



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KORONER ARTER EKTAZİSİ İLE PAİ-1 4G/5G GEN POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dr. MUHAMMET ERGÜL

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

RİZE-2020



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER EKTAZİSİ İLE PAİ-1 4G/5G GEN POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dr. MUHAMMET ERGÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. YÜKSEL ÇİÇEK

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

RİZE-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve eğitim süresince yaşadığım her türlü problemin çözümünde içtenlikle yardımcı olan değerli hocam Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr.Ömer ŞATIROĞLU' na; öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum, hekimlik sanatını en güzel şekilde icra eden, genç yaşına rağmen kardiyoloji alanında ülkemiz çapında önemli başarılarla imza atan, yaptığı kritik müdahaleler sayesinde birçok ağır hastanın hayata tutunmasına vesile olan, arkasında yetiştirdiği yüzlerce hekim bırakan ve gerek hekimlik ve hocalık yönünden, gerekse ailesine gösterdiği özen yönünden hayatım boyunca kendime örnek alacağım; 14 Ağustos 2020 tarihinde aldığımız vefat haberiyle derinden üzüldüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr.Turan Erdoğan'a ve bilgi birikiminden ve mesleki tecrübelerinden çokça faydalandığım, bizlere her zaman sevgi ve hoşgörüsüyle yaklaşan, bu araştırmanın hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü yardım, destek ve bilgisini benden esirgemeyen, örnek aldığım değerli hocam Prof.Dr. Yüksel ÇİÇEK'e; bizden yakınlığını ve desteğini asla esirgemeyen, bilgi birikimi ve mesleki tecrübelerinden uzmanlık eğitimim her safhasında yararlandığım , hekimlik ve bir eğitmen olarak her yönüyle çok saygı duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr.M. Emre DURAKOĞLUGİL'e , Prof. Dr.Mustafa ÇETİN'e, Doç. Dr. Hakan DUMAN'a , Dr. Öğr. Üyesi Nadir EMLEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL'e, Dr. Öğr. Üyesi A.Seyda YILMAZ'a ,

Tez sürecimde fikirleriyle yol göstereci olan ve özverili desteğini sonuna kadar yanımda hissettiren Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görevli Dr. Öğretim Üyesi Faruk SAYDAM'a

Meslektaş olmanın ötesinde aile sıcaklığını bana hissettiren kardiyoloji eğitimi süresince birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum değerli çalışma arkadaşlarım; Uzman Dr. Mustafa USTA' ya, Arş. Gör. Dr. Ece HAŞTAŞ USTA'ya, Arş. Gör. Dr. Muhammed ÖZTÜRK'e, Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU'ya, Arş. Gör. Dr. Haldun KOÇ'a, Arş. Gör. Dr. M. Mürsel ÖĞÜTVEREN'e ve Arş. Gör. Dr. Ayşenur ŞAHİN'e

Araştırma süresince benden desteğini ve sevgisini hiç eksik etmeyen, araştırma süresince her aşamada verdiği moral ve destek sayesinde çalışmayı tamamlamamda çok büyük katkıları olan sevgili eşim Fatma YAŞAR ERGÜL'e,

Her manada desteklerini yanımda hissettiğimiz kliniğimizin uzman hekimlerine,

Asistanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, yoğun iş temposuna rağmen güleryüz ve desteklerini benden esirgemeyen koroner yoğun bakım, kardiyoloji servisi ve anjiyo ünitesi ve kardiyoloji polikliniği tüm çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini benden hiç esirgemeyen aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Muhammet ERGÜL

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalık ise koroner arter hastalığıdır. Koroner arter hastalığı (KAH) epikardiyal koroner arterlerde daralma veya tam tıkanıklık sonucu oluşmaktadır. KAH hastalarda kalp fonksiyonlarında bozulmaya, kalp yetersizliği gelişmesine ve ölüme sebebiyet verebilen ciddi bir hastalık olup, günümüzde geliştirilen tüm tedavi yöntemlerine rağmen, henüz tedavisinde istenilen yüz güldürücü sonuç çoğu hastada tam olarak alınamamaktadır. Koroner arteleri ilgilendiren bir diğer patoloji ise koroner arter ektazisidir. Koroner arter ektazisi(KAE) ise koroner epikardiyel arterlerde anormal genişleme ile seyreden bir patolojidir. KAE klinik olarak bazı hastalarda asemptomatik seyretmekle birlikte bazı hastalarda anjina, çarpıntı şikayeti gelişmesine yol açmakta, bazı hastalarda ise koroner tromboemboli oluşumuna bağlı miyokard enfarktüsü gibi ölümcül hadiselerle yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu koroner arter ektazisinin KAH ile benzer patofizyolojik mekanizmalara sahip olduğu ve KAH birlikteliğinin sık olduğu görülmektedir. Ayrıca ateroskleroz için geçerli olan risk faktörlerinin, KAE'li hastalar için de geçerli olduğu bildirilmiştir. Ancak KAE saptanan birçok hastada koroner arter hastalığı bulgusu olmadan, yalnızca ektazi görülmektedir. Bu hasta grubu izole koroner arter ektazisi (İKAE) olarak tanımlanmaktadır. İKAE hastalığı etyolojisinde birçok çevresel faktör öne sürülmekle birlikte genetik faktörlerin de rol aldığından şüphelenilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde çevresel etkenlerin yanında genetik faktörlerin de önemli etkisinin olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Diğer kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde olduğu gibi KAE gelişiminde de çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin rolü yadsınamayacak oranda fazladır. Ancak KAE oluşumunda rol oynayan genetik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. KAE histopatolojik yapısı incelendiğinde; koroner arter duvarının özellikle tunika media tabakasının sağlamlığını kaybettiği ve dejenere olduğu saptanmıştır. Atar damar duvarının sağlamlığının korunmasında ve beslemesinde vasovasorumlar çok önemli bir yere sahiptir. Tunika media tabakasının vazo-vasorumlar tarafından sağlıklı beslenebilmesi için homeostatik sistemin düzgün bir şekilde çalışması gerekmektedir. Bu nedenle koagülasyon ve fibrinolitik sistem bozukluklarının KAE oluşumu sürecinde önemli rol oynadığı

düşünülebilir. Plazminojen aktivatör sistem bu iki sistem arasındaki dinamik dengede merkezi bir rol oynar.

Plazminojen aktivatör sistem, doku-plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)' i de içeren farklı protein ve enzimlerden oluşur. Plazmin fibrinolitik sistem ve fibrin pıhtısının eritilmesinde esas enzimdir. Plazminojenin plazmine dönüşümü t-PA tarafından katalize edilir ve PAI-1 ile inhibe edilir. Bu nedenle yüksek PAI-1 aktivitesi fibrinolitik sistem aktivitesinin düşmesine neden olur. Ayrıca yüksek PAI-1 aktivitesi ateroskleroz, tromboembolik hastalıklar ve inme gibi patolojilerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Plazma PAI-1 seviyelerini etkileyen -675 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi ve -844 G/A tek nükleotid polimorfizmi gibi çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Biz bu çalışmada daha önce yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü, iskemik inme, preeklampsi gibi çeşitli vasküler hastalıkların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiş olan PAI-1 4G/5G polimorfizminin; koner arter ektazisi oluşumu üzerindeki etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde; kesitsel-gözlemsel türde çalışma dizaynı ile yapılmıştır. Koroner arter ektazisi en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesi olarak tanımlanmıştır. KAE tanısı hastalara konvansiyonel koroner anjiyografi yapılarak konuldu. Koroner arter ektazisi saptanan 53 hasta ile yaşları uyumlu 52 normal koroner arterler saptanan kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu içerisindeki her bireyin demografik özellikleri, klinik ekokardiyografi bulguları, serum biyokimya parametreleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin var olup olmadığı kayıt altına alındı. Hastaların DNA genotip analizleri yapıldı. DNA genotip analizi için bireylerin genomik DNA'ları periferik tam kandaki lökositlerden izole edildi. DNA örneklerinin varyantı için genotip analizi Taqman kimyasına dayanan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirildi. Gruplardaki PAI-1 4G/5G polimorfizmi sıklığı ile ekokardiyografik bulgular, kan serum parametrelerinden üre, kreatin, ALT, AST, glukoz, total kolesterol, LDL , HDL, trigliserit düzeyleri; hastaların demografik özellikleri, vasküler risk faktörlerinin varlığı gibi durumlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Koroner arter ektazisi tipleri, tip 1(n=17), tip 2 (n=7), tip3(n=7), tip4 (n=22) grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile genotip sıklığı açısından

karşılaştırıldı. 4G/5G polimorfizminin dağılımı açısından KAE ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KAE alt grupları arasında 4G/5G polimorfizmi görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. 5G allel frekansı hasta grubunda oran olarak daha fazla saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Yaptığımız araştırma sonucunda elde edilen veriler; 4G/5G polimorfizmi ile KAE riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmemektedir. Ancak PAI-1 gen polimorfizmi diğer belirli çevresel ve genetik faktörlerle birlikte KAE gelişmesinde rol oynuyor olabilir.

Anahtar sözcükler: Koroner Arter Ektazisi, PAI-1 4G/5G polimorfizmi

SUMMARY

Introduction and Aim: Cardiovascular diseases are among the most important causes of mortality and morbidity in our country as well as all over the world. Coronary artery disease occupies the most important place among cardiovascular diseases. CAD occurs as a result of narrowing or complete occlusion of the epicardial coronary arteries. CAD is a serious disease that can cause deterioration in cardiac functions, development of heart failure and death in patients, and despite all the treatment techniques developed today, the desired satisfactory results cannot be obtained in most patients.

Another pathology related to coronary artery is coronary artery ectasia. Coronary artery ectasia is a pathology with abnormal enlargement of the coronary epicardial arteries. Although CAE is clinically asymptomatic in some patients, it causes the development of angina and palpitations in some patients, and in some patients it may lead to fatal events such as myocardial infarction due to coronary thromboembolism. Studies show that coronary artery ectasia has similar pathophysiological mechanisms with CAD and its association with coronary artery disease is common. In addition, it has been reported that the risk factors valid for atherosclerosis are also valid for patients with CAE. However, many patients with CAE only have ectasia without any signs of coronary artery disease. This group of patients is defined as isolated coronary artery ectasia (ICAE).

Although many environmental factors have been suggested in the etiology of ICAE, it is suspected that genetic factors also play a role. It has been proven in many studies that genetic factors besides environmental factors have an important effect on the etiology of cardiovascular diseases. As in the pathogenesis of other cardiovascular diseases, the role of genetic factors together with environmental factors is undeniably high in the development of CAE. However, the genetic mechanisms that play a role in the formation of CAE are not yet fully understood. When the histopathological structure of CAE is examined; It has been determined that the coronary artery wall, especially the tunica media layer, has lost its strength and degenerated. Vasovasorum has a very important role in maintaining the strength and feeding of the artery wall. The homeostatic system must work properly in order for the tunika media layer to be fed healthily by vasovasorums. Therefore, it can be thought that coagulation and fibrinolytic system

disorders play an important role in the process of CAE formation. The plasminogen activator system plays a central role in the dynamic balance between these two systems.

Plasminogen activator system consists of different proteins and enzymes, including tissue-plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator-1 (PAI-1). Plasmin is the main enzyme in the fibrinolytic system and dissolution of the fibrin clot. Conversion of plasminogen to plasmin is catalyzed by t-PA and inhibited by PAI-1. Therefore, high PAI-1 activity causes a decrease in fibrinolytic system activity. In addition, high PAI-1 activity plays an important role in the emergence of pathologies such as atherosclerosis, thromboembolic diseases and stroke. Various polymorphisms have been identified that affect plasma PAI-1 levels, such as the -675 4G / 5G insertion / deletion polymorphism and the -844 G / A single nucleotide polymorphism. In this study, we investigated the effect of PAI-1 4G / 5G polymorphism, which has been shown to play a role in cardiovascular diseases in previous studies, on the formation of coner artery ectasia.

Material and Methods: The study is conducted in Rize Recep Tayyip Erdogan University Education Research Hospital as a cross section observational study. The diagnosis of coronary artery ectasia was defined as dilatation of an arterial segment to a diameter at least 1.5 times that of the adjacent normal coronary artery. The diagnosis of CAE was made in the patients by conventional coronary angiography. 53 patients with coronary artery ectasia and 52 age-matched control patients with normal coronary arteries were included in the study. Demographic characteristics, clinical findings, biochemical parameters, and presence of cardiovascular disease risk factors of each individual in the patient and control groups were questioned. DNA genotype analysis of the patients was performed. For DNA genotype analysis, genomic DNAs of individuals were isolated from peripheral whole blood leukocytes. Genotype analysis for the variant of DNA samples was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) based on Taqman chemistry. The frequency of PAI-1 4G / 5G polymorphism and clinical findings, certain blood serum parameters, demographic characteristics of the patients, presence of risk factors were statistically compared in the groups.

Results: Types of coronary artery ectasia, type 1 (n =17), type 2 (n =7), type 3(n=7), type4 (n =22) groups were compared among themselves and with the control group

in terms of genotype frequency. A statistically significant difference was not found between the CAE and control groups in terms of the distribution of 4G / 5G polymorphism. We found no difference in the incidence of polymorphism among CAE subgroups.

Conclusion: These results suggest that there is not a significant relationship between 4G / 5G polymorphism and CAE risk. However the PAI-1 gene polymorphism, together with certain other environmental and genetic factors, may be playing a role in the risk of developing CAE.

Keywords: Coronary Artery Ectasia, PAI-1 4G / 5G polymorphism



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
SUMMARY	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Koroner Arterlerin Özellikleri	5
2.1.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri	5
2.1.2. Koroner Arteriyel Sisteminin Normal Anatomisi	5
2.1.3. Embriyoloji	7
2.1.4. Koroner Ateroskleroz	8
2.2. Koroner Arter Ektazisi	9
2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma	9
2.2.2. Epidemiyoloji	11
2.2.3. Histolojik ve Patofizyolojik Bulgular	12
2.2.4. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptomlar, Prognoz ve Tedavi	14
2.3. Fibrinolitik Sistem	15
2.3.1. Fibrinolitik Sistemin Temel Bileşenleri	17
2.3.1.1. Plazminojen ve Plazmin	17
2.3.1.2. Plazminojen Aktivatörleri	18
2.3.1.3. α 2-Antiplazmin:	20
2.3.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri	20
2.3.2. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (Paı-1)	21

2.3.2.1. Fibrinolitik Sistem ve PAI-1' in Rolü	23
2.3.2.2. PAI-1 Plazma Seviyelerinin Belirleyicileri	23
2.3.2.2.1. Genetik Faktörler	23
2.3.2.2.2. İnsülin Direnci Sendromu, Diabetes Mellitus ve Metabolik Faktörler	24
2.3.2.2.3. PAI-1 Plazma Seviyeleri Üzerinde Östrojenin Etkileri	24
2.3.2.2.4. PAI-1 Kaynağı Olarak Adipoz Doku	25
2.3.2.2.5. PAI-1' in Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) ile Kontrolü.....	25
2.3.2.2.6. PAI-1 Seviyelerinin Diğer Belirteçleri	25
2.5. Trombotik Hastalıklarda Pai-1' İn Rolü	26
2.5.1. Venöz Tromboembolizm	26
2.5.2. Arteriel Tromboembolizm	26
2.6. Pai-1 Gen Özellikleri	26
2.6.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 (PAI-1) Gen Polimorfizmi	27
III. MATERYAL METOD	29
3.1. Çalışma Dizaynı.....	29
3.2. Koroner arter ektazisi Tanısı	30
3.3. Koroner Anjiyografi İşlemi	30
3.4. Antropometik Ölçümler	30
3.5. Vasküler Risk Faktörleri	30
3.6. DNA İzolasyonu	31
3.6.1. DNA İzolasyon Solüsyonları	31
3.6.2. Kullanılan Cihazlar	32
3.6.3. İzolasyon Protokolü	33
3.6.4. DNA Konsantrasyonu ve Saflığının Analizi	34

3.7. Genotip Analizi.....	34
3.8. İstatistiksel Analiz	36
IV. BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	43
VI. KISITLILIKLAR	50
VII. SONUÇ	51
VIII. KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAA	Abdominal Aort Anevrizması
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AH	Ailesel hiperlipidemi
BOH	Bulaşıcı olmayan hastalıklar
Arg	Arginin
Asp	Aspartik Asit
CF	Kistik Fibrozis
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
DKH	Düz Kas Hücreleri
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EKO	Ekokardiyografi
EDTA	Etilendiamintetraasetik
Glu	Glutamik Asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
His	Histidin
HT	Hipertansiyon
ICAM	Interselüler Adhezyon Molekülü
IL-1	Interlökin-1
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KAE	Koroner Arter Ektazisi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LAD	Sol Ön İnen Arter
LCX	Sol Sirkümfleks Koroner Arter
LMCA	Sol Ana Koroner Arter
LDL	Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
Lys	Lizin
MI	Miyokart Enfarktüsü
NKA	Normal Koroner Arterler

NO	Nitrik Oksit
OHA	Orak Hücreli Anemi
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PAI-CRS	Plazminojen Aktivatör İnhibitör cAMP “responsive sequence”
PAH	Periferik Arter Hastalıkları
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDA	Posterior İnen Arter Dalı
PKC	Protein Kinaz C
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RCA	Sağ Koroner Arter
scu-PA	Tek Zincir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SDS	Sodyum Dodasil Sülfat
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
tcu-PA	İki zincir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatör
u-PA	Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
VCAM	Vasküler Selüler Adhezyon Molekülü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: KAE Sınıflaması.....	10
Tablo 2: KAE Etiyolojisi	12
Tablo 3. Real-time PCR reaksiyon karışımı	35
Tablo 4. Real-time PCR reaksiyon koşulları	35
Tablo 5. Real-time PCR reaksiyon ürünlerinin erime sıcaklığına göre genotipleri	36
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı	37
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda bazal karakteristik özelliklerin dağılımı.....	37
Tablo 8. Hasta ve Kontrol grubunun PAI-1 genindeki 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi genotip frekanslarının dağılımı	38
Tablo 9. Çalışma grubunun PAI-1 genindeki 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi allel frekanslarının istatistiksel analizi	39
Tablo 10. Grupların ekokardiyografi bulguları açısından karşılaştırması	39
Tablo 11. Vasküler hastalık risk faktörleri – Genotip ilişkisi	40
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması.	41
Tablo 13. KAE grubunda PAI-1 genotipinin cinsiyet dağılımı	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: KAE Histolojisi.....	13
Şekil 2: Koagülasyon şelalesi ve fibrin pıhtı formasyonu.....	16
Şekil 3: Fibrinolitik sistem aktivatör ve inhibitörleri [45]	17
Şekil 4: tPA, uPA ve Plazminojenin Bölgesel Yapıları	20
Şekil 5: PAİ-1'in üç farklı moleküler formu [61]	22
Şekil 6: PAI-1 gen polimorfizmleri.....	27



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) içinde en sık ölüm nedeni kalp damar hastalıklarına bağlı ölümlerdir. 2012 yılında tüm dünyada BOH'lara bağlı ölümlerin yüzde 46,2'si (17,5 milyon) kalp ve damar hastalıkları nedeniyle olduğu saptanmıştır. Bu ölümlerin 7,4 milyonu kalp krizine (iskemik kalp hastalığı) 6,7 milyonu inmeye bağlıdır. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin 2030 yılında 22,2 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar ülkemizde de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da % 40, 1993'te % 45, 2009'da % 40, 2013'te % 39,6 ve 2014 yılında % 40,4 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır.

Koroner arter ektazisi (KAE), en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesi olarak tanımlanmıştır[1, 2]. Koroner arterlerin ektazi ve anevrizmaları koroner anjiyografik yöntemle % 0.3-5.3 arasında değişen sıklıkta saptanmaktadır[3]. Koroner ektaziler büyük oranda koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikte görülmekle beraber izole olarak da saptanabilmektedir. Koroner ektazili hastalarda ektazik arterlerin beslediği miyokardiyal bölgelerde bozulmuş perfüzyon alanları izlenebilmektedir. Ektazik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektazik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, koroner ektazi ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli sebepleridir[3, 4].

Koroner arter ektazisi ile koroner arter hastalığı benzer patofizyolojik mekanizmalara sahiptir ve KAE'nin koroner arter hastalığı ile birlikteliği sık görülmektedir. KAE ve major darlık aynı arterde sık karşılaşılan bir durumdur. Ayrıca ateroskleroz için geçerli olan risk faktörlerinin, KAE'li birçok hasta için de benzer olduğu bildirmiştir[5]. Bu nedenler ile KAE'nin, heterojen bir etyolojiye sahip olmakla birlikte genellikle koroner aterosklerozun bir varyantı olduğu kabul görmektedir. KAE saptanan hastaların yarısından fazlasına ateroskleroz eşlik etmektedir. Konnektif bağ doku hastalıkları, bakteriyel enfeksiyonlar, Kawasaki hastalığı, konjenital nedenler, balon

anjyoplasti, stent implantasyonu ve direksiyonel koroner aterektomi gibi girişimsel işlemler ise etiyolojide rol oynayan diğer sebepler arasındadır.

KAE kardiyovasküler hastalıkların bir alt çeşidi olarak hastalarda çeşitli morbiditelere ve çok nadiren de olsa mortaliteye yol açabilmektedir[5]. KAE klinik bulguları olarak hastalarda istirahat anjinası ve efor anjinası, miyokard infarktüsü, kardiyak aritmilerle karşılaşlabilmektedir[3, 5].

Daha önce yapılan bir çalışmada KAE saptanan hastalarda PAI-1 düzeyinin yüksekliği gösterilmiştir. Plasmada bulunan PAI-1 enzim düzeyi ise çeşitli faktörler tarafından belirlenmektedir. PAI-1 enzim düzeyini belirleyen en önemli etkenlerden birisi de PAI-1 genindeki polimorfizmlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda PAI-1 enzim düzeyinin gen polimorfizmi ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir[6, 7]. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda PAI-1 geninde çeşitli delesyon-insersiyon tipinde polimorfizmler saptanmıştır. Ayrıca PAI-1 genotipine bağlı olarak serum PAI-1 enzim düzeyinin etkilendiğine dair yapılan birçok çalışma bulunmaktadır[8]. Yaptığımız literatür taramasında KAE ile PAI-1 Gen polimorfizmi ilişkisi ile ilgili yeterli kanıt düzeyi oluşturacak klinik çalışmanın henüz yapılmadığını saptadık.

t-PA'nın ana düzenleyicisi, plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunan plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'dir. PAI-1'in dolaşımdaki miktarının çoğu trombositlerde bulunurken %10'luk bir kesimi plazmada bulunur. Trombositlerden lokal olarak salınan PAI-1, stabil trombusun endojen fibrinolizisinin inhibisyonunda rol alır. Yüksek PAI-1 aktivitesi fibrinolitik sistem aktivitesinin düşmesine neden olur. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1), fibrinolitik kaskadı sınırlayıcı önemli bir moleküldür. Koroner arter hastalığı (KAH), arteriyel serebral iskemiler ve periferik arter hastalıkları (PAH) gibi arteriyel hastalıklar ve derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE) gibi tromboembolik venöz hastalıklarda etkili olduğu düşünülen iyi tanımlanmış bir faktördür.

Trombositler primer hemostaz, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem elemanları ise sekonder hemostaz için görev yaparlar. Normal kan akımı ve bunu etkileyen faktörler sağlıklı hemostaz için gereklidir. Koagülasyon sisteminde meydana gelen bozulmalar klinikte tromboz gelişimi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle

koagülasyon sisteminde protrombotik yönde patolojik değişimlere sebep olabilen kalıtsal nedenler veya mevcut trombotik risk faktörlerinin gözden geçirilmesi önemlidir.

PAI-1 plazma seviyeleri büyük oranda genetik faktörler tarafından belirlenmektedir. Son dönemde PAI-1 geninin promotor bölgesindeki polimorfizmlerin tanımlanması tromboz için risk faktörü olarak PAI-1'e olan ilginin artmasına neden olmuştur[8]. PAI-1 geni çeşitli polimorfik lokuslara sahiptir. Promotorun 675. pozisyonuna lokalize 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi en çok çalışılan PAI-1 genetik varyantıdır. Birkaç vaka-kontrol çalışması ile 4G allel taşıyıcılarında miyokart enfarktüsü (MI), KAH ve iskemik inme riskinin artmış olduğu saptanmıştır.

7. kromozomda (7q21.3-22) bulunan PAI-1 geni; 12,3 kilobazdan oluşur ve 9 ekson ve 8 intron bölgesi içerir. 4G/5G polimorfizmi tek guanin nükleotidinin delesyon veya insersiyon varyasyonudur. 5. Guaninin insersionu veya delesyonuna göre polimorfizim genotipi belirlenir. PAI-1 genine ait üç çeşit genotip bulunmaktadır; 4G4G, 4G5G ve 5G5G. Yüksek PAI-1 aktivitesinin her zaman 4G4G genotipte 4G5G ve 5G5G genotipe göre daha fazla olduğu saptanmıştır. PAI-1 pıhtılaşmanın düzenlenmesinde ve fibrinolitik sistemin inhibisyonunda kritik rol oynar. Azalmış plazma fibrin yıkımı aktivitesi, yüksek PAI-1 plazma düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur. Literatürde PAI-1 4G/5G polimorfizmi; tekrarlayan gebelik kayıpları, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, femur başı avasküler nekrozu gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve sorumlu tutulmuştur[9, 10].

PAI-1 gen polimorfizmi PAI-1 aktivitesinde artışa neden olarak tromboza yatkınlık oluşturabilir. Artmış trombojenite nedeniyle koroner arterlerin tunika media tabakasının beslenmesini sağlayan vazo-vazourumlarda trombüs oluşumunu tetiklenebilmektedir. Vazo-vazourumlarda tromboza yatkınlık olması; damar duvarının beslenmesini bozacak ve media tabakasının dejenere olmasına yol açacaktır. Bilindiğı gibi KAE'nin patogeneğinde en önemli mekanizma media tabakasında düz kas hücrelerinin oluşturduğu musküloelastik yapının destrüksiyonu; yerine kollajen ve elastik liflerin birikimidir. Fonksiyonu bozulan media tabakası incilir ve damar duvarındaki gerilim artarak damar dilatasyonu oluşur. PAI-1 gen polimorfizmine bağı trombojeniteye yatkınlık nedeni ile vazo-vazourumların fonksiyonunda azalma olacağı buna bağı olarak da arterin tunika media tabakasının

dejenarasyona uğraması ve damar duvarının desteğinin azalması nedeniyle damarda ektazi gelişimine neden olabileceği hipotezini ortaya koyduk.

Koroner arter ektazisi saptanan hastalar ile benzer klinik şikayetleri olan ve benzer vasküler risk faktörlerini taşıyan fakat koroner arterleri normal olarak saptanan kontrol grubunu karşılaştırdığımız bu çalışmada, klinikte çeşitli kardiyak morbiditelere yol açan KAE'nin etyoljisinde PAI-1 gen polimorfizminin etkisinin olup olmadığını testpit etmeyi hedefledik. Yine çalışmamızda koroner arter hastalığı risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, hipertansiyon, aile öyküsü, sigara içimi ve kolesterol değerleri vb.) koroner arter ektazisi (KAE) oluşumuna etkisini araştırmak bir diğer hedefimizdi.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Özellikleri

2.1.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

Arterler damar duvarının yapısal özelliklerine göre elastik ve müsküler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterler olup aort, karotis ve femoral arterler örnek verilebilir. Elastik arterlerin içerdiği elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasitesi fazladır. Böylece sistolde genişleme ve diyastolde tekrar eski hallerine dönme özellikleri mevcuttur. Müsküler arterler ise orta çapta damarlar olup daha az elastik lif ve daha fazla düz kas oranına sahiptir. Elastik lifler az olduğu için damar çapı metabolik ihtiyaçlara göre otoregülasyonla artıp azalabilir. Radyal, brakiyal ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir[11].

Koroner arterler histolojik olarak intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakalı bir yapıya sahiptir. İntima, damarın iç yüzeyini döşeyen ve tek sıralı endotel hücre tabakasına sahip vücudun en büyük parakrin organıdır. Pıhtılaşma sistemi, enflamasyon ve kan basıncı düzenlemesi gibi hayati görevleri vardır. İntima tabakasında endotel hücrelerini destekleyen subendotelyal matriks, az sayıda düz kas hücresi bulunur ve media tabakasından internal elastik lamina ile ayrılır. Media tabakası internal ve eksternal elastik lamina arasında bulunan düz kas hücrelerinden zengin tabakadır. Burada bulunan düz kas hücreleri vasküler tonusun ayarlanması, metabolik ihtiyaca göre kan akımının otoregülasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin üretilmesinden sorumludur. Adventisya tabakası damar duvarının en dışında bulunan tabakadır. Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, vasovazomlar, sinir sonlanmaları, yağ dokusu ve lenfatik damarları bulundurulur [12].

2.1.2. Koroner Arteryel Sisteminin Normal Anatomisi

Koroner anjiyografide değerlendirilebilen dört ana koroner arter, sağ koroner arter (RCA), sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks (LCX) arterdir.

Sağ Koroner Arter (RCA)

RCA sağ ön koroner sinüsten kaynaklanır ve LMCA kökeni düzlemine göre daha aşağıda yer alır. RCA pulmoner arterin sağından posteriora doğru sağ atriyoventriküler sulkusa geçer ve sonrasında genellikle posterior interventriküler sulkusa doğru ilerler. Sağ koroner sinüsten ayrı bir ostiyum ile çıkmadıkça bireylerin %50'den fazlasında RCA'nın ilk dalı konus arteridir. İkinci dalları genellikle sağ ventrikül serbest duvarını besleyen birkaç anterior dal ve sinoatriyal düğüm arterinden oluşmaktadır. RCA'nın orta ve distal kesimi bileşkesinde sağ ventriküle giden dalına akut marjinal dal denir. Sağ dominant anatomide distal RCA; PDA ve posterior sol ventriküler dallara ayrılır[13].

Sol Ana Koroner Arter (LMCA)

Sol koroner sinüsün hafif posteriorundan orijin alan LMCA' nın uzunluğu genellikle 2-12 mm arasında değişmekte olup bazen bu uzunluk 30 mm'ye kadar varabilir. LMCA pulmoner trunkusun sol ve posteroinferiorundan geçer ve LAD ve LCX arterler olmak üzere iki dala ayrılır[14]. Hastaların yaklaşık %15'inde LMCA; LAD, LCX ve ramus intermedius üçlüsüne ayrılır. Ramus intermedius sol ventrikül anterioruna doğru LAD arterin birinci diagonal dalına benzer bir seyir gösterir. Hastaların %0,42'sinde LMCA bulunmaz ve LAD ile LCX arterleri sol koroner sinüsten ayrı orifislerle orijin alırlar [13, 15].

Sol Ön inen Arter (LAD)

LAD pulmoner trunkusun solundan geçerek anterior interventriküler sulkusta apekse doğru seyir gösterir. LAD anterior interventriküler sulkusta seyrederken büyük kardiyak ven ile paralel seyreder ve bazen çaprazlaşmalar gösterebilir. LAD çoğu zaman sol ventrikülün apikal bölgesine ulaşır ve bireylerin 2/3'ünde posterior interventriküler sulkusun distal kısmına, hatta bazen orta kısmına kadar ulaşabilir[16].

LAD' nın seyri boyunca verdiği bazı dallar:

1. Sağ anterior ventriküler dallar: Sağ ventrikülün baskın bölümü sağ koroner arter tarafından beslendiğinden genellikle bu dalların sayısı ve çapları değişkendir.

2. Sol anterior ventriküler dallar (diyagonal arterler): Bu dalların sayısı değişkenlik göstermekte ve sol ventrikülün anterior-lateral yüzü boyunca diyagonal olarak dağılmaktadır. İlk diyagonal arterin orijini genellikle LAD'nin orta ve distal segmentlerini ayırmak için bir anatomik nokta olarak kabul edilir[17].

3. Anterior septal dallar: Değişken sayıda olan bu dallar LAD'den dik olarak ayrılır ve interventriküler septumun anterior 2/3'ünde dağılır. İlk septal dal sıklıkla iyi gelişmiştir ve orijini LAD'nin proksimal ve orta kısımlarını ayıran bir anatomik nokta olarak kullanılır[16].

Sol Sirkümfleks Arter (LCX)

LCX de LAD gibi büyük çaplı bir damar olup fakat anatomik dağılım ve uzunluk açısından değişkenlik gösterir. LCX'in proksimal kısmı sol atriyal appendiksin altında olup buradan sol atriyoventriküler sulkusdan çıkarak kalbin lateral yüzeyinde sonlanır. Bazen sol atriyoventriküler sulkusun distaline uzanarak crux cordis proksimalinde sonlanır. LCX sol ventrikül lateral yüzeyine obtus marjinal dallarını verir. Kodominant veya sol dominant anatomide LCX arter, PDA ve posterior sol ventriküler dallarını verir[16] .

2.1.3. Embriyoloji

Embriyolojik dönemde kalp hücrelerinin beslenmesi kalp boşlukları içerisindeki dolaşımdan difüzyon yöntemi ile gerçekleşmektedir[18]. Miyokard gelişip kalınlaştıkça beslenmenin yeterli olabilmesi için yüz ölçüm sahasını artırarak trabekülasyonlar oluşturur. Bu trabekülasyonlar miyokard derinliklerindeki hücrelerin beslenmesi için sinüzoidlere dönüştürülür. Gelişmenin devamıyla sinüzoidal dolaşım da yetersiz kalır. Bu aşamada karaciğerden gelen bazı hücreler kalbin çevresinde epikard tabakası ve yüzeyel koroner dolaşımı oluşturur. Bu ilkel dolaşım sistemi daha sonra subepikardiyal mezenkimal hücrelerle birleşerek miyokardın derinliklerinin de beslenmesini sağlarken diğer yandan aortaya doğru ilerleyerek sinüslerine penetre olur[18, 19].

Kalbin vasküler sistemi embriyoda üç komponentten gelişir. İlk komponent intertrabeküler boşluktan dördüncü haftalıkken oluşur. Bu boşluklar, endotelial çizgi şeklinde ventriküler kaviteden trabekül boyunca uzanırlar. Altıncı haftada sinüs venosus orta middle kardiyak venden gelişir. Koroner arterler bulbus kordisten tomurculanarak

oluşurlar. Sağ koroner arterdeki tomurcuklanma pulmoner konus, sağ ventrikül ve sağ apendiks arasındaki sulkusa doğru uzanır; kalbin cruksu seviyesinde diafragmatik yüze geçer. Bu seyir boyunca sağ ve sol ventriküle muskuler dallarını verir. Sol koroner arter ise aortadan tomurcuklanır. Pulmoner trunkusun arkasından ve sol atrial apendiksın altından geçer. İnterventiküler sulkusa geniş dallar verir. Sol atrioventriküler sulkusa sirkumfleks arteri verir. Ana koroner arterlerden çıkan dallar miyokarda penetre olarak intertrabeküler boşlukta anastomozlar yaparlar[20].

2.1.4. Koroner Ateroskleroz

Genellikle çocukluk döneminde başlayıp orta ve ileri yaş grubunda klinik semptom veren ilerleyici bir hastalık olup KAH gelişimine sebep olur. Günümüzde KAH, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Ateroskleroz, multifaktöriyel bir hastalık olup başlangıcından itibaren kronik inflamasyonun rol aldığı ve altta yatan her risk faktörünün bu inflamatuvar süreci hızlandırarak katkıda bulunduğu bir hastalıktır [21]. Aterosklerozda risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperlipidemi, obezite, yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsü olması sayılabilir[22]. Aterosklerozda lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgelerde endotel hücreleri, düz kas hücreleri, bağ dokusu, lipit depolanması, inflamatuvar ve immün hücreler bulunur. Diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi tetikleyici faktörler endotel hasarı yaparak aterosklerozun oluşumunu başlatır[22, 23]. Aterosklerozda en erken bulgu yağlı çizgilenmelerdir. Bu lezyonun oluşmasında arter duvarındaki intima tabakasında lipoprotein içeriğinin artması rol oynamaktadır. Ekstraselüler lipit birikiminden sonra lökositler (monosit ve lenfositler) bu bölgeye toplanarak endotele penetre olur ve intima tabakasına yerleşirler. Monositler subentotelyal bölgede makrofajlara farklılaşırlar. Diferansiye makrofajlar LDL reseptörleri aracılığıyla lipoprotein moleküllerini fagosite ederek köpük hücrelere dönüştürler. Böylece lipid yüklü makrofajların oluşumuyla intima tabakasında yağlı çizgilenmeler görülür. Makrofajlar, çöpçü reseptörler aracılığıyla okside LDL'nin endositozunu gerçekleştirir ve ekstraselüler bölgedeki lipitleri fagosite ederek ateroskleroz bölgesinden uzaklaştırılması sağlar. Lipit birikimi ve aterosklerozun oluşumu, intimada biriken lipitlerin makrofajlarla ve diğer yollarla uzaklaştırılması yetersiz kalırsa gerçekleşir. Mononükleer fagositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonu ve intimada proliferasyonu, ekstraselüler matriks üretimi gerçekleşir. Böylece aterosklerozun diğer basamağı olan yaygın intimal kalınlaşma oluşur. Lipit yüklü

makrofajlardan bazılarının apoptozisi ile aterosklerotik plağın temeli olan nekrotik çekirdek oluşur. Aterom plağın merkezinde bulunan bu nekrotik çekirdeğin etrafını düz kas hücreleri ve kollajenden zengin matriks sararak fibröz plak meydana gelir[24]. Kararlı plaklar, düz kas hücreleri ve kollajenden zengin, inflamasyon hücreleri bakımından fakir olup kalın bir fibröz başlığa sahiptir. Komplike olma riski daha düşüktür. Düz kas hücrelerinin yoğun olarak bulunması sebebiyle plağın mekanik gücünü artar, kollajen üretimiyle de plakta oluşan hasar onarılır. Kararsız plaklar ise az sayıda düz kas hücresi içerir ve ince bir fibröz başlığa sahiptir. Lipit çekirdeğinin hacmi ve inflamatuvar hücreler daha fazla, kollajen içeriği ise daha azdır. Akut koroner sendromların büyük çoğunluğunun sebebi kararsız plaklardır[21, 23].

2.2. Koroner Arter Ektazisi

2.2.1.Tanım ve Sınıflandırma

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arter çapının komşu normal segmente göre 1,5 kat veya daha fazla genişlemesidir. İzole koroner arter ektazisi ise eşlik eden tıkalı koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati ve valvüler kalp hastalığı gibi ek bir kardiyak patoloji olmayan durumları işaret eder. İzole KAE sıklığı yapılan farklı çalışmalarda %0.12-1.3 arasında olarak saptanmıştır[3].

Tanıda altın standart tanı yöntemi koroner anjiyografidir. BT anjiyografi güvenilir ve noninvaziv bir tetkik olup yüksek çözünürlük değerleri ile tanıda yardımcıdır. Koroner kalsiyum skoru KAE olanlarda daha yüksek hesaplanmıştır. MR anjiyografi ise bir diğer görüntüleme metodu olup kontrastsız ve üç boyutlu bir değerlendirme sağlar ve koroner anomali, iskemik olmayan kardiyomiyopati veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu gibi patolojilerin varlığında da yol göstericidir. Bu çalışmada tanı yöntemi olarak koroner anjiyografi yöntemi kullanılmıştır.

KAE sınıflamasında ektazik segmentin lümen çapına, koroner arterdeki yaygınlığına, geometrisine ve duvar yapısına göre dört farklı tanımlama kullanılır.

Lümen çapına göre; <5 mm olanlar küçük, 5-8 mm arasında orta ve >8mm ise dev ektazi olarak tanımlanır.

Markis ve ark. KAE'yi tutulan segmentlerine göre dörde ayırmışlardır:

Tip 1 ektazi; iki ya da üç damarda diffüz ektazi,

Tip 2; bir damarda diffüz ve başka damarda fokal ektazi,

Tip 3; sadece bir damarda diffüz ektazi,

Tip 4; sadece bir damarda fokal ya da segmental ektazi olarak tanımlanmıştır[5].

Bir diğer sınıflamada ise transvers çapı daha büyük olan ektaziler sakküler ektazi, longitudinal çapı daha büyük olanlar ise fuziform ektazi olarak adlandırılır[25].

Duvar yapısına göre sınıflama ise gerçek ve yalancı anevrizma olarak ikiye ayrılır.

Gerçek koroner anevrizma intima, media ve adventisya tabakalarını içerirken, yalancı anevrizmada adventisya veya perivasküler doku hasarı ile damar bütünlüğünün kaybı vardır.

Tablo 1: KAE Sınıflaması

Ektazi çapına göre	Küçük; çap < 5 mm Orta; çap 5-8 mm Dev; çap >8 mm
Transvers-longitudinal boyutuna göre	Sakküler; transvers çap daha geniş Fuziform; longitudinal çap daha geniş
Damar duvar bütünlüğüne göre	Gerçek; intima, media ve adventisya tabakalarını içerir Yalancı anevrizma; ektazik segmentin damar bütünlüğü bozulmuştur
Tutulan koroner arter sayısı ve ektazinin yaygınlığına göre (topografik)	Tip 1; iki ya da üç damarda diffüz ektazi Tip 2; bir damarda diffüz ve başka damarda fokal ektazi Tip 3; sadece bir damarda diffüz ektazi Tip 4; sadece bir damarda fokal ektazi

2.2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

KAE'nin insidansı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Genel popülasyonda koroner anjiyografi ile %1-5 oranında saptanır[26]. Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklılığından ve farklı ölçüm değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Ülkemizde 12.514 hasta ile yapılan bir çalışmada ise 201 hastada (%1.59) KAE tespit edilmiş ; İzole KAE oranı ise %0.23 olarak bulunmuştur[27].

Koroner arter ektazisi ile koroner arter hastalığı benzer patofizyolojik mekanizmalara sahiptir ve koroner arter hastalığı ile birlikteliği sık görülmektedir. Klinik uygulamalarda KAE ve major darlık aynı arterde sık karşılaşılan bir durumdur.

KAE yaygın bir vasküler hastalıktır. Periferik arter, aort ve pulmoner arter ektazisi veya anevrizması ile birlikte görülebilmektedir[28]. Abdominal aort anevrizması (AAA), KAE ile benzer patogeneze ve histolojiye sahiptir. Retrospektif bir çalışmada asendan aort anevrizması nedeniyle vasküler cerrahi uygulanan hastaların % 26'ında koroner ektazi saptanmıştır[29].

Erkek cinsiyet, genç yaş ve sigara içicilerinde KAE daha sık görülürken diyabeti olanlarda prevalansı daha düşük bulunmuştur. Elektronik veri tabanına göre yapılan bir meta-analizde diyabet, KAE olanlarda olmayan gruba göre anlamlı olarak daha az görülmüştür[30].

Anjiyotensin II , damar duvarındaki hemostazdan sorumlu olup ateroskleroz oluşumundan sorumlu endotel disfonksiyonu, inflamatuvar mediatörlerin salgılanması, oksidatif stres, hücresel çoğalma , fibrozis ve trombozis oluşumuna katkı yapar[31]. Yüksek Anjiyotensin II seviyelerine neden olduğu gösterilmiş olan bir gen polimorfizminin aynı zamanda KAE oluşumu ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir[32].

Ailesel hiperlipidemisi (AH) olan hastaların %15'inde, AH olmayan grupta ise %2,5 oranında KAE' ne rastlanmıştır. Düşük HDL düzeyi ve yüksek LDL/HDL oranı koroner ektaziyle pozitif ilişkili bulunurken erkek cinsiyette kadınlara oranla üç kat daha sık görülmüştür[33].

Orak hücreli anemide (OHA) KAE insidansı %17,7 olup genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Hemoglobin S(Hb S) beta globin zincirinde nokta mutasyon sonucu oluşur. Eritrositlerde fonksiyon bozuklukları ve oksijen taşıma kapasitesinde azalma

saptanmıştır. Bu yüzden OHA’de vazo-okluzif krizler, kan vizkozitesinin artışı ve ciddi inflamatuvar bir süreç izlenir. Bunun KAE gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür[34].

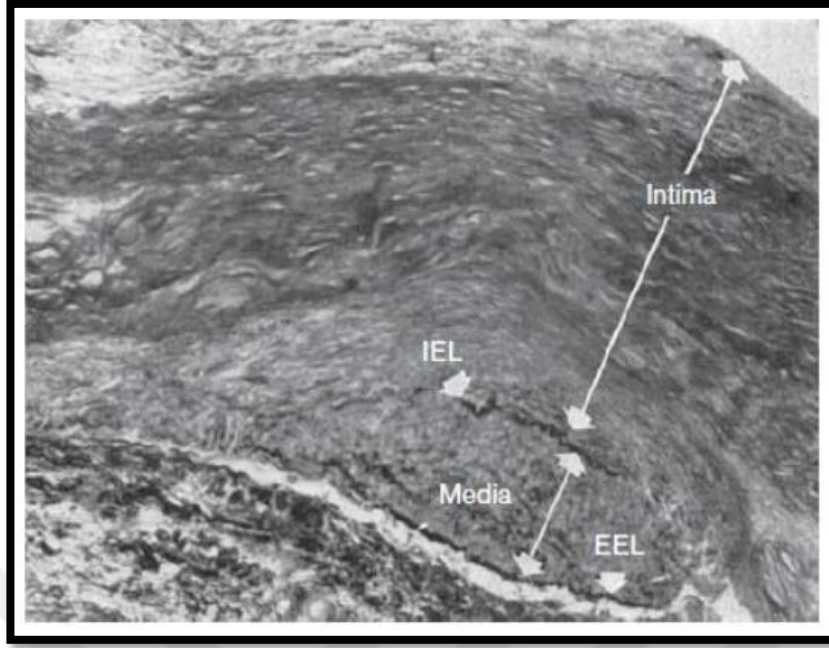
Tablo 2: KAE Etiyolojisi

Konjenital Nedenler	Kazanılmış Nedenler
-Konjenital kalp hastalıkları -Arteriyovenöz malformasyonlar -Koroner fistüller -Genetik veya Kalıtsal Hastalıklar (Marfan sendromu, Herediter hemorajik telenjektazi, Ehler-Danlos sendromu, Nörofibromatozis tip 1, ACE gen polimorfizmi, polikistik böbrek hastalığı, Fibromusküler displazi)	-Ateroskleroz (en sık) -Kawasaki hastalığı -Sigara, kokain ve herbisidler gibi kimyasallar -Konnektif doku hastalıkları (SLE, Takayasu ateriti, PAN, Behçet hastalığı, Ankilozan spondilit), -OHA - Enfeksiyonlar (sfiliz, mantar, lyme hastalığı) -İyatrojenik (Balon anjiyoplasti, Stent implantasyonu, Direksiyonel koroner aterektomi)

2.2.3. Histolojik ve Patofizyolojik Bulgular

Koroner arterler orta boy musküler arterlerdir. KAE’nin KAH ile birlikteliği sık olduğu için patofizyolojisinde de ortak mekanizmaların rol oynadığı düşünülmüştür. Ektazik arterlerin histopatolojik bulguları aterosklerotik arterlerdekine benzerdir.

Media tabakasında kollajen ve elastik liflerin birikimi, lipid depolanması, internal ve eksternal elastik laminanın hasarlanması her iki patolojide de görülmektedir.



Şekil 1: KAE histolojisi. İleri derecede kalınlaşmış ve fibrotik intima. İnternal ve eksternal elastik laminada dejenerasyon. IEL: İnternal elastik lamina, EEL: Eksternal elastik lamina

KAE patogeneğinde en önemli mekanizma media tabakasında musküloelastik yapının destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimiyle oluşan fonksiyon ve hacim kaybıdır. Media tabakasının incilmesi ve damar duvarında artmış gerilim sonucu progresif damar dilatasyonu oluşur. Media tabakası intakt ve etkilenmemiş ise ektazi tanımından bahsedilemez. KAE'nin non-aterokslerotik formlarında intima tabakası intakt iken media ileri derecede dejenere olur [25, 35].

KAE'nin patolojik incelemesinde; lipid depozisyonu, diffüz hiyalinizasyon, intima ve media hasarı, kolesterol kristalleri, fibrozis, fokal kalsifikasyon, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücresi gösterilmiştir[5].Koroner arter ektazisinde elastinin dejenere olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyonda, arter duvarındaki elastinin zayıflaması sonucu dilatasyon ve diseksiyon gelişebilmektedir. KAE'de poststenotik türbülansın varlığı zorunlu değildir ve darlık olmadan da gelişebilmektedir[36].

Normal koroner arterlerde media tabakasında bulunan düz kas hücreleri(DKH) kan dolaşımını vazodilatasyon veya vazokonstriksiyonla düzenleyen kontraktıl özelliğe sahiptir. Ancak aterosklerozda farklılaşarak intimaya göç eden DKH'nin kontraktıl özelliği kaybolarak vasküler daralmaya sebep olur. Arteryel yeniden şekillenme, plak oluşumuna

cevap olarak eksternal elastik membran ve damar lümeninde zamanla oluşan dinamik değişikliklerdir. Damarda fokal hemodinamik ve biyokimyasal uyarılara bağlı olarak oluşur ve üç şekilde tanımlanır: Konstriktif yeniden şekillenme; eksternal elastik membran ve lümen alanını azaltır. Kompansatuvar ekspansif yeniden şekillenme; eksternal elastik laminanın total alanı artar ancak lümen korunur. Aşırı ekspansif şekillenme ise eksternal elastik membran ve lümen alanının birlikte artmasıdır. KAE, aşırı ekspansif şekillenmenin daha ileri bir formu olarak düşünülebilir.

Ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun önemli bir yeri vardır. Adezyon molekülleri immün sistemin aktivasyonunu sağlayarak inflamasyonu düzenler. E selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vaküler adezyonon molekülü-1 (VCAM-1) gibi moleküller damar endoteli ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır; lökositlerin adezyon ve transmigrasyonunda görev alır. Bu moleküllerin plazma seviyeleri ile ektazik koroner segmentin uzunluğu arasında pozitif ilişki vardır. İnflamasyon belirteci olan nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi KAE’nde yüksek bulunmuştur [25].

KAE’nin bir diğer mekanizması ise endotelial salınımla ya da uzun süreli nitrat tedavisi ile kronik nitrik oksit (NO) aşırı salınmasına bağlı KAE gelişimidir. NO’nin vazodilatör, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-trombotik özellikleri vardır. Hayvan modellerinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)’ın ve plazma NO seviyesinin yükselmesi artmış abdominal aort anevrizması(AAA) oranı ile ilişkili bulunmuştur. Tarım ilaçlamasında kullanılan herbisid sprelerin içerdikleri asetilkolin esterase inhibitörleri ile NO seviyesini arttırarak KAE gelişimine neden oldukları bazı çalışmalarda gösterilmiştir[37].

2.2.4. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptomlar, Prognoz ve Tedavi

KAE’ne çoğunlukla KAH eşlik ettiği için hastaların çoğunluğu semptomatiktir. En sık efor anjinası görülürken anlamlı stenoz olmayan KAE’nde mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak tipik anjinal yakınmalar olabilir[26]. Koroner arter ektazisinde hastaneye en sık başvurma nedeni efor anjinasıdır[26]. Koroner arter ektazisi koroner akımda yavaşlamaya, türbülans akıma yol açarak in situ tromboza neden olabilmektedir. Bu durumun iskemi ve miyokard infarktüsüne sebep olabileceği bildirilmiştir[38]. Miyokard infarktüsünün dilate damarın trombotik oklüzyonu ve/veya ektatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak gelişebileceği bildirilmiştir.

KAE'de miyokardiyal iskemi oluşmasında bir diğer olası mekanizma ise vazospazmdır. Yapılan çalışmalarda vazospazmın özellikle ektatik segmentle normal segment sınır bölgesinde daha sık olduğu gözlenmiştir. Ergonovin veya asetilkolin gibi eksojenik vazoaktif mediatörlerin ektatik segmentte spazma neden olarak iskemiye tetiklediği gösterilmiştir[39, 40].

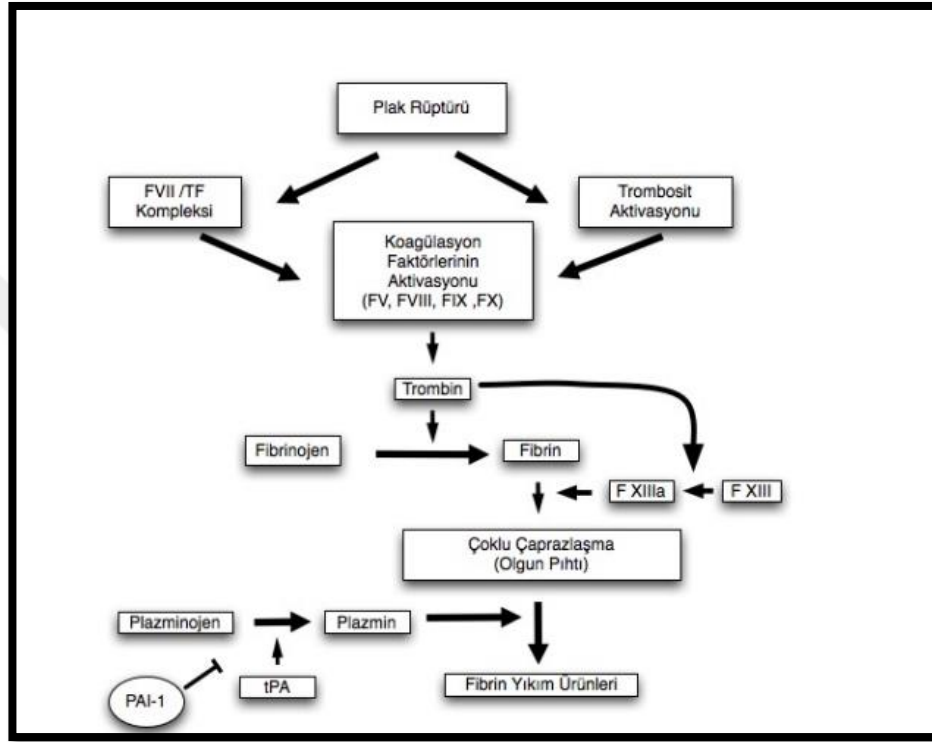
İzole KAE bulunan hastalarda koroner olay sıklığı normal koroner arterleri olan bireylere göre daha fazladır[41, 42]. Ancak birlikte tıkaçıcı KAH olanlarla karşılaştırıldığında İKAE hastalarında prognoz daha iyi seyretmektedir[42]. Koroner arter ektazinin prognozu medikal olarak tedavi edilen 3 damar hastaları ile benzer olduğu bildirilmiştir. Markis ve ark. obstrüktif koroner arter hastalığı olmadan da KAE'nin yıllık mortalitede artışa neden olduğunu bildirmişlerdir[38]. Prognoz yönünden değerlendirildiğinde medikal tedavisinin titiz bir şekilde sürdürülmesi gerektiği ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

KAE tedavisi planlanırken hastalığın altta yatan patofizyolojinin anlaşılması önemli yer tutmaktadır. Altta yatan neden ateroskleroz ise ve KAH eşlik ediyorsa; KAH' a yönelik tedavi uygulanması kabul görmektedir. Statinler ve ACE inhibitörleri KAE'nde plazma hs-CRP düzeylerini azaltarak ve her iki ilacın kombine tedavisi ile inflamasyonu baskılayarak tromboz oluşumunu engelleyebilmektedir[43].Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle beta (β) blokerler tedavide önerilen ajanlardır[44]. Trombosit inhibitörleri ve oral antikoagülan olarak varfarin KAE' de trombüs oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik semptomların tedavisinde kullanılmaktadırlar[44, 45]. Vasospazma yönelik ise kalsiyum kanal blökerleri kullanılabilir.

2.3. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem hemostatik denge, anjiyogenez, dokuların tamiri, tümör yayılımı gibi pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynayan bir sistemdir ve birçok proteolitik enzimi içerir. Trombüsün eritilmesi ve vasküler kan dolaşımının gerçekleşmesinde önemli rol oynar. Hemostaz ise hasarı takiben kanamanın durdurulmasını sağlayan mekanizmaları tanımlar. Serin proteazlar, proteaz inhibitörleri, kofaktörler, farklı tipte hücreler ve hücrel reseptörler, ekstraselüler matriks, kan viskozitesi ve kan akımı gibi faktörlerin karşılıklı etkileşimine bağlıdır[46]. Hemostatik dengenin bozulması tromboz ya da kanamaya eğilim ile sonuçlanabilir.

Damar duvarı mekanik ya da aterosklerotik plak oluşumuna bağlı olarak hasarlandığı zaman trombositler aktive olur ve hasar bölgesine toplanarak trombosit agregatları oluştururlar. Trombosit aktivasyonu intrinsik ve ekstrinsik yollar aracılığıyla koagülasyon kaskadını aktive eder. Bu da trombin oluşmasına yol açar. Trombin başka plateletlerin aktivasyonunu ve fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar (Şekil 2).

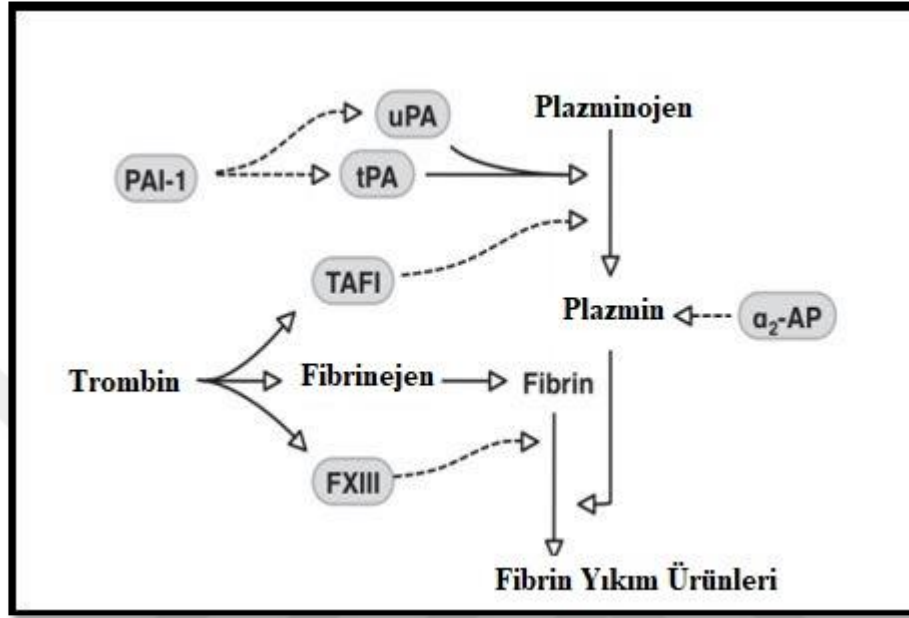


Şekil 2: Koagülasyon şelaesi ve fibrin pıhtı formasyonu

Fibrin damar hasarını takiben kanamayı önlemeye yönelik hasar bölgesinde oluşturulan patolojik bir yapıdır. Normal kan akımının tekrar sağlanması için fibrinin geri çekilmesi gereklidir. Bununla beraber fibrinin ortamdan uzaklaştırılması ancak damar duvarının rejenerasyonunun sağlanmasından sonra gerçekleşebilir.

Dolaşımda fibrinolizisin esas başlatıcısı ise Doku Plazminojen Aktivatör (t-PA)'dır. t-PA, hemostatik sistemin tek proteazıdır ve endotelyumdan sürekli olarak aktif form şeklinde salgılanır. Bu durumda PAI, t-PA' nın sürekli salgılanmasına rağmen damar duvarının rejenerasyonu için gerekli zaman zarfında fibrin yıkımını erteleyen faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Fibrin yokluğunda t-PA plazminojeni çok düşük oranda aktive eder çünkü PAI, t-PA' yı inaktive eder. Kandaki yüksek PAI-1 aktivitesi sonucunda t-PA ortalama yarı ömrü yaklaşık 2 dakika olacak şekilde inaktive edilir. Böylece endotelden

salgılanan t-PA' nın büyük bir kısmı fibrin pıhtısına bağlanmadan aktivitesini kaybeder. Bu açıdan inaktif t-PA/PAI bileşiği bir intihar çifti “suicide pair” olarak tanımlanabilir[47].



Şekil 3: Fibrinolitik sistem aktivatör ve inhibitörleri [46]

2.3.1. Fibrinolitik Sistemin Temel Bileşenleri

Fibrinolitik sistem inaktif proenzim olan plazminojenin aktivasyonunu ve adım adım fibrin yıkımını kontrol eden aktivatör ve inhibitörlerden oluşur.

Fibrinolitik sistemin birçok enzimi; aktif bölgelerinde serin, aspartik asit ve histidin aminoasitlerini içeren katalitik amino asitlerin üçlü gruplarını (triad) bulunduran serin proteazlardır. Katalitik etkiye sahip olan bu bölge, serin proteaz ailesinde C-terminalde bulunmaktadır. N- terminal uçta bölge fibronektine homolog olan parmak bölge (finger domain), epidermal büyüme faktörü benzeri bölge (epidermal growth factor-like domain) ve kringle bölgesi adı verilen üçlü döngü (triple loop) yapısındaki bir bölge yer almaktadır. Fibrinolitik sistemin ana inhibitörleri serpin (serin protease inhibitor) süper ailesi içinde gruplandırılır.

2.3.1.1. Plazminojen ve Plazmin

Plazminojenin aktif hale gelmesiyle oluşan plazmin fibrin ağlarını proteolitik olarak yıkarak, kan akımının normal olarak sürdürülebilmesini sağlayan bir moleküldür. Serbest

plazmin, sahip olduğu geniş aralıklı etki dolayısıyla tehlikeli ve uygun olmayan etkilere neden olmaması için, normal şartlar altında kan dolaşımında bulunmamaktadır. En önemli görevi damar içi trombolizizi düzenlemenin yanında, hücre göçü, imflamasyon ve dokunun yeniden yapılandırılması gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli görevler üstlenmektedir[48].

Plazminojen geni 6. kromozom üzerinde 53.5 kb uzunluğundadır ve 19 ekzona sahiptir (68). İnsan plazminojeni 92 kD ağırlığında, 791 amino asitten meydana gelen tek zincirli bir glikoprotein molekülüdür. 24 disülfid köprüsü ve 5 homolog kangalımsı yapı (kringle) içermektedir. Bütün plazminojen aktivatörleri, tek Arg561–Val562 peptid bağı kırarak, plazminojeni plazmine dönüştürür. İki zincirli plazmin molekülü 5 kringle içeren ağır zincir (plazminojenin N-terminal ucu) ve histamin aspartik asit ve serin aminoasitlerinin oluşturduğu, katalitik triadın (asitlerin üçlü gruplarının) yer aldığı hafif zincirden (C-terminal ucu) meydana gelmektedir[49].

Proteazların yaptığı degradasyon olayları dokunun yeniden yapılandırılması (tissue remodelling) ve tamirinde önemli göreve sahiptir. Plazmin fibrinolizide etkin bir serin proteaz olmasının yanı sıra, matriks metalloproteinaz aktivasyonunda, büyüme faktörlerinin salınmasında, ekstraselüler matriks proteinlerinin doğrudan yıkımında da rol oynamaktadır[50].

2.3.1.2. Plazminojen Aktivatörleri

Plazminojen aktivatörleri, vasküler sistemde inaktif plazminojeni aktif molekül olan plazmine çeviren molekülüdür. t-PA ve u-PA fibrinolitik sistemin anahtar bileşenleridir[51].

t-PA-plazminojen sistemi, inaktif öncül (prekürsör) olan plazminojenin t-PA'nın aktiveleştirici etkisiyle, aktif bir molekül olan plazmine dönüştürülmesine bağlıdır. Plazminojen aktivasyonu ise; daha dolaylı olarak t-PA'nın etkisini spesifik ve hızlı aktivasyon göstererek inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörleri sayesinde düzenlenmektedir[51, 52]. Ayrıca bu aktivatörler birçok dokuda anjiyogenez, ovulasyon, trofoblast implantasyonu, kemik büyümesi, kas farklılaşması, tümör hücresi metastazı hücre göçü ve proliferasyonu, gibi sayısız fizyolojik olayda önemli rol oynamaktadır[51, 53].

a. Doku Tipi Plazminojen Aktivatör (t-PA)

Doku tipi plazminojen aktivatörü, memelilerde plazminojenin plazmine dönüştürülmesinden sorumlu serin proteazdır. Plazmadaki temel işlevi, fibrinin parçalanmasıdır[51].

t-PA, 69 kDA ağırlığında, 527 ya da 530 aminoasitten meydana gelen tek zincirli bir polipeptiddir. Hücrelerde 34 disülfid bağı ile sentezlenir ve tek zincirli enzim (single chain-tPA= sctPA) olarak salınmaktadır. Ekstraselüler boşluktaki plazminin sınırlı proteolizizi tek zincirli polipeptidi Arg275 ve Ile276 kompozisyonlarından parçalayarak ağır zincir (A zinciri) ve hafif zincir (B zinciri) olmak üzere iki zincirli tPA'ya (tctPA) dönüştürür. Hem tek hem de iki zincirli formları aktivatör özelliğe sahiptir[54].

t-PA fibrin yokluğunda zayıf bir enzim iken fibrin oluştuğunda etkinliği güçlü bir şekilde artar. tPA'nın fibrine karşı yüksek bağlanma eğiliminde olması, kandaki yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen (3-5 dk.) , pıhtıya bağlı plazminojene dolaşımdaki plazminojene göre 100 kat daha etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamaktadır[54].

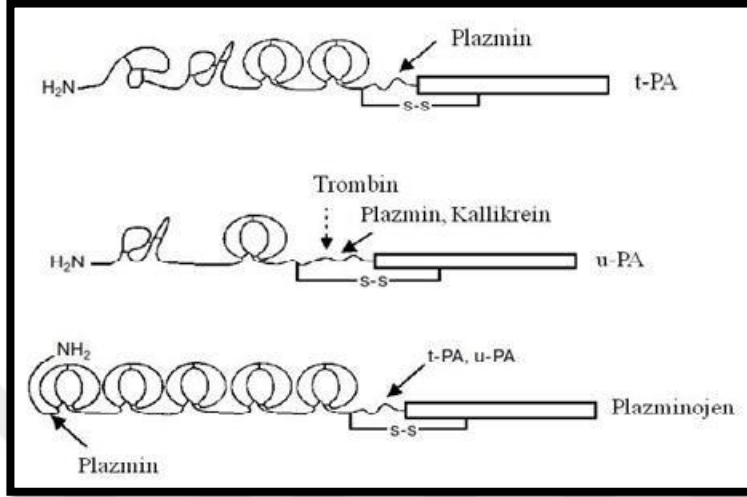
b. Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör (u-PA)

Ürokinaz enzimi ilk olarak insan idrarında gözlemlendiğinden bu isim verilmiştir. Daha sonraları, birçok hücre tipi tarafından salgılandığı gösterilmiştir[55]. İnsan u-PA geni 10. kromozomda yer alır ve 6.4 kb uzunluğundadır. 11 ekzon içermektedir. uPA'nın çeşitli normal ve patolojik süreçlerde ekstraselüler proteolizi düzenlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir[56].

uPA hücrelerden tek zincirli olarak salınan 54 kD ağırlığına ve 411 amino asit rezidüsüne sahip bir polipeptiddir. Yapısal olarak, epidermal büyüme faktörüne homolog olan N-terminal bölge, kringle bölgesi ve katalitik kısmın bulunduğu C terminal bölge olmak üzere üç alt bölgeye ayrılır. Proteaz özelliğindeki katalitik bölge, serin proteazlara özgü olarak bulunan His204, Asp255 ve Ser356 üçlü aminoasit gruplarını (katalitik triad) içermektedir (**Şekil 4**). Ürokinazın kringle bölgesi, ürokinazın spesifik inhibitörü olan PAI-1 ile bağlanmayı sağlayan diziyi içermektedir. Tek zincirli uPA (scuPA), belirli bölgelerindeki peptid bağlarının (Lys158-Ile 159) plazmin, kallikrein gibi moleküller tarafından koparılmasıyla çift zincirli (tcuPA) aktif molekül haline getirilir [55].

u-PA ve t-PA'nın fonksiyonları genel olarak benzerdir ve birbirini tamamlayan iki aktivatör oldukları düşünülmektedir. Farklı fonksiyonel özellikleri açısından ele

alındıklarında ise u-PA'nın esas olarak dokudaki plazminojenin hücre aracılı aktivasyonu için önemli olduğu, t-PA'nın ise fibrine yüksek affinite gösterdiği ve dolaşımdaki fibrin pıhtısının eritilmesi için önemli olduğu söylenebilir.



Şekil 4: tPA, uPA ve Plazminojenin Bölgesel Yapıları

2.3.1.3. α 2-Antiplazmin:

Bir serpin süper ailesi üyesidir. Karaciğerden tek zincirli 70 kDa ağırlığında 464 aminoasitten oluşan bir glikoprotein olarak salınır. Plazmadaki plazmini hızlıca parçalar. Fibrinin parçalanmasını düzenleyen mekanizmada önemli role sahiptir[57].

2.3.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri

Serin proteaz inhibitörleri (serpinler) süperailesine ait dört farklı protein plazminojen aktivatör inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Normal kanda t-PA ve tcu-PA esas olarak endotel tarafından sentezlenen PAI-1 tarafından inhibe edilir. PAI-2 ise yüksek oranda tcu-PA'yı inaktive eder. Plazenta, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Normal kanda PAI-2 saptanamaz ancak çeşitli hastalıklarda ölçülebilir düzeye gelir. PAI-3 ve PAI-4 olarak tanımlanan inhibitörlerin ise daha sonra Protein C inhibitör ve Proteaz Neksin-1 oldukları anlaşılmıştır.

2.3.2. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumlu olan fibrinolitik sistemde, plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederek proteolizisi ve fibrinolizisi düzenleyen serin proteaz inhibitör ailesine ait bir protein olduğu açıklanmıştır[58].

PAI-1 fibrinolitik kaskadın birincil düzenleyicisi hem doku hem de urokinaz tip plasminojen aktivatörlerinin hızlı bir inhibitörüdür. Peptid bağlarını parçalamak için substrat bağlanma bölgelerindeki aktif serin rezidülerini kullanan enzimlere 'serinproteazlar' adı verilmektedir. Serin proteazlar, görevlerini yaptıktan sonra çeşitli proteinler tarafından inaktif hale getirilirler. Serin proteaz inhibitörlerine ise "serpin" ler adı verilir.

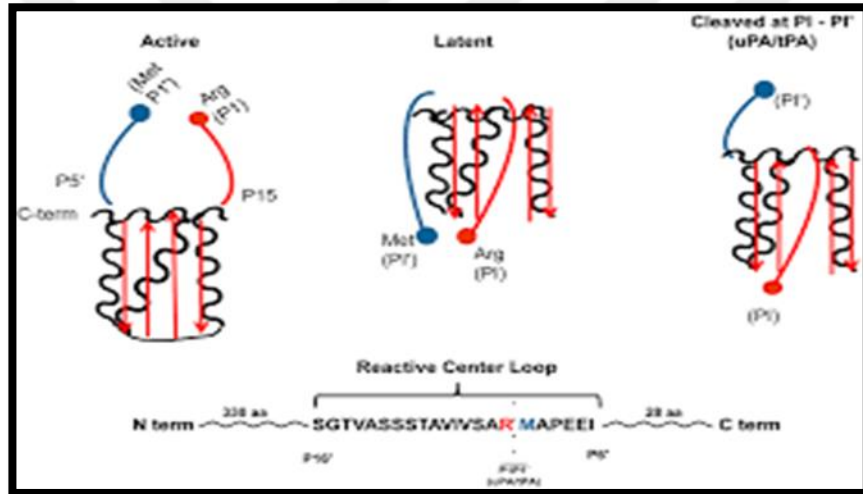
PAI-1'de serpin süper ailesinin bir üyesidir. Tek zincir glikoprotein yapısındadır ve molekül ağırlığı 52 kD'dur. 379 aminoasit içerir. PAI-1 geni, kromozom 7q21.3-q22 üzerinde yer almaktadır yaklaşık 12 kb büyüklüğünde dokuz ekson ve sekiz introndan oluşmaktadır. PAI-1enzimi bu gen tarafından kodlanır [59, 60]. PAI-1, plazmada plazminojen aktivasyonunun esas inhibitörü olarak görev almaktadır. Aynı zamanda t-PA ile bileşik oluşturan tek inhibitördür. Hem t-PA' yı hem de u-PA' yı hızla inaktive etmektedir. PAI-1'nin t-PA ve u-PA ile etkileşimi diğer aktivatör inhibitörlerinden daha fazladır.

PAI-1, serpin ailesinin üyesidir. Sistein rezidüsü bulundurmaz dolayısıyla disülfid bağları yoktur. Buna karşılık metioninden zengindir. Metioninden zengin olması nedeniyle oksidan ajanlara duyarlıdır ve bu ajanlarla irreversible olarak inaktive edilir. Sistein rezidülerinin olmaması ise aktif PAI-1'in biyolojik olarak kararsız yapıda olmasına sebep olur[47].

PAI-1 damar duvarı (endotelyal hücreler, düz kas hücreleri), makrofajlar, karaciğer, dalak ve adipoz doku tarafından sentezlenir. Plazmada ve diğer biyolojik sıvılarda, aktif, inaktif ve latent PAI-1 olmak üzere, üç boyutlu yapısı birbirinden farklı olan üç formda bulunur. Hücrelerden aktif form olarak salgılanır. Aktif form dolaşımda spontan olarak hızlı bir yapısal değişikliğe uğrar. Böylece yarılanma ömrü 1 saat olacak şekilde latent forma dönüşür. Aktif formda, PAI-1'in reaktif merkezi yüzeyde bulunurken latent formda protein globül içine batmış haldedir. [47] Aktif PAI-1'in latent PAI-1'e dönüşüm mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Denatüran ajanların uygulanması ile in vitro ortamda reaktivasyon sağlanabilir. Ancak in vivo reaktivasyonun mekanizması ve

fizyolojik rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber Lambers ve arkadaşları tarafından fosfatidilserin veya fosfatidilinositol içeren veziküllerde fosfolipid aracılı latent PAI-1 aktivasyonu gösterilmiştir. Buna göre damar hasarı bölgesindeki plateletler veya kopan hücrelerin membranları yoluyla latent PAI-1 aktifleştirilmekte ve böylelikle trombüsun proteolitik stabilitesi sağlanmaktadır [61].

Aktif PAI-1 plazmada özel olarak vitronektin ile etkileşir. Bunların kompleks oluşturmaları sonucunda her ikisinin de yapısal özellikleri değişir. Sonuçta PAI-1'in aktif yapısı kararlı hale gelir ve vitronektinin hücre reseptörlerine bağlanması azalır. Endotel veya trombosit kaynaklı PAI-1'in normal koşullarda vitronektine bağlanması sonucunda yarı ömrü 2-4 kat arttırılmış olur [61]. PAI-1/vitronektin bileşiği heparin yokluğunda aktive protein C ve trombinin en etkili inhibitörüdür[61].



Şekil 5: PAI-1'in üç farklı moleküler formu.[62]

PAI-1' in hem aktivasyon hem de antijen ölçümü yapılabilir. PAI-1 antijen ölçümü tüm PAI-1 formlarını kapsar (aktif, inaktif, latent, serbest, vitronektine veya t-PA' e bağlı). PAI-1 antijeninin plazma konsantrasyonları 6 ila 80 ng/ml arasındadır [63].

Biyosentez hızı yüksek olmakla beraber 8-10 dakikalık kısa yarılanma ömrü nedeniyle göreceli olarak düşük plazma seviyelerine sahiptir. PAI-1' in yaklaşık %80' ni ise trombositlerdeki alfa granüllerde latent olarak bulunur. Trombositlerdeki PAI-1' in stabilizasyonu vitronektinle bileşik oluşturmamasından çok kalsiyuma bağlanmasına bağlı gibi görünmektedir. Damar hasarına bağlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonu gibi uyaranlarla aktifleşir[64]. Aktivasyonu takiben trombositlerden PAI-1 salgılanması

trombüs formasyonunun olduğu bölgede lokal PAI-1 konsantrasyonunun belirgin olarak yükselmesine neden olur. Böylece trombositler fibrin matriksin proteolitik stabilitesini arttırmış olurlar[64].

PAI-1 seviyeleri hastalıkların akut fazlarında hızla birkaç kat yükselir. Bu nedenle sağlıklı ve çeşitli hastalıklara sahip insanlarda hem plazma PAI-1 konsantrasyonları hem de aktivitesi büyük oranda farklılık gösterir. İnflamatuvar cevapta, akut akciğer hasarında, sepsiste, endotoksemilerde, meningokoksik sepsiste ve lökopeni durumlarında yüksek PAI-1 düzeyleri bulunur [65]. Akut hasar ve inflamasyon durumlarında artış göstermesi nedeniyle PAI-1 akut faz reaktanı olarak görülmektedir. Son olarak dolaşımdaki PAI-1' in temizlenmesi karaciğer tarafından gerçekleştirilir ve endotelial inaktivasyonla da regüle edilir [47].

2.3.2.1. Fibrinolitik Sistem ve PAI-1' in Rolü

Endotel kaynaklı t-PA intravasküler fibrinolizis sırasında plazminojeni aktif proteaz olan plazmine dönüştürür. Plazmin fibrin pıhtısını eritir. Plazminin ayrıca vasküler duvarda önemli görevleri vardır. Endojen t-PA , PAI-1 tarafından hızla inhibe edilir. PAI-1 t-PA' ya aktif bölgesinden bağlanır ve stabil 1:1 “stoichiometric” kompleks oluşturur ve inhibitör bu süreç içinde tükenmiş olur (suisid inhibitör). Böylelikle PAI-1 fibrinolitik sistemde plazmin üretimini sınırlayıcı düzenleyici rolü üstlenir.

Plazminin aşırı artışı fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin yüksek miktarda yıkılmasına yol açar. Ortaya çıkan sistemik litik durum kanama riskinde artışa sebep olur. Sonuç olarak, plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör arasındaki denge net fibrinolitik aktiviteyi belirler. PAI-1 veya t-PA' daki rölatif artış veya eksiklik klinik yansımaları neden olur. Genetik olarak PAI-1 eksikliğine bağlı serbest t-PA fazlalığı nadir vakalarda kanamaya sebep olur. Daha sıklıkla da, PAI-1 plazma seviyelerinin arttığı ve t-PA etkisinin azaldığı durumlara bağlı olarak tromboembolik hastalıklar ortaya çıkar[66].

2.3.2.2. PAI-1 Plazma Seviyelerinin Belirleyicileri

2.3.2.2.1. Genetik Faktörler

Gerçekten de plazma PAI-1 seviyeleri özellikle genetik faktörler tarafından belirlenir.[67]. A-844G, -675, 4G/5G ve G+12078A polimorfizimlerinin PAI-1 seviyeleri ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. 4G alleli için homozigot olan bu bireylerde ayrıca trombositlerde yüksek PAI-1 aktivitesi ve yüksek antijen seviyeleri

mevcuttur. Bu nedenle endojen ve eksternal plazminojen aktivasyonuna karşı daha yüksek rezistans gösterirler. Transkripsiyonu başlatıcı bölgenin yukarısındaki 675. Baz çiftine (bç) yerleşik tek guanozin insersiyon/delesyonu ile oluşan 4G/5G polimorfizmi bir diğer polimorfizmdir. HindIII sınırlı kırık ve 4G/5G promotor polimorfizminin hem sağlıklı bireylerdeki hem de koroner arter hastalığı, venöz tromboz, allogreft koroner arter hastalığı, pulmoner embolizm gibi tromboembolik hastalıkları olan bireylerdeki plazma PAI-1 yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[68].

2.3.2.2.2. İnsülin Direnci Sendromu, Diabetes Mellitus ve Metabolik Faktörler

Son dönemde metabolik faktörlerin plazma PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyesi üzerindeki etkisinin genetik faktörlerle birlikte ana belirleyicilerden birisi olduğu öne sürülmektedir.

Glukoz metabolizma bozuklukları aterosklerozda, ateroskleroza takip eden tromboembolik olaylarda ve hipofibrinoliziste kötü prognoz ile ilişkilidir[69]. VKİ, kalça bel oranı, açlık insülin, trigliserid ya da HDL kolesterol seviyeleri ile belirlenen metabolik sendromlu hastalarda plazma PAI-1 seviyelerinde artış izlenmiştir. İnsülin dirençli bireyler insülin duyarlı bireylerle karşılaştırıldığında PAI-1 konsantrasyonları VKİ ve kalça-bel oranlarındaki değişikliklere bağımlı olarak yükselme gösterir. TipII DM' de insülin tedavisi ile glisemik kontrole bağlı olarak proinsülin seviyeleri ve PAI aktivitesi azalır[69]. Çalışmaların çoğunda çeşitli tedavilere bağlı olarak fibrinolitik sistemde gelişen faydalı etkiler glukoz metabolizmasındaki olumlu değişikliklere ve trigliserid seviyelerinin azalmasına bağlanır. Gemfibrozil ve Niasin gibi lipid düşürücü ilaçlar ile hem plazma trigliserid seviyelerinin düşürülmesi hem de PAI-1 mRNA ekspresyonunun azaltılması mümkündür [70].

2.3.2.2.3. PAI-1 Plazma Seviyeleri Üzerinde Östrojenin Etkileri

Premenapozal kadınlar postmenapozal kadınlara göre daha düşük plazma PAI-1 seviyelerine sahiptir ve postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi ile PAI-1 seviyelerinin düşürülebileceği iddia edilmektedir. Östrojen muhtemelen PAI-1 seviyesini azaltmaktadır. İn vivo ortamda östrojenreseptör bağımlı mekanizma ile sitokin aracılı PAI-1 ekspresyonunun inhibe edildiği düşünülmektedir. Postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisine ikincil PAI-1 seviyelerinin düşürülmesi fibrinolitik potansiyelin artmasına bağlı olarak kardiyoprotektif etkiye katkıda bulunur.

2.3.2.2.4. PAI-1 Kaynağı Olarak Adipoz Doku

Obesitenin fibrinolitik cevabın azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunun kendisi PAI-1' in ekspresyonunun artmasına direkt olarak katkıda bulunur. Visseral yağ miktarı da PAI-1 üretimini etkilemektedir [71, 72] Klinik çalışmalar obes hastalarda kilo kaybı ile belirgin şekilde plazma PAI-1 seviyelerinin düştüğünü bildirmektedir[73]. Obesite insülin direnci sendromunun önemli bir komponentidir. İnsulin bağımlı mekanizma ve yağ dokusunun birleşik etkisi ile PAI-1' in üretiminin uyarılması plazma seviyeleri üzerine güçlü etkide bulunur[74].

2.3.2.2.5. PAI-1' in Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) ile Kontrolü

İn vivo ve deneysel in vitro çalışmalar fibrinolitik dengede RAAS sisteminin etkili olduğunu düşündürmektedir. Bradikinin in vivo olarak t-PA üretimini stimule eder. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)'in bradikininin yıkması nedeniyle t-PA üretimini azalttığı sanılmaktadır[75]. Bunun yanında ACE muhtemelen endotel ve düz kas hücrelerinde Anjiyotensin II etkisi ile PAI-1 üretimini de arttırmaktadır[76].

2.3.2.2.6. PAI-1 Seviyelerinin Diğer Belirteçleri

Yaş, ırk, cinsiyet, total kolesterol ve plazma fibrinojen seviyeleri, alkol tüketimi, sigara içimi, diyet ve fiziksel aktivite PAI-1 düzeyini etkileyen diğer faktörlerdir. Yaşla birlikte PAI-1 plazma düzeyleri artış gösterir. Alkol tüketiminin ise PAI-1 düzeylerini doz bağımlı olarak etkilediği ve bu etkinin J eğrisi şeklinde olduğu düşünülmektedir[77]. Düzenli fiziksel aktivitede bulunan bireylerde, plazma seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir[78].

PAI-1 seviyeleri ayrıca sirkadyen değişim gösterir. Mevsimsel olarak kışın daha yüksek yazın daha düşüktür ve sabahın erken saatlerinde akşamüstü saatlerine göre daha yüksektir. Trombotik oklüzyon veya aterosklerotik plak rüptüründen kaynaklanan MI, ani kardiyak ölüm ve iskemik inme bir kaç saat önceki sabah pik yüksekliğini takiben gelişebilir[79].

PAI-1' deki kan seviyesi değişiklikleri diğer fibrinolitik sistem elemanlarında olduğundan daha belirgindir. Bu durum PAI-1' in in vivo fibrinolitik aktiviteyi belirleyen esas faktör olduğunu düşündürmektedir.

2.5. Trombotik Hastalıklarda Pai-1' İn Rolü

2.5.1. Venöz Tromboembolizm

DVT ve PTE'li hastalarda PAI-1 aktivitesi artmıştır. DVT' li hastaların %30'undan fazlası artmış PAI-1 seviyelerine sahiptir[80]. Perioperatif PAI-1 seviyeleri kalça protezi yapılan ve takiben DVT gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre belirgin olarak daha yüksektir[81]. DVT' li hastaların üçte birinde fibrinolitik aktivite bozulmuştur [82]. Venöz trombozda PAI-1' in rolüne dair diğer kanıtlar hayvan deneylerinden elde edilmiştir ve yüksek miktarda PAI-1 sentezine sahip transjenik farelerde venöz tromboz oranı yüksek bulunmuştur [82].Yine trombüs altında uzanan endotelial tabakada artmış PAI-1sentezi vardır[83]. Bu gözlemlere dayanarak akut trombüs oluşumu ve sürekliliğinin PAI-1' in lokal etkisine bağlı olarak gerçekleştiği söylenebilir. Teorik olarak PAI-1'e dirençli fibrinolitik ajanların kullanılması PTE' de trombolitik tedavinin etkinliğinin artmasına katkıda bulunur.

2.5.2. Arteriel Tromboembolizm

Artmış plazma PAI-1 seviyeleri instabil anjina, MI ve reenfarktüs gibi akut koroner sendromların sıklığının artmasıyla ilişkilidir[84]. Mikkelsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner tromboz, MI, ani kardiyak ölüm ile 4G/5G polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır[84]. PAI-1 duyarlı veya dirençli fibrinolitik ajanların trombolitik tedavide kullanımı ile plazma PAI-1 seviyeleri arasındaki ilişki yine bu son çalışmada geniş olarak tartışılmıştır. Buna göre PAI-1' e duyarlı doğal ya da mutant t-PA' lar PAI-1seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda hızlı inaktivasyona bağlı olarak daha düşük etkinlik göstermektedir. Bu nedenle PAI-1' e dirençli trombolitik ilaçların kullanılması etkinlik artışı sağlayabilir.

2.6. Pai-1 Gen Özellikleri

İnsan PAI-1 geni 7. kromozom uzun kolu üzerinde (q21.3-q22) bulunmaktadır ve kistik fibrozis (CF) lokusuna komşudur. Dokuz ekzon içeren 12.2 kb büyüklüğünde bir gendir[85].

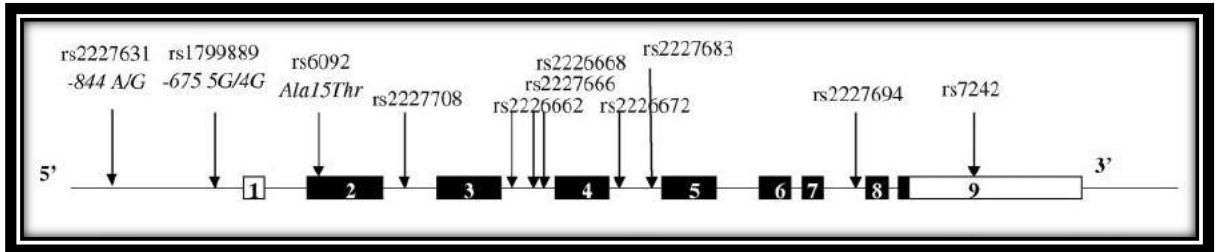
Promotor delesyon haritalama ile PAI-1 geninin ilk 187 bç' lik bölümünde güçlü doku spesifik bir promotor bölge bulunduğu gösterilmiştir[86]. PAI-1 5'flanking DNA bölgesinde glukokortikoide cevap veren "enhancer" ve "Transforming Growth Faktör-β" (TGF-β)' ya cevap veren elementler tanımlanmıştır [86, 87].

İnsanlarda tanımlanmış 3.2 kb ve 2.2 kb uzunluğunda iki mRNA transkripti bulunmaktadır. Bu transkriptler, farklı alternatif splicing ve poliadenilasyon sonucunda üretilirler. Doku spesifik şekilde ifadelenir ve farklı şekillerde düzenlenirler [88].

PAI-1' in post-transkripsiyonel kontrolü ile ilgili çalışılmış en iyi örnek cAMP yoluyla olandır. Adipositlerde ise PAI-1 gen ifadelenmesinin TNF, insülin, TGF- β tarafından protein kinaz-C (PKC) yoluyla uyarıldığı düşünülmektedir[59]. İn vivo ve in vitro PAI-1 gen ekspresyonu, örneğin endotoksin, tümör nekrozisfaktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), VLDL, TGF- β ve diğer büyüme faktörleri, sitokinler, glukoz, insülin, diğer hormonlar ve proteinazlar gibi bir seri tetikleyici tarafından uyarılır .

2.6.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 (PAI-1) Gen Polimorfizmi

PAI-1 geni için promotor (5' terminal sonlanma) ve 3'untranslated (3' terminal sonlanma) bölgede tanımlanmış toplam 9 polimorfizm vardır[89]. Tek baz değişimi polimorfizmi (-844, 9785, 11053, 12078 bç' de), tek nükleotid insersiyon/delesyon polimorfizmi (-675 bç' de), dinukleotid tekrar polimorfizmi (-153 ve 7843 bç' de), 9 nükleotid insersiyon/delesyon polimorfizmi (-11,320 bç' de) ve sınırlayıcı fragmant uzun polimorfizmi (HindIII) (şekil2.2). Bu polimorfizimlerin varlığı PAI-1 üretiminde farklılıklara yol açmaktadır.



Şekil 6: PAI-1 gen polimorfizimleri

PAI-1 geninde birçok polimorfizm tanımlanmış olup, tek bir baz değişimini içeren 4G/5G polimorfizmi promotor bölgede yer alır (Şekil 6). İnsanda PAI-1proteini kodlayan *PAI-1* geninin promotor bölgesinde, transkripsiyonel başlama noktasının 675 baz çifti upstreaminde yer alan 4G/5G polimorfizmi, iki farklı alelin (4Gve 5G) oluşumuna neden olan tek guanozin insersiyon/delesyonu sonucu meydana gelmektedir[90, 91]. En sık çalışılmış PAI-1 genetik varyantı, 4G/5G polimorfizmidir. Bu polimorfizm, 4 veya 5

guanin nukleotid dizisine neden olur (4G veya 5G) ve ortaya çıkan farklı alleller PAI-1 ifadenmesinde değişikliklere yol açar [92].

HindIII sınırlayıcı fragman ve (CA) dinukleotid tekrar sekanslarının VLDL, Lipoprotein (a) ve insüline cevap olarak gelişen PAI-1 sentezini etkilediği gösterilmiştir. Her iki polimorfizme bağlı olarak uyarıcılara karşı artmış bir cevap gelişmektedir[67]. 5' transkripsiyon başlatıcı bölgenin 4G/5G polimorfizmi ise PAI-1 seviyelerini direkt olarak etkilemektedir[93]. 5G allel hem transkripsiyon faktörüne hem baskılayıcı proteine bağlanırken 4G alleli sadece transkripsiyon faktörüne bağlanır ancak baskılayıcı proteini bağlamaz[94]. Bu nedenle 4G alleli için homozigot olan bireylerde daha yüksek PAI-1 düzeyleri gözlenir [95].

Eriksson ve arkadaşları, 4G alleli için homozigot bireylerin 5G için homozigot olan bireylere göre belirgin olarak daha yüksek plazma PAI-1 seviyeleri sergilediğini göstermiştir. 4G alleli ve 4G/4G genotipi artmış plazma aktivitesi ile ilişkilidir[94].

III. MATERYAL METOD

Çalışma 20/09/2019 ile 01/09/2020 tarihleri arasında yapıldı. Hem hasta hem de kontrol gruplarındaki hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 09/09/2019 tairihinde onaylandı (Etik kurul karar no: 2019/120)

3.1. Çalışma Dizaynı

Araştırmaya koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılp; koroner arter ektazisi (KAE) teşhisi konulan 53 hasta ile anyiyografi sonucunda normal koroner arterler (NKA) saptanan 52 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya 18 yaşından büyük bireyler dahil edildi. Kromozom anomalisi olan hastalar ve malignite tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların temel demografik özellikleri kayıt edilmiştir. Ardından hastalardan periferik venöz kan örneği alınarak hemogram, serum biyokimya tetkikleri, lipid parametreleri çalışılmıştır. Alınan venöz kan örneğinden PAI-1 gen polimorfizim incelemesi yapılması planlanmıştır.

Hem hasta hem de kontrol grubundaki her hastadan aydınlatılmış onam alınarak 1 adet K3 EDTA'lı tüpe toplam 3ml periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri hasta ve kontrol grupları için ayrı ayrı kodlanarak DNA izolasyonu yapılncaya kadar -20°C' de saklanmıştır.

Periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonları, ticari kit kullanılarak otomatize nükleik asit izolasyon cihazında gerçekleştirilmiştir.

PAI-1 geni 4G/5G baz çiftini içeren gen bölgesi gösterilen primerler kullanılarak PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile çoğaltıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki her bireyde hedef bölgeyi çoğaltmak amacıyla toplam hacim 50 µl olacak şekilde hem 4G hem de 5G alleli için reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra örnekler Thermal Cycler cihazına yerleştirilerek reaksiyon koşulları uygulandı. Elde edilen PCR ürünleri "Erime Eğrisi Analizi" yöntemi kullanılarak genotipler

değerlendirildi. PCR sonucuna göre örnekler homozigot 4G genotipli, homozigot 5G genotipli, heterozigot 4G/5G genotipli olmak üzere üç ayrı gruba ayrıldı.

3.2. Koroner arter ektazisi Tanısı

Koroner Arter Ektazisi (KAE) tanısı koroner anjiyografi yöntemiyle konulmuştur. Koroner Arter Ektazisi(KAE) sınıflandırılmasında değiştirilmiş Markis sınıflaması [5] ve Harikrishnan ve ark. [96] tarafından önerilen yeni bir sınıflama sistemi kullanıldı. Bu sınıflamaya göre, iki veya üç damarda yaygın ektazi tip I, bir damarda yaygın ve başka damarda bölgesel ektazi tip II, sadece bir damarda yaygın ektazi tip III, tek damarda bölgesel ektazi tip IV olarak değerlendirildi.

3.3. Koroner Anjiyografi İşlemi

Hastaların koroner anjiyografisi Siemens Artis Assist marka cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart sağ ve sol 6 Fr Judkins marka kataterler kullanılarak yapıldı. Radyoopak madde olarak iohexol 300 mg I/ml kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4 ve sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntüler alındı. Koroner arter çapının komşu normal segmente göre 1,5 kat veya daha fazla genişlemesi koroner arter ektazisi olarak kabul edildi. Herhangi bir koroner arterde ektazi, anevrizma, diseksiyon gibi patolojik anatomi görülmemesi ve ateroskleroz göstergesi olarak plak ya da stenoza neden olacak darlık olmaması normal koroner arterler olarak değerlendirildi. Koroner arterlerdeki lezyonların ve koroner arter ektazisinin kantitatif değerlendirmesi Siemens Artis Assist cihazının ölçüm programı ile katater çapı referans olarak kabul edilerek yapıldı.

3.4. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların antropometrik ölçümleri yalın ayak ve hafif kıyafetleri ile yapılmıştır. Katılımcıların VKİ (kg/m^2), vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boylarının (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

3.5. Vasküler Risk Faktörleri

Vasküler risk faktörü olarak kabul edilen etkenler aşağıdaki kriterlere göre belirlendi:

- 1- Obezite: kg/m^2 formülü kullanılarak elde edilen VKİ ≥ 30 olan olgular,

- 2- DM: DM öyküsü olan, oral antidiyabetik/insülin tedavisi alan olgular veya başvuru açlık kan şekeri 126 mg/dl, tokluk kan şekeri 200 mg/dl' nin üzerinde olan olgular,
- 3- HT: HT öyküsü olan ve/veya antihipertansif tedavi alan olgular,
- 4- Hiperlipidemi (HL): HL öyküsü alan ve/veya antihiperlipidemik tedavi alan hastalar veya başvuru sırasında total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üstünde olan olgular,
- 5- Sigara içimi: Halen sigara içenler ve başvurudan 6 ay öncesine kadar içimini sürdürmüş olan olgular,
- 6- Alkol: Düzenli alkol alımı olan olgular olarak belirlendi.
- 7- Kapak hastalığı: Ekokardiyografi yöntemi ile belirlendi.

3.6. DNA İzolasyonu

Genomik DNA önceden tanımlanmış olan tuzla çöktürme yönteminin [97] modifiye edilmiş bir protokolü ile periferik kandaki lökositlerden izole edildi.

3.6.1. DNA İzolasyon Solüsyonları

- ***Eritrosit Lizis Tamponu***

Sukroz	: 0.32 M
EDTA	: 10 mM
MgCl ₂	: 5 mM
Triton X-100	: %1

- ***Fizyolojik Tampon***

NaCl	: 75 mM
EDTA	: 25 mM

- ***TE-9 Lizis Tamponu***

Tris-HCl (pH 9.0):	500 mM
EDTA	: 20 mM
NaCl	: 10 Mm
pH	: 9

- ***%10'luk Sodyum Dodasil Sülfat (SDS)***

Bidistile su kullanılarak %10'luk SDS solüsyonu hazırlandı. Manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırılan solüsyonun sonrasında pH değerinin 7.2 olması sağlandı. 0.22 µ'luk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

- **Proteinaz K (10 mg/ml)**

Tris-HCl : 50 Mm

CaCl₂ : 1 Mm

pH : 8

- **Yoğun Tuz Solüsyonu (NaCl, 6 M)**

Bidistile su kullanılarak 6M'lık NaCl çözeltisi hazırlandı. Manyetik karıştırıcıda çözündürüldü.

- **%99,9'luk Etanol**

- **%70'lik Etanol**

- **TE (Tris-EDTA) Tamponu**

Tris-HCl : 10 mM

EDTA : 1 Mm

pH : 8

SDS hariç bütün solüsyonların otoklavlanarak sterilizasyonu yapıldı. Eritrosit lizis tamponundaki Triton-X kimyasalı otoklavlama işleminden sonra solüsyona eklendi.

3.6.2. Kullanılan Cihazlar

- Ph Metre Cihazı (Inolab Multi 9310 SET C, Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co. KG, Almanya)
- Mikrosantrifüj (Microfuge®16 Centrifuge, Beckman Coulter, Inc., IN, ABD)
- Isı Bloğu (HLC Heating-ThermoMixer MHR 11, Digital Biomedical Imaging Systems AG, Almanya)
- Nanospektrofotometre (Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, ABD)

3.6.3. İzolasyon Protokolü

DNA izolasyon protokolü aşağıdaki aşamaların sırasıyla uygulanmasıyla gerçekleştirildi:

- Bireylerden alınan periferik tam kan, 1,6 mg/ml EDTA (Etilen diamin tetra asetik asit) içeren tüpde +4°C’de bir gece bekletildi.
- EDTA’lı tüpdeki tam kan örneğinden 500 µl alınarak steril mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 900 µl eritrosit lizis tampon ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi.
- Karışım 3.500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
- Lökosit pelleti beyaz renkte olana kadar bu işlem tekrarlandı.
- Pellet üzerine 900 µl fizyolojik solüsyon ilave edilerek çözünmesi sağlandı.
- Karışım 3.500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
- Pellet beyaz renkte olana kadar bu işlem tekrarlandı.
- Pellet üzerine 250 µl TE-9 tamponu, 80 µl SDS, 20 µl Proteinaz K ilave edilerek parmak darbeleri ile pelletin çözünmesi sağlandı.
- Karışımın 56°C’deki ısı bloğu üzerinde 30 dakika inkübasyonu yapıldı.
- Inkübasyondan sonra karışıma 6 M NaCl solüsyonundan 150 µl ilave edilerek beyaz köpük oluşana kadar karıştırıldı.
- 14.500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant temiz bir tüpe aktarıldı.
- Süpernatant, 14.500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek oluşan yeni süpernatant temiz tüpe aktarıldı.
- Yeni tüpdeki süpernatant üzerine 900 µl saf etanol ilave edilerek DNA’nın yoğunlaşması sağlandı.
- 14.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atıldı.
- Pellet üzerine 900 µl %70’lik etanol ilave edilerek 14.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant atılarak pellet halindeki DNA tuz kalıntılarından temizlenmiş oldu.
- Pellete zarar vermeden tüp kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek alkolün uzaklaştırılması sağlandı.
- Kurutma işleminden sonra pelletin üzerine 200 µl TE tamponu ilave edildi.

- DNaz aktivitesini önlemek için 70°C’de 20 dakika inkübe edildi.
- Konsantrasyon ve saflığının analizine kadar DNA örnekleri -20°C’de saklandı.

3.6.4. DNA Konsantrasyonu ve Saflığının Analizi

DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflık derecesi nanospektrofotometre cihazında μ Drop™ plakası (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, ABD) kullanılarak belirlendi. Analiz işleminde Tris-EDTA solüsyonu kör olarak kullanıldı. DNA örneklerinden 2 μ l alınarak kör solüsyona karşı cihazda okutuldu. DNA örneklerinin her birinin konsantrasyonu 50 ng olacak şekilde Tris-EDTA solüsyonu ile eşitlendi. A_{260}/A_{280} oranı yaklaşık olarak 1,8 civarında ise DNA örneği saf, 1,8’den yüksek değerler RNA kontaminasyonu, 1,8 düşük değerler ise protein kontaminasyonu olarak kabul edildi. Genotip analizine kadar DNA örnekleri -20°C’de saklandı.

3.7. Genotip Analizi

Genotip analizi real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile Roche Applied Science LightCycler® 480 II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) cihazında gerçekleştirildi.

Erime Eğrisi Analizi (Melting Curve Analysis) yöntemini kullanan PAI-1 (4G/5G) Real Time HYB-FRT Kit (Diagen Biyoteknolojik Sistemleri A.Ş, Ankara, Türkiye) ile örneklerin genotipleri belirlendi. PCR sonrası bir işlem olarak Erime Eğrisi Analizi ne amplifikasyon işleminin etkinliğine ne de bir substratın (örneğin, bir proba bağlı bir boya) bölünmesine bağlıdır. Bu yöntemde iki DNA ipliği arasındaki sıcaklığa bağlı ayrışma, SYBR green, EvaGreen veya florofofor etiketli DNA problemleri gibi DNA-interkalasyonlu bir florofofor kullanılarak ölçülmektedir.

PAI-1 kitinde yer alan reaktifler ve real-time PCR reaksiyonu için kullanılan miktarları **Tablo 3**’ de gösterildi. Her örnek için yürütülecek toplam reaksiyon karışımı 17,2 μ l olacak şekilde protokol gerçekleştirildi.

Tablo 3. Real-time PCR reaksiyon karışımı

Reaktifler	Hacmi
Mix-A (Mavi Kapaklı Tüp)	11 µL
Mix-B (Kırmızı Kapaklı Tüp)	2,5 µL
Taq Polimeraz (2,5 u/µL)	0,2 µL
dH ₂ O (Distile Su)	0,5 µL
DNA (50 ng/µl)	3 µL
Toplam	17,2 µl

Roche Applied Science LightCycler® 480 II cihazında yürütülen real-time PCR koşulları **Tablo 4'** de gösterildi.

Tablo 4. Real-time PCR reaksiyon koşulları

Real-time PCR Aşamaları		Sıcaklık	Süre
Ön Denatürasyon		95 °C	30 Saniye
PCR	Denatürasyon	95 °C	1 Saniye (40 Döngü)
	Annealing	55 °C	10 Dakika (40 Döngü)
	Uzama	72 °C	5 Saniye (40 Döngü)
Erime Eğrisi Analizi		95 °C	1 Saniye
		35 °C	1 Dakika 1 Saniye
		80 °C	Devamlı
Soğutma		40 °C	1 Dakika 1 Saniye

Real-time PCR reaksiyon ürünleri cihazda 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotipleri şeklinde değerlendirildi. Elde edilen erime sıcaklığı pikleri kit protokolünün bildirdiği **Tablo 5'** deki verilere göre yorumlandı.

Tablo 5. Real-time PCR reaksiyon ürünlerinin erime sıcaklığına göre genotipleri

Genotip	Pik 1	Pik 2
4G/4G	51°C ± 2	
4G/5G	51°C ± 2	58°C ± 2
5G/5G		58°C ± 2

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin arasındaki ilişkiler ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov Testi ile incelenmiş ve normal dağılım gösteren değişkenlerin analizlerinde t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hardy–Weinberg dengesi Pearson Ki-Kare uygunluk testi ile analiz edildi. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji servisinde yatan ve koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan ve sonucunda KAE saptanan 44 erkek (%83,1), 9 kadın (%16,9) toplam 53 hasta ile normal koroner arterler saptanan 22 erkek (%42,3), 30 kadın (%57,7) toplam 52 kontrol üzerinden yapıldı. Hasta grubunda erkeklerin oranı daha yüksekti ($p=0,014$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırması **Tablo 6'** da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol
Erkek n (%)	44(%83,1)	22(%42,3)
Kadın n (%)	9(%16,9)	30(%57,7)
Toplam n (%)	53(50,5)	52(49,5)

Hasta grubunda olguların yaşları 31-88 yıl arasında, kontrol grubunda ise 33-84 yıl arasında değişiyordu. Hasta grubunun yaş ortalaması 61,4; kontrol grubunun ise 55,1 idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,962$). Hasta ve kontrol grubu ayrıca VKİ açısından da karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortalama VKİ 29,5, kontrol grubunda 27,7 olarak saptandı. Hasta grubunda 19 (%35,8) olguda VKİ>30 iken kontrol grubunda 14 (%26,9) olguda VKİ>30 idi. Her iki grup arasında VKİ değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,495$). Grupların bazal karakteristik özellikler açısından karşılaştırması Tablo 7' da verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda bazal karakteristik özelliklerin dağılımı

Parametreler	NKA (N=52)	KAE (N=53)	P value
Yaş (yıl)	55,1±11,0	61,4±10,9	0,962
Boy(santimetre)	165,9±8,6	170,7±6,6	0,138
Vücut ağırlığı(kilogram)	76,7±12,0	86,6±21	0,008
VKİ (Vücut kitle indeksi)	27,7±3,7	29,5±6,7	0,495

PAI-1 genindeki 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizminin gruplardaki frekansının istatistiksel karşılaştırma ve Hard-Weinberg analizi sonuçları (Tablo 7)'de gösterildi. Çalışma grubunun genetik dengesini belirlemek amacıyla hem kontrol grubundaki bireyler hem de hasta grubunun genotip frekansları Exact test ile analiz edilerek Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu değerlendirildi[98]. İstatistiksel fark bulunmaması her iki grubunda Hardy-Weinberg dengesinin olduğunu gösterdi (Sırasıyla; $P=1.00$, $P=1.00$).

PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizmi genotiplerinin frekansları gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($P=0.33$). 5G/5G genotipinin frekansı hasta bireylerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık oluşturmadı (Tablo 8). Birey sayısının fazla olduğu daha geniş ölçekli çalışma ile 5G/5G genotipinin etkisi daha açık görülebilir.

PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizminin allel frekansları karşılaştırıldığında ise benzer şekilde kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0.27$). 5G allel frekansı hasta bireylerde daha fazla olmasına rağmen istatistiksel fark oluşturacak düzeyde değildi (Tablo 9).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol grubunun PAI-1 genindeki 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi genotip frekanslarının dağılımı

Grup	Genotip			P	HWE
	4G/4G n (%)	4G/5G n (%)	5G/5G n (%)		
Kontrol Grubu (n=52)	12 (23.1)	27 (51.9)	13 (25.0)	0.33	$P= 1.00$
Hasta Grubu (n=53)	9 (17)	27 (50.9)	17 (32.1)		$P= 1.00$

HWE, Hardy-Weinberg Eşitliği

Tablo 9. Çalışma grubunun PAI-1 genindeki 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi allel frekanslarının istatistiksel analizi

Grup	Allel		P
	4G n (%)	5G n (%)	
Kontrol Grubu (n=52)	51 (49.1)	53 (50,9)	0.33
Hasta Grubu (n=53)	45 (42.5)	61 (57.5)	

Ekokardiyografi bulguları açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri %54,9, kontrol grubunda ise %59,9 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubunda EF ortalaması daha düşük izlendi($p<0.001$). Kapak hastalığı saptanan kişi sayısı hasta grubunda 17(%32,0), kontrol grubunda 12(%23,7) kişi idi. Gruplar arası anlamlı farklılık yoktu($p=0,302$). Asendan aort çapı ortalaması hasta grubunda 38,3 mm, kontrol grubunda 35,6 mm saptandı. Asendan aort çapı hasta grubunda istatistiksel anlamlı ölçüde daha büyük olarak saptandı($p<0,001$). Ekokardiyografik ölçüm sonucu sol ventrikül hipertrofisi hasta grubunda 24 kişide(%63,2), kontrol grubunda ise 14 kişide(%36,8) saptandı. Hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi anlamlı derecede fazla görüldü($p=0,048$).

Tablo 10. Grupların ekokardiyografi bulguları açısından karşılaştırması

Parametreler (N=98)	NKA (N=52) ort±SD	KAE (N=53) ort±SD	P value
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	59,9±5,7	54,9±10,0	<0,01
Kapak hastalığı mevcudiyeti ve yüzdesi (%)	12(23,7)	17(32,0)	0,302
Asendan aort çapı(mm)	35,6±4,1	38,3±3,2	<0,01
LVI hipertrofisi sayı ve yüzdesi (%)	14(36,8)	24(63,2)	0,048

Vasküler risk faktörlerinin PAI-1 geni 4G4G, 5G5G ve 4G5G genotipli hastalarda bulunma sıklıkları karşılaştırıldı. Hipertansiyon ve genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi($p=0,027$). 4G/5G polimorfizmine sahip bireylerde hipertansiyon birlikteliği anlamlı derecede yüksek görüldü. Diğer vasküler risk faktörleri ile PAI-1 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Vasküler risk faktörlerinin PAI-1 gen polimorfizimleri içindeki dağılımı ve yüzdeleri Tablo 10’ da gösterilmiştir.

Tablo 11. Vasküler hastalık risk faktörleri – Genotip ilişkisi

Vasküler hastalık risk faktörleri	4G/4G	5G/5G	4G/5G	P değeri
Sigara n (%)	9 (19,1)	14 (29,8)	24 (51,1)	0,962
Alkol n (%)	1 (6,3)	5 (31,3)	10 (62,5)	0,320
Obesite n (%)	7 (21,2)	8 (24,2)	18 (54,5)	0,802
Hipertansiyon n (%)	17 (24,6)	23 (33,3)	29 (42,0)	0,027
Hiperlipidemi n (%)	9 (28,1)	10 (31,3)	13 (40,6)	0,262
Diyabet n (%)	7 (25,9)	8 (29,6)	12 (44,4)	0,607
Koroner arter hastalığı n (%)	5 (16,1)	13 (41,9)	13 (41,9)	0,146
Kalp kapak hastalığı n (%)	4 (13,8)	6 (20,7)	19 (65,5)	0,203
Aile öyküsü n (%)	6(23,1)	5(19,2)	15(57,7)	0,447

KAE grubunda kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir($p<0.001$). Aynı şekilde hasta grubunda üre seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlendi ($p=0,023$). Beyaz küre, hemoglobin değeri ve trombosit sayıları hasta ve kontrol grubunda benzer olarak saptandı ($p>0.05$).

Total kolesterol değeri kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda hasta grubuna oranla LDL değeri anlamlı

derecede yüksek, HDL değeri ise anlamlı derece düşük izlendi ($p<0,001$). Trigliserit değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,317$).

ALT, AST değerleri ve kan glukoz seviyeleri de iki grupta benzer olarak bulundu ($p=0,635$). Hasta ve kontrol grubu arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler (s=105)	NKA(s=52) ort±SD	KAE(s=53) ort±SD	P value
Kreatinin(mg/dL)	0,77±0,19	0,94±0,22	<0.001
Üre(mg/dL)	33,1±9,60	39,9±16,06	0.023
Beyazküre(10^3)	7,78±2,64	7,64±2,05	0.689
Platelet (10^3)	266±81,9	232±55,6	0.060
Hemoglobin (gr/dL)	16,1±16	16,6±19	0.405
Glukoz (mg/dL)	123,9±47,4	131,2±61	0.635
Alanin aminotransferaz (ALT)(IU/L)	26,1±19	25,0±14	0.610
Aspartat aminotransferaz (AST)(IU/L)	28,6±15	25,5±10	0.908
Total Kolesterol(mg/dL)	229±49,4	188,3±39,5	<0.001
LDL(mg/dL)	144,1±40,1	115,2±32,5	<0.001
HDL(mg/dL)	49,6±10	42,6±11	<0.001
Trigliserit(mg/dL)	201±171	175,5±127	0,317

PAI-1 genotiplerinin erkek ve kadınlar arasındaki dağılımı değerlendirildi; istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0,115$). PAI-1 gen polimorfizmlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 12’ de gösterilmiştir.

Tablo 13. KAE grubunda PAI-1 genotipinin cinsiyet dağılımı

	PAI-1 gen polimorfizmi			
		4G/4G	4G/5G	5G/5G
Kontrol n(%)	erkek	2(9)	14(63,6)	6(27,2)
	kadın	10(33,3)	13(43,3)	7(23,3)
Hasta n(%)	erkek	6(13,6)	25(56,8)	13(29,5)
	kadın	3(33,3)	2(22,2)	4(44,4)
Toplam n(%)	erkek	8(12,1)	39(59)	19(28,7)
	kadın	13(33,3)	15(38,4)	11(28,2)

KAE hastalarının anjiyografik özellikleri: Çalışmaya dahil edilen 53 KAE hastasından; 8 hastada (%15,1) LMCA'da ektazi mevcuttu. Toplam 29 hasta (%54,7) LAD'de, 23 hastada (%43,2) Cx'de ve 23 hastada (%43,2) RCA'da ektazi bulunmakta idi. KAE bulunan hastalardan 30'nda tek damarda KAE mevcut iken, 23 hastada birden fazla damarda (18'sinde iki damarda, 5'inde üç damarda) KAE vardı.

KAE hastaları arasında en çok tip IV ektazi %41,5 (n:22) görülürken, ikinci sırada tip I ektazi %32 (n:17) görülmüştür. Tip II tip III ektaziler ise aynı oranda %13,2 (n:7) daha az sıklıkta görüldü.

V. TARTIŞMA

İnsan genomunun ve hastalık biyolojisinin tanımlanması bireylere özgül koruyucu hekimlik yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayabilir. Hastalık patogenezinin moleküler genetik temelini daha net anlaşılması yüksek hastalık riski taşıyan bireyleri saptamamıza olanak tanıyacaktır. Böylece bireye özel yaklaşımlar geliştirilerek daha etkili koruyucu yöntemler geliştirilebilir ve çoklu tedavi stratejilerine bağlı gelişebilecek yan etkiler azaltılabilir.

KAE göreceli olarak iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, akut koroner hadiseler KAE hastalarında normal koroner arterler saptanan bireylere göre daha fazla görülmektedir. KAE artmış kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarda en sık hastane başvurusu anjinal yakınmalar nedeni ile olmaktadır. Hastalarda miyokard iskemisi ve enfarktüsü görülebilmektedir. Hastalığa neden olan genetik etkenlerin saptanması ile birlikte nedene yönelik etkin tedavi sağlanabilir. Ayrıca yüksek riskli bireyler saptanıp koruyucu tedavi yöntemleri ile hastalık gelişiminin önlenmesi sağlanabilir.

Dolaşımdaki artmış PAI -1 seviyeleri hem arteryel hem de venöz tromboembolizme yatkınlık oluşturmaktadır. Böylelikle DVT, pulmoner tromboemboli miyokard enfarktüsü, koroner tromboz, iskemik serebrovasküler olaylar gibi hastalıklar daha sık görülmektedir. PAI-1 geni promotor bölgesinde görülen 4G/5G polimorfizmi ise yapılan birçok çalışma neticesinde mekanizması iyi anlaşılmış bir mutasyon olup; plazmada artmış PAI-1 seviyesine yol açarak tromboembolik hadiselerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. .

4G/5G promotor polimorfizminin hem sağlıklı bireylerdeki hem de koroner arter hastalığı, venöz tromboz, allograft koroner arter hastalığı, pulmoner embolizm gibi tromboembolik hastalıkları olan bireylerdeki plazma PAI-1 yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[114]. Mikkelsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner tromboz, miyokard enfarktüsü (MI), ani kardiyak ölüm ile 4G/5G polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır[115]. 1500 hasta ve 2000 bireyden oluşan kontrol grubunu içeren toplam 9 çalışmanın değerlendirildiği başka bir meta-analizde PAI-1 4G/5G polimorfizmine sahip

bireylerde miyokard enfarktüsü geçirme riskinde hafif bir artış olduğu gözlenmiştir[116]. Çalışmamızda KAH varlığını araştırdık ancak MI geçirme öyküsünü sorgulamadık.

Ding ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4G aleli taşıyanların daha yüksek PAI-1 aktivitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir[101]. Hoekstra ve arkadaşları [102] ise yaptıkları çalışmada, 5G/5G genotipli bireylerde PAI-1 aktivitesinin diğer genotipli bireylere göre önemli düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PAI-1 genindeki 4G/5G polimorfizminin allel frekansları karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile KAE saptanan bireyler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta popülasyonunda 4G alleli sayıca daha az bulunmuştur. Genotip frekansı yönünden gruplar karşılaştırıldığında ise 5G/5G genotipinin frekansı hasta bireylerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır.

KAE ile koroner arter hastalığı birlikteliği çok sık görülebilen bir durumdur. Her iki hastalığın gelişiminde benzer risk faktörlerinin olması ve patogenezinde ortak noktaların olması bu durumu açıklamaktadır. KAE' nin KAH ile birlikteliği yaklaşık olarak %50 oranında görülebilmektedir. Aksu T. ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma da ise hastaların %85,1'inde KAH ile birlikte olduğu saptanmıştır[99]. Bizim çalışmamızda KAH ile birlikte ektazi görülme sıklığı %58,5 (n:31); IKAE görülme sıklığı ise %41,5(n:22) olarak bulundu.

KAE'nin patogenezinde en önemli mekanizma media tabakasında düz kas hücrelerinin oluşturduğu musküloelastik yapının yıkılması; yerine kollajen ve elastik liflerin birikimidir. Fonksiyonu bozulan media tabakası incelik ve damar duvarındaki gerilim artarak damar dilatasyonu oluşur[100]. KAE'de yapılmış histolojik çalışmalar literatürde az sayıda olup bu çalışmalarda internal ve external elastik lamina hasarı ile medyal elastik fibrillerin yıkıldığı ve azaldığı gösterilmiştir[38, 101]. İzole KAE, medya tabakasında düz kas hücrelerinin yerini hiyalinize kollajenin aldığı, yoğun medya dejenerasyonu ile birlikte intimanın bozulmamış olması ile tanımlanır [38, 102]. Medyal musküloelastik komponentlerin fonksiyonel kaybı KAE patogenezinde önemli bir basamaktır. Etiyolojide en sık faktörün ateroskleroz olması ve patogenezinde benzer mekanizmaların görülmesi KAE'nin KAH'ın bir varyantı olabileceğini düşündürmüştür. Media tabakasında kollajen ve elastik liflerin birikimi, intimada lipid birikimi, internal ve eksternal elastik laminanın hasarlanması her iki hastalıkta da görülebilen patolojilerdir[103]. Bizim çalışmamızda da KAH ile KAE birlikteliği daha önce yapılan

alışmalara benzer şekilde sık görülmüştür (%58,5). Fakat KAE'nin KAH olmayan vakalarda da gözlenebilmesi; histopatolojik incelemelerde aterosklerozda endotel hasarına bağlı intimal kalınlaşma görülmesine rağmen KAE'nde intimal hasar oluşmadan da media tabakasında dejenerasyona bağlı ektazi gelişebilmesi; aterosklerozun sadece arterlerde olmasına rağmen ektazilerin hem arter hem de venlerde görülmesi KAE'nde daha farklı patofizyolojik mekanizmaların da olabileceğini desteklemektedir[104, 105]. Biz bu çalışmada KAE gelişimine neden olabilecek genetik faktörlerden birini araştırdık.

Plazminojen aktivasyon sistemi içerisinde önemli bir yer teşkil eden PAI-1, birçok biyolojik süreçte önemli roller üstlenmektedir. Hastalık çeşidine göre ve polimorfizm yapısına göre gen ekspresyonu değişkenlik gösterir. PAI-1 seviyesi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bunların arasında; koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, inme, tromboembolik rahatsızlıklar, kanser, obezite örnek olarak verilebilir. PAI-1'in kanda yüksek seviyede olmasıyla birlikte kardiyovasküler komplikasyonlara sebep olabileceği belirtilmiştir[106]. Ayrıca PAI-1 geninde görülen bir polimorfizm çeşidi olan 4G/5G polimorfizminin kandaki PAI-1 düzeyinin artışına sebep olduğu ve bunun sonucunda da derin ven trombozu(DVT) oluşum riskini arttırdığı ifade edilmektedir [107]. Çalışmamızda kurduğumuz hipotez sonucu KAE hasta popülasyonunda 4G alleli taşıyan bireylerin daha ağırlıkta olabileceğini tahmin etmiştik. Ancak alışma sonucunda iki grup arasında allellerin dağılımını açısından anlamlı fark görülmedi.

Literatürde yapılan birçok çalışmada yüksek PAI-1 seviyesinin KAE ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KAE tespit edilen hastalar ile anjiyografik olarak normal koroner arter saptanan hastalar karşılaştırıldığında; KAE saptanan hastaların PAI-1 seviyeleri daha yüksek saptanmıştır[108]. PAI-1 enzim seviyeleri ve enzim aktivitesi ise birçok çevresel faktör ve nöroendokrin faktörlerin yanında genetik faktörler tarafından düzenlenmektedir[109, 110]. PAI-1 4G/5G promoter polimorfizmi ile PAI-1 enzim düzeyi arasında ciddi ilişki olduğu ve gen polimorfizminin enzim düzeyini belirlemede önemli yeri olduğu gösterilmiştir[110]. Çalışmada hasta ve kontrol grubundaki bireylerde PAI-1 enzim seviyelerinin genetik analiz ile birlikte çalışılması çalışmanın etki alanını ve kanıt gücünü artırabilirdi. Ancak PAI-1 düzeyi lmnn; PAI-1'in plazmada çok düşük oranda bulunması, yarı ömrünün kısa olması , plazma düzeyinin sabit olmayıp sirkadyen ritim göstermesi gibi kısıtlılıklar nedeniyle bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu sebeplerden dolayı biz bu çalışmada PAI-1 düzeyi ölçümüne yer vermedik.

Plasma ve hücre içi PAI-1 düzeylerini belirleyen faktörlerin başında ise PAI-1 gen ekspresyonu miktarı gelmektedir. PAI geninde görülen farklı polimorfizmler, gen ekspresyonunu etkileyerek PAI-1 düzeyini belirlemektedir. PAI-1 geni ile ilgili sık araştırılan ve tromboembolik hastalıklar ile ilişkisi olduğu gösterilen önemli bir faktör PAI 4G/5G polimorfizmidir. Ancak yaptığımız literatür taraması sonucunda PAI geni 4G/5G polimorfizmi ile KAE ilişkisini doğrudan inceleyen bilimsel araştırma olmadığını gördük. Yaptığımız araştırma neticesinde bu alandaki boşluğu doldurmayı ve daha sonra bu alanda yapılacak çalışmalara da yardımcı olabilmeyi hedefledik.

Obezitenin fibrinolitik cevabın azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yağ dokusunun kendisi PAI-1'in ekspresyonunun artmasına direkt olarak katkıda bulunur. Visseral yağ miktarı da PAI-1 üretimini artırmaktadır[111, 112]. Araştırmamızda KAE grubunda 'Vücut ağırlığı' ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,008$). VKI ortalama değeri yine hasta grubunda yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Obesite ile KAE gelişiminde birliktelik gözükmemektedir. Bu sonuçlar araştırmaya dahil edilen hasta grubundaki bireylerde obezitenin daha önceki çalışmalarda olduğu gibi sık görülen bir durum olduğunu göstermektedir. Ayrıca obezitenin artmış PAI-1 aktivasyonuna neden olarak KAE gelişmesinde bir etken olabileceği düşündürmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile KAE birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir[113]. Markis ve ark. hipertansiyonun neden olduğu tunika media tabakasındaki yıkımı KAE oluşumundan sorumlu tutmuşlardır[38]. Bizim çalışmamızda önceki çalışmaya benzer şekilde KAE hasta grubunda hipertansiyon prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,027$). Bu sonuç KAE hastalığının hipertansiyon ile ilişkisini inceleyen daha önce yapılan araştırmaları desteklemektedir. Hipertansiyon hastalığının KAE gelişiminde önemli bir etken olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda kan biyokimya parametrelerinden böbrek fonksiyonlarını ölçmede kullanılan kreatin ve üre değerleri; KAE hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Özellikle kreatin değerinde iki grup arasında istatistiksel farklılık güçlüydü. ($p<0.001$). Kontrol grubunun kreatin değeri ortalaması $0,77\pm0,19$ olarak hasta grubunda ise $0,94\pm0,22$ olarak saptandı. Her iki gruptaki bireylerin kreatin değeri normal ve normal değerden hafif yüksek olarak saptandı. Çalışmaya orta ve ileri derece

böbrek yetersizliği olan hastalar, koroner anjiyografi işleminde kontrast nefropatisi riski olması nedeni ile dahil edilmedi. Daha önce yapılan KAE ile normal koroner arterler saptanan hastaların karşılaştırıldığı birkaç çalışmada serum kreatin ve üre değerleri karşılaştırılmış ve bireyler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[114, 115].KAE grubunda kreatin ve üre ortalama değerinin daha yüksek bulunması , hasta grubunda hipertansiyon hastalığının daha sık görülmesinden veya aterosklerotik hastalık bulunması ile ilişkili olabilir. Ancak bu konunun net olarak anlaşılabilmesi için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Ailesel hiperlipidemisi (AH) olan hastaların %15'inde, AH olmayan grupta ise %2,5 oranında KAE'ne rastlandığı bildirilmektedir. 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[33]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki araştırmalara benzer şekilde KAE hasta grubunda LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü sık saptanan bir faktördü. Qin Y. ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; yüksek total kolesterol ve LDL değerleri ve düşük HDL değeri ile KAE arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda HDL değeri ise KAE grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). HDL kolesterolün kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu rolü olduğu bilinmektedir. KAE grubunda HDL kolesterolün düşük saptanması ektazi oluşumuna katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda total kolestrol değeri ve LDL değeri ise kontrol grubunda KAE grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). KAE grubunda LDL ve total kolesterol yüksekliği tahmin ettiğimiz gibi sık görülen bir bulguydu. Ancak kontrol grubunda, hasta grubuna benzer şekilde LDL ve total kolesterol düzeyi bireylerin çoğunda yüksek bulundu. Bu sonuç literatürdeki daha önce yapılan çalışmalarla tam olarak örtüşmemektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu ilişkinin nedenini tam olarak tahmin edememekle birlikte bazı nedenler ileri sürülebilir. Birinci etken çalışmaya alınan hem hasta grubundaki hem de kontrol grubundaki bireylerde dislipideminin sık görülmesiydi. Bir diğer sebep ise hasta grubunda etkin lipid düşürücü ilaç tedavisi kullanan hasta sayısı daha fazla olabilir. (Araştırmamızda hiperlipidemi öyküsü sorgulanmış olmakla beraber, araştırma konumuzun dışında olduğu için ailesel hiperlipidemi öyküsü sorgulanmamıştır, ayrıca çalışmaya alınan hastaların lipid düşürücü tedavi alıp almadıkları ve alıyorsa ilaç dozları bilinmemektedir). Lipid düzeylerinin

diyet şekli ve yeme alışkanlığından etkilendiğini, fiziksel aktivite gibi çeşitli çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu belirtmek gerekir.

Hasta grubu ve kontrol grubu ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırıldı. Hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ceyhan T. ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan toplam 25 hastanın dahil edildiği bir araştırmada koroner arter ektazisi saptanan hastalar ile normal koroner arterler saptanan hastalar transtorasik ekokardiyografi yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyonları miyokard performans indeksleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sol ventrikül sistolik fonksiyonları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Sağ ventrikül fonksiyonlarında ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir[2]. 1979 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise KAE hastaları ve NKA saptanan hastalar karşılaştırılmış. İki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bakımından anlamlı fark saptanmamıştır[116]. Sağlam M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise koroner arter ektazisi olan hastalar ve normal koroner arterler saptanan hastalar sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar yönünden karşılaştırılmış. Hasta grubunda diyastolik fonksiyonu gösteren transmitral E/A oranı daha düşük ve deselerasyon zamanı daha uzun olarak saptanmış ve diyastolik disfonksiyon sık görülmüştür[117]. Kalp kapak hastalığı görülme oranı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak fazla idi. Yine KAE grubunda sol ventrikül hipertrofisi gelişimi daha sık görülen bir bulgu olarak saptandı. Çalışmamızda hasta grubunda asendan aort çapı kontrol grubuna göre daha büyük saptanmıştır. Kahraman H. ve arkadaşları tarafından yapılan ve aorta ve majör dallarının değerlendirildiği bir çalışmada ise KAE hastaları ile normal bireyler arasında asendan aort çapları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[118]. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda ise KAE hastalarında abdominal aort dilatasyonunun sık görüldüğü bildirilmektedir [119]. Bizim çalışmamızda ise hastaların abdominal aort çapları karşılaştırılmadı. Bu sonuçlar KAE hastalarında yapısal bozuklukların sık görüldüğüne işaret etmektedir. Bu durum KAE hastalarının klinikte daha düzenli takip edilmesi, düzenli ekokardiyografi kontrolü yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Hastalığa erken tanı konulması ve etkili tedavinin yapılması da yapısal bozuklukların gelişmesinin önlenmesinde önemli yer tutmaktadır.

Ektazi tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; ektazi tiplerinin farklı sıklıklarda görüldüğü bildirilmiştir. Markis ve ark. nın[4] KAE’li 30 hastada yaptığı çalışmada en çok tip I, sonra sırasıyla tip II, tip III ve tip IV ektazi görülmüştür. Demopoulos ve ark. nın[23] çalışmasında ise en çok tip III ektazi görülürken, diğerleri benzer sıklıkta bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise, en çok tip IV ektazi %41,5 (n:22) görülürken, ikinci sırada tip I ektazi %32 (n:17) görüldü. Tip II ve tip III ektaziler ise aynı oranda %13,2 (n:7) daha az sıklıkta görüldü.

Sağ koroner arterin proksimal ve orta segmentleri KAE’nin en sık görüldüğü yerlerdir. Bunu LAD ve CX arter izler. Ana koroner arterde ise ektazi oldukça nadirdir[116, 120] . Bizim çalışmamızda ise en sık ektazi LAD’de %54 (n=29) görüldü. İkinci sırada RCA %43 (n:23) ve CX’ de %43 (n:23) ektazi saptandı. Literatürdeki araştırmalarla benzer şekilde olgularımızın sadece %15 (n=8)’inde LMCA’de ektazi tespit edildi. Rıffat ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise KAE en sık LAD’ de %63, RCA’ da %25 ve CX’ de %10 oranında görülmüştür[121]. KAE görülen arterlerin sıklıkları farklı çalışmalarda değişik oranlarda görülmüştür. Bizim yaptığımız literatür taramasında genel olarak RCA ve LAD ektazinin en sık görüldüğü koronerler olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonuçları daha önceki çalışmalara benzer olarak bulundu. Ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda CX’de ektazi %43 oranında yüksek sıklıkta saptanmıştır.

VI. KISITLILIKLAR

Çalışma için ayrılan sürenin kısıtlı olması ve KAE hastalığının toplumda göreceli olarak az görülmesi nedeni ile çalışmaya alınan hasta sayısı yüzbeş (105) kişi ile sınırlı tutuldu. Çalışmamıza KAE saptanan 53 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu gen polimorfizmi bakımından kendi içinde üç alt gruba ayrılmıştır ve her grup yaklaşık 17'er hasta içermektedir. Örnek hacminin saptanması amacı ile yaptığımız hesaplamalar sonucu mevcut hasta sayısının PAI-1 geni 4G5G polimorfizmi araştırılmasında yeterli olacağını öngördük. Fakat çalışma grubuna alınan hasta sayısındaki artışın; araştırmanın güvenilirliğini ve genel popülasyonu temsil etme kabiliyetini artıracığı bilinmelidir.

Koroner arter ektazi tanısı, eşlik eden aterosklerotik hastalık varlığı veya yokluğu konvansiyonel anjiyografi yöntemiyle belirlenmiştir. Koroner anjiyografik görüntüleme yöntemiyle saptanamayan aterosklerotik plakların tespiti ve pozitif yeniden şekillenme alanları gibi koroner genişleme olarak algılanabilen yapıların daha detaylı incelenmesi intravasküler ultrasonografi (IVUS) yöntemiyle yapılabilir. Araştırmamızda IVUS kullanılmamış olması bir eksiklik olarak değerlendirilebilir.

Hastaların kullanmış oldukları ilaçların etken maddeleri ve dozları çalışmamızda kayıt edilmemiştir. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak serum lipid düzeyleri ve serum üre ve kreatin değeri gibi bazı laboratuvar sonuçları etkilenebilmektedir. Kullanılan ilaçların kayıt edilmemiş olması eksiklik olarak değerlendirilebilir.

VII. SONUÇ

PAI-1 4G/5G polimorfizminin KAE ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine KAE alt grupları arasında polimorfizm görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. 5G alleli frekansı hasta grubunda oransal olarak daha fazla saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmanın bir diğer hedefi hasta grubu ile kontrol grubu arasında vasküler risk faktörlerinin araştırılması idi. Hasta grubunda hipertansiyon varlığı ile anlamlı ilişki saptandı. Diğer vasküler risk faktörlerinin görülme sıklığında hasta ve kontrol grubundaki bireylerde anlamlı farklılık görülmedi. Yine hasta grubu ve kontrol grubu ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırıldı. Hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük saptandı. Kalp kapak hastalığı görülme oranı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak fazla idi. Yine KAE grubunda sol ventrikül hipertrofisi daha sık görülen bir bulgu olarak saptandı. Bu sonuçlar KAE hastalarında yapısal bozuklukların sık görüldüğüne işaret etmektedir. Bu durum KAE hastalarının klinikte daha düzenli takip edilmesi ve etkili tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAE oluşumuna neden olan genetik mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmesi için ileride PAI-1 geni ile ilgili diğer polimorfizmlerin ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgisi olduğu gösterilmiş ilgili genetik mutasyonların ve polimorfizmlerin daha büyük hasta popülasyonlarında çalışılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; polimorfizm çalışmalarının geniş popülasyonlarda daha anlamlı sonuçlar verdiği bilgisine dayanarak hasta sayısının artırılması ve gen bölgesi ile ilgili diğer polimorfizmlerin de çalışılması ile birlikte farklı popülasyonlardan elde edilecek daha detaylı bulguların KAE ile PAI-1 geni 4G/5G polimorfizmi ilişkisini açıklamak için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

VIII. KAYNAKLAR

1. Seabra-Gomes, R., et al., *Congenital coronary artery aneurysms*. 1974. **36**(4): p. 329.
2. Ceyhan, K., et al., *Coronary ectasia is associated with impaired left ventricular myocardial performance in patients without significant coronary artery stenosis*. Medical Principles and Practice, 2012. **21**(2): p. 139-144.
3. Hartnell, G., B. Parnell, and R.J.H. Pridie, *Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients*. 1985. **54**(4): p. 392-395.
4. Falsetti, H.L. and R.J.J.C. Carroll, *Coronary artery aneurysm: a review of the literature with a report of 11 new cases*. 1976. **69**(5): p. 630-636.
5. Markis, J.E., et al., *Clinical significance of coronary arterial ectasia*. 1976. **37**(2): p. 217-222.
6. Lijnen, H.J.J.o.T. and Haemostasis, *Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1*. 2005. **3**(1): p. 35-45.
7. Cicek, Y., et al., *Increased plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with isolated coronary artery ectasia*. 2012. **33**(1): p. 120-123.
8. Hermans, P.W., et al., *4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease*. 1999. **354**(9178): p. 556-560.
9. Henry, M., et al., *Five frequent polymorphisms of the PAI-1 gene: lack of association between genotypes, PAI activity, and triglyceride levels in a healthy population*. 1997. **17**(5): p. 851-858.
10. Al Sallout, R.J., F.A.J.M.P. Sharif, and Practice, *Polymorphisms in NOS3, ACE and PAI-1 genes and risk of spontaneous recurrent miscarriage in the Gaza Strip*. 2010. **19**(2): p. 99-104.
11. Gross, L., E.Z. Epstein, and M.J.T.A.j.o.p. Kugel, *Histology of the coronary arteries and their branches in the human heart*. 1934. **10**(2): p. 253.
12. Neufeld, H., et al., *Coronary arteries in fetuses, infants, juveniles, and young adults*. 1962. **11**: p. 837.
13. Vieweg, C.W., et al., *Caliber and distribution of normal coronary arterial anatomy*. 1976. **2**(3): p. 269-280.
14. Hoffmann, U., et al., *Cardiac CT in emergency department patients with acute chest pain*. 2006. **26**(4): p. 963-978.
15. Abedin, Z., J.J.C. Goldberg, and c. diagnosis, *Origin and length of left main coronary artery: its relation to height, weight, sex, age, pattern of coronary distribution, and presence or absence of coronary artery disease*. 1978. **4**(3): p. 335-340.
16. Basso, C., et al., *Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes*. 2000. **35**(6): p. 1493-1501.
17. Leung, W.-H., M.L. Stadius, and E.L.J.C. Alderman, *Determinants of normal coronary artery dimensions in humans*. 1991. **84**(6): p. 2294-2306.
18. Vrancken Peeters, M.P., et al., *The development of the coronary vessels and their differentiation into arteries and veins in the embryonic quail heart*. 1997. **208**(3): p. 338-348.

19. Hutchins, G.M., A. Kessler-Hanna, and G.W.J.C. Moore, *Development of the coronary arteries in the embryonic human heart*. 1988. **77**(6): p. 1250-1257.
20. Peeters, M.-P.F.V., et al., *Smooth muscle cells and fibroblasts of the coronary arteries derive from epithelial-mesenchymal transformation of the epicardium*. 1999. **199**(4): p. 367-378.
21. Tamminen, M., et al., *Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice*. 1999. **19**(4): p. 847-853.
22. Elisaf, M.J.C.m.r. and opinion, *The treatment of coronary heart disease: an update*. 2001. **17**(1): p. 18-26.
23. Williams, K.J. and I.J.C.o.i.l. Tabas, *The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced*. 1998. **9**(5): p. 471-474.
24. Sary, H., *Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults*. Arteriosclerosis (Dallas, Tex.), 1989. **9**(1 Suppl): p. I19.
25. Harikrishnan, S., et al., *Coronary artery ectasia: angiographic, clinical profile and follow-up*. 2000. **52**(5): p. 547-553.
26. Manginas, A. and D.V. Cokkinos, *Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications*. European heart journal, 2006. **27**(9): p. 1026-1031.
27. Aksu, T., et al., *Koroner arter ektazisi: Koroner anjiyografi uygulanan hastalardaki sıklığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi*. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2011. **11**(4).
28. Aboeata, A.S., et al., *Coronary artery ectasia: current concepts and interventions*. Frontiers in Bioscience-Elite, 2012. **4**(1): p. 300-310.
29. Androulakis, A.E., et al., *Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus*. The American journal of cardiology, 2004. **93**(9): p. 1165-1167.
30. Huang, Q.-J., et al., *Relation of diabetes to coronary artery ectasia: a meta-analysis study*. Anadolu Kardiyol Derg, 2014. **14**(4): p. 322-327.
31. Singh, B.M. and J.L. Mehta, *Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease*. Archives of internal medicine, 2003. **163**(11): p. 1296-1304.
32. Uyarel, H., et al., *The role of angiotensin converting enzyme genotype in coronary artery ectasia*. International Heart Journal, 2005. **46**(1): p. 89-95.
33. Sudhir, K., et al., *Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1375-1380.
34. Dahhan, A., *Coronary artery ectasia in atherosclerotic coronary artery disease, inflammatory disorders, and sickle cell disease*. Cardiovascular Therapeutics, 2015. **33**(2): p. 79-88.
35. Antoniadis, A.P., Y.S. Chatzizisis, and G.D.J.I.j.o.c. Giannoglou, *Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia*. 2008. **130**(3): p. 335-343.
36. Swanton, R., et al., *Coronary artery ectasia--a variant of occlusive coronary arteriosclerosis*. 1978. **40**(4): p. 393-400.
37. Ozturk, S., E. Yetkin, and J.J.C.P. Waltenberger, *Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia*. 2018. **35**: p. 37-47.
38. Markis, J.E., et al., *Clinical significance of coronary arterial ectasia*. The American journal of cardiology, 1976. **37**(2): p. 217-222.
39. Suzuki, H., et al., *Coronary spasm in patients with coronary ectasia*. 1994. **32**(1): p. 1-7.

40. Sorrell, V.L., M.J. Davis, and A.A.J.C.C. Bove, *Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations*. 1998. **21**(3): p. 157-160.
41. Iliä, R., et al., *Angiographic follow-up of coronary artery ectasia*. *Cardiology*, 1995. **86**(5): p. 388-390.
42. Shakerian, F., et al., *Comparison of outcomes of diseased coronary arteries ectasia, stenosis and combined*. *Research in Cardiovascular Medicine*, 2015. **4**(1).
43. Ozbay, Y., et al., *The level of hs-CRP in coronary artery ectasia and its response to statin and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment*. *Mediators of inflammation*, 2007. **2007**.
44. Mavrogeni, S., *Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment*. *Hellenic J Cardiol*, 2010. **51**(2): p. 158-163.
45. Sorrell, V.L., M.J. Davis, and A.A. Bove, *Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations*. *Clinical Cardiology*, 1998. **21**(3): p. 157-160.
46. Zorio, E., et al., *Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms*. 2008. **15**(9): p. 923-929.
47. Van Meijer, M. and H.J.F. Pannekoek, *Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update*. 1995. **9**(5): p. 263-276.
48. Heeschen, C., et al., *Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban*. 1999. **354**(9192): p. 1757-1762.
49. Furchgott, R.F. and P.M.J.T.F.J. Vanhoutte, *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. 1989. **3**(9): p. 2007-2018.
50. Hoffman, R., et al., *Hematology: basic principles and practice*. 2013: Elsevier Health Sciences.
51. Ardissino, D., et al., *Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris*. 1996. **93**(9): p. 1634-1639.
52. Colman, R.W., *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
53. Lapetina, E.G.J.F.I., *The signal transduction induced by thrombin in human platelets*. 1990. **268**(2): p. 400-404.
54. Morrissey, J., et al., *Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation*. 1993.
55. Tabas, I.J.A.r.o.n., *Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis*. 1999. **19**(1): p. 123-139.
56. Saigo, M., et al., *Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/tissue plasminogen activator and tissue factor/tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction*. 2001. **86**(11): p. 1197-1203.
57. Williams, E.C., *Plasma a2-antiplasmin activity: role in the evaluation and management of fibrinolