalışmada çıkan aorta nedeniyle opere edilen hastaların yapılan koroner anjiyografilerinde KAE sıklığı, koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan hastalara oranla 5 kat daha sık izlendiği bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde LVOT, sinüs valsava, sinütübüler bileşkeden yapılan ölçümler sonucunda asendan aorta çapının anevrizma olarak tanımlanacak genişlikte olmamakla birlikte KAE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geniş saptadık. Bu da bize KAE'nin diğer vasküler yapılarıdaki patolojilerle birlikteliğinin olduğunu ve ortak bir patofizyolojik bozukluk sonucunda olduğunu belirten diğer çalışmaları desteklemektedir.

Nötrofil/lenfosit (N/L) oranının koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız

birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (103,104). ST yükselmeli miyokart enfarktüsli hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de N/L oranının uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (105). Sadece aterosklerotik kalp hastalığında değil damarsal anevrizmalar ve KAE ile birlikte olan koroner arter hastalığında da inflamasyonun rolü araştırılmıştır. İnflamasyon belirteçlerinden CRP, adezyon molekülleri ve sitokinlerin koroner yavaş akım fenomeninde, damarsal anevrizmalarda ve KAE' deki rolleri ortaya konmuştur. Bu konuda yapılmış önemli bir çalışmada, Turhan ve ark. tıkalı koroner arter hastalığı, izole koroner arter ektazisi ve normal koroner arterlere sahip çalışma popülasyonunu üç gruba ayırarak CRP düzeylerinin tıkalı koroner arter hastalığı ve KAE ile ilişkisini araştırmışlar ve CRP düzeylerinin KAE olan hastalarda tıkalı koroner arter hastalığı olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile KAE' li olgularda da inflamasyonun önemli rolünün olduğu tespit edilmiştir (95). Ayhan ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada izole KAE olan hastalar ile koroner arterleri normal olan hastalar bir inflamasyon belirteci olan N/L oranı açısından değerlendirilmiştir. Çalışmalarında N/L oranının yüksekliği ile KAE arasında bağımsız ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda N/L oranının, KAE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmesi, KAE'de inflamasyonun rol oynadığını savunan diğer çalışmaları desteklemektedir.

Osteopontinin dual fonksiyonu vardır. Bunlardan birincisi ekstrasellüler matriks proteini olması nedeni ile diğer matriks proteinleri, integrinler, inflamatuvar moleküller ve sitokinlerle etkileşim içerisinde bulunarak ekstrasellüler matriksi regüle eder. Böylece fibrozis ve yara iyileşmesi organize şekilde yürütülür. Matriks yeniden şekillenmesi düzgün şekilde gerçekleşir. Bunun kanıtı olarak, osteopontin 'den muaf (osteopontin-null) farelerde kollajen depolanması ve matriks şekillenmesi düzgün şekilde yapılamamış ve yara iyileşmesi bozulmuştur (54). Normal damarlar osteopontini düşük seviyede salgılar. Basınç ve volüm yükü nedeniyle indüklenen vasküler hasar (107), hipoksi (108) ve anjiotensin II (109) osteopontin artışını stimüle eden başlangıç mekanizma olarak tanımlanır. Damar hasarına bağlı artan osteopontin medial kalınlaşma, neointimal oluşumu, düz kas hücre çoğalması ve matriks metalloproteinaz üretiminde artışa neden olur (80,110). Georgiadou ve ark. (111) yaptığı çalışmada perkütan koroner girişimden 24 saat sonra ölçülen

osteopontin düzeyinin girişim öncesine oranla yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu durumun girişime bağlı gelişen vasküler hasardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

İkinci önemli fonksiyonu ise proinflamatuvar sitokin olmasıdır. Osteopontin sentezinde artış vasküler yeniden-şekillenmeyi sağlar ve vasküler dilatasyon duyarlılığının azalmasını engeller (112). İnflamasyon damar duvarının media tabakasının düzenli yapısının bozulmasına neden olur. Özellikle elastik laminadaki bozulma anevrizmatik genişlemeye neden olur. Golledge ve Ark. (113) yaptığı çalışmada ise aort osteopontin düzeyi ile aort çapı arasında ilişki tespit edilmiş ve küçük abdominal aortik anevrizmaların osteopontin düzeyinin diğer gruplara göre 2 kat yüksek olduğu bulunmuş. Yine aynı çalışmada serum osteopontin düzeyinin abdominal aort anevrizması olan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yuan SM ve ark. nın (114) aort anevrizması, koroner arter hastalığı ve aort diseksiyonu nedeni ile cerrahi operasyona alınan hastaların aort dokusu ile kaza gibi farklı nedenlere bağlı ölen bireylerin otopsilerinde alınan aort dokularını karşılaştıran çalışmasında cerrahi öncesi dokudan alınan örneklerden bakılan osteopontin mRNA düzeyinin ilk grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Özellikle serum osteopontin konsantrasyonu ile aort diseksiyonu nedeni ile acil cerrahi operasyona alınma süresi arasında anlamlı ilişki saptanmış.

Bruemmer ve ark. (115) tarafından yapılan hayvan deneyinde genetik olarak osteopontin eksikliği olan farelere güçlü bir inflamatuvar hormon olan Anjiotensin II verilmesi sonrasında ateroskleroz gelişimi ve abdominal aort anevrizması gelişiminin olmadığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada inflamatuvar süreçte osteopontin tarafından salınımı arttığı bilinen MMP-2 ve MMP-9 proteinlerinin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. Anevrizma gelişiminin engellenmiş olmasında osteopontinin genetik yokluğu ile beraber MMP-2 ve MMP-9 proteinlerinin de rol oynadığı belirtilmiştir.

Aort anevrizmasının, KAE'ye benzer patofizyolojisi, histopatolojisi ve birlikteliği çalışmalar ile gösterilmiştir. Her iki hastalığın patofizyolojisinde inflamatuvar süreç ve buna bağlı olarak matriks yıkım enzimlerinin aktivasyonu ile arter media tabakasındaki yıkım sonucu gelişen anevrizmayı da içeren histopatolojik bulgular benzerdir. Osteopontinin inflamatuvar süreçte özellikle matriks yıkım

enzimlerinin düzeyini arttırdığı ve bu enzimlerin damar duvarında remodelinge neden olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda aort anevrizması olan olgularda osteopontin seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde KAE'nin inflamatuvar faktörlerle ilişkisi gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bir inflamatuvar protein olan osteopontin ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda osteopontin seviyesi, KAE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Yapılan çalışmalarda aort anevrizmasında osteopontin düzeyinin yüksek tespit edilmiş olması çalışmamızda da damarsal anevrizmaların farklı bir çeşidi olan ve diğer vasküler anevrizmalarla birlikteliği bulunan KAE'de de diğer anevrizmalarda olduğu gibi osteopontinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. İnflamatuvar süreçte oynadığı rol göz önüne alındığında KAE gelişimi açısından pozitif öngördürücü olabilir, fakat bunun ortaya konması için daha büyük hasta sayısı içeren çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ: Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular inflamatuvar sürecin bir parçası olan ve diğer vasküler yapılarda anevrizma oluşumu ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiş olan osteopontinin, KAE oluşumunda da benzer şekilde rol oynadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swanton RH, Lea, Thomas M, Coltart DJ, et al. Coronary artery ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
2. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-36.
3. Befeler B, Aranda JM, Embi A, et al. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
4. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
5. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, et al. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37:217-22.
6. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, et al. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006;98:314–8.
7. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:77–84.
8. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart J* 1990;42:365–9.
9. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, et al. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“Dilate coronaropathy”). *Am J Cardiol* 1999; 34:461-70.
10. Sayın T, Döven O, Berkalp B, et al. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J of Cardiol* 2001;78:143-49.
11. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: A cronologic review of literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin cardiol* 1998;21:157-60.
12. Barry ST, Ludbrook SB, Murrison E, et al. A regulated interaction between $\alpha 5 \beta 1$ integrin and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 764–769.

13. Yokosaki Y, Tanaka K, Higashikawa F, et al. Distinct structural requirements for binding of the integrins $\alpha\text{v}\beta\text{6}$, $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, $\alpha\text{v}\beta\text{5}$, $\alpha\text{5}\beta\text{1}$ and $\alpha\text{9}\beta\text{1}$ to osteopontin. *Matrix Biol* 24: 418–427, 2005.2000.
14. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined, a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
15. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7:1475-1482.
16. Libby P, Bonow O, Mann J, Zipes D.P. Braunwald's Heart Disease.2008:988.
17. Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainby WN, Welch GH: Hemodynamic determinants of coronary flow: Effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relation ship between myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. *The American Journal of Physiology*, 192:157-163,1958.
18. Bassenge E, Heusch G: Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 116: 77-165,1990.
19. Kılıçkap M, Alpman A: Koroner Dolaşım ve İskemi In: Kardioloji. Ed: Candan İ, Oral D. ANTİP A.Ş.Yayınları, 2002, s.630-646.
20. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM: Inotropic effects of calcitonine gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 134: 69-76,1987.
21. Bache RJ, Dymek D: Local and regional regulation of coronary vascular tone.*Progress in Cardiovascular Disease*, 24(3):191-212, 1981.
22. Kern JM: Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed., Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp, 2005, pp:1103-1127.
23. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54:392-95.
- 24.İlia R, Kafri C, Carmal S, et al. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86:388-90.

25. Daoud AS , Pankin D , Tulgan H , et al. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *AmJ Cardiol* 1963;11:228–37.
26. Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, et al. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:331-33.
27. Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-479.
28. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, et al. Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987;66:29-36.
29. Demopoulus VP, Olympios CD, Fskiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
30. Said S, El Gamal M, Van der Werf T. Congenital and atherosclerotic (acquired) coronary artery aneurysms: Coronary angiographic and morphologic observations in 10 patients. *Int J of Angiol* 1998;7:206-210.
31. Boztosun B, Günes Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2005;33:356-359.
32. Manginas A, Cokkinos DV: Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *European Heart Journal*, 27:1026–1031,2006.
33. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:279-282. 6.
34. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM , et al. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1375-80.
35. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, et al. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575–583.
36. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1046–1051.
37. Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, et al. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993;12:305-310.
38. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *IranianHeartJ*2001;2:12-16.71.

39. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008;117:993–1002.
40. Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia. *JCardiovascMed(Hagerstown)*2007;8:815–20.
41. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *IntJ Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
42. Endoh S, Andoh H, Sonoyama K, Furuse Y, Ohtahara A, Kasahara T. Clinical features of coronary artery ectasia. *J Cardiol* 2004;43:45–52.
43. Weininger M, Meesmann M, Hahn D, Beissert M: Assessment of a left coronary artery aneurysm with 64-channel multi-slice cardiac computed tomography. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 30:381–382,2006.
44. Chen JK, Johnson PT, Fishman EK: Detection of a fusiform coronary artery aneurysm using CT angiography. *Emergcy Radiology*, 13:99–101,2006.
45. Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E, et al: Correlation between magnetic resonance angiography (MRA) and quantitative coronary angiography (QCA) in ectatic coronary vessels. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 6:17–23,2004.
46. Bal ET, Plokker T, Van den Berg E, et al: Predictability and prognosis of PTCA induced coronary artery aneurysm. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 22:85,1991.
47. Ge J, Liu F, Kearney P, et al: Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms. *American Heart Journal*, 130:765–771,1995.
48. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al: An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *American Journal of Cardiology*, 88:365– 370,2001.
49. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, et al: Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *American Journal of Cardiology*, 89:466–468,2002.

50. Androulakis AE, Katsaros AA, Kartalis AN, et al: Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 27:519–524, 2004.
51. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, et al: Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16:261–264,2005.
52. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989;12:541-542.
53. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, et al. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:955-957.
54. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (sppl). *J Clin Invest* 1998;101:1468-1478
55. Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:578-584
56. Martinetti A, Bajetta E, Ferrari L, et al. Osteoprotogerin and osteopontin serum values in postmenopausal advanced breast cancer patients treated with anastrozole. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 771-779
57. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *NEJM* 2005;353:1564-1573
58. Coppola D, Szabo M, Boulware Muraca P, et al. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res* 2004;10:184-190
59. Golledge J, McCann M, Mangan S, et al. Osteoprotogerin and osteopontin are expressed at high concentrations within syptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004;35:1636-1641
60. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin : a versatile regulator of inflamation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000;19:615-622
61. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson , et al. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353-358

62. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, et al. Eta-1 (osteopontin) : an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000;287:860-864
63. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, et al. Osteopontin as a means to cope with enviromental insults : regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001;107:1055-1061
64. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, et al. Polyclonal B cell activation by the eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease . *J Immunol.* 1991;47:2902-2906
65. O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, et al. Osteopontin augments CD-3 – mediated interferon γ and CD 40 ligand expression by T-cells which results in IL- 12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:475 478
66. Scott JA, Weir ML, Wilson SM, et al. Osteopontin inhibits inducible nitric oxide synthase activity in rat vascular tissue. *Am J Physiol* 1998;275:2258-2265
67. Giachelli CM, Schwartzs SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc Med* 1995;3:88-95
68. Takemoto M, Kitahara M, Yokote K, et al. NK 104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2001; 133:83-88
69. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, et al. Osteopontin hydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin gel. *Bone Miner.* 1993;22:147-159
70. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161:2035-2046
71. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v beta 3 integrin stimulates immediate cell signal in osteoclasts. *J Biol Chem .* 1991;266:20369-20374
72. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-2168
73. Shen M, Marie P, Farge D, et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad Sci III.* 1997;320:49-57

74. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation*. 2005;111:3296-3301
75. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-2162
76. Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451-457.
77. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1993;92:1686-1696
78. Kwon HM, Hong BK, Kang TS, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci*. 2000;15:485-493
79. Wada T, McKee MD, Steitz S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res*. 1999;84:166-178
80. Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, et al. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. *Circ Res*. 2002 ;91:77-82
81. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002;196:1047-1055
82. Suezawa C, Kusachi S, Murakami T, et al. Time-dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after succesful reperfusion: correlation with left ventricular volume and function. *J Lab Clin Med* 2005;145:33-40
83. Ohmori R, MomiyamaY, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;170:333-337

84. Minerotti P, Falcone C, Calcagnino M, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:802-807
85. Williams MJA, Stewart RAH. Coronary artery ectasia, local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:116-119.
86. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, et al. Angiographic Assessment of Myocardial Perfusion in Patients With Isolated Coronary Artery Ectasia *The American Journal of Cardiology* :2003: 91:996-999
87. Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H . Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia : histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 1999;12:1174–80.
88. Mason DP , Kenagy RD , Hasenstab D , et al . Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 1999;85:1179–85.
89. Prescott MF , Sawyer WK , Von Linden-Reed J, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3 , MMP-12 , and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:179–90.
90. Carrell TW, Burnand KG , Wells GM , Clements JM , Smith A . Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002;105:477 - 782.
91. Liu J , Sukhova GK , Yang JT , et al . Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm , atherosclerosis , and vascular cells . *Atherosclerosis* 2006;184:302–11.
92. Schneiderman J, BordinGM, Engelberg I, et al. Expression of fibrinolytic genes in atherosclerotic abdominal aortic aneurysm wall . A possible mechanism for aneurysm expansion. *J Clin Invest* 1995;96:639–45.
93. Cheng XW , Kuzuya M , Sasaki T , et al . Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries. *Am J Pathol* 2004;164:243–51.

94. Dollery CM , Owen CA , Sukhova GK , et al. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 2003;107:2829–36.
95. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Comparison of C -reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1303–6.
96. Unemori EN, Ferrara N , Bauer EA , et al. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells . *J Cell Physiol* 1992;153:557–62.
97. Zhao L , Moos MP , Grabner R , et al . The 5-lipoxygenase pathway promotes pathogenesis of hyperlipidemia-dependent aortic aneurysm. *Nat Med* 2004;10 : 966 - 73.
98. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al . Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1665–70.
99. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques : potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372–8.
100. Bescond AB , Augier T , Chareyre C , et al. Homocysteine induced elastolysis in arterial media: activation of MMP2. *Neth J Med* 1998;58:S56–7.
101. Stajduhar KC , Laired JR , Rogan KM , et al. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1993;125:86
102. Papadakis M, Leontiadis E, Manginas A, et al. Frequency of coronary artery ectasias in patients operated on for ascending aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2004;94:1433 1435.
103. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.
104. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:621-7.

105. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol* 2012 Dec 5.
106. Ayhan SS, Öztürk S, Erdem A, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41:185-90.
107. Xie Z, Singh M, Singh K. Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice. *Hypertension*. 2004;44(6):826-31.
108. Sodhi CP, Phadke SA, Battle D, et al. Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(4):F667-74.
109. Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2218-27.
110. Xie Z, Singh M, Siwik DA, Joyner WL, Singh K. Osteopontin inhibits interleukin-1 β -stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C- α . *J Biol Chem*. 2003;278(49):48546-52.
111. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Kolokathis F, Mavroidis M, Andreadou I, Demopoulou M, et al. Plasma levels of osteopontin before and 24 h after percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(12):1477-80.
112. Okamoto H. Osteopontin and cardiovascular system. *Mol Cell Biochem*. 2007;300(1-2):1-7.
113. Golledge J, Muller J, Shephard N, et al. Association Between Osteopontin and Human Abdominal Aortic Aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:655–660.
114. Yuan, SM et al - Osteopontin expression and its possible functions in the aortic disorders and coronary artery disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011;26(2):173-82
115. Bruemmer D, Collins AR, Noh G, et al. Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin deficient mice. *J Clin Invest*. 2003;112:1318–1331.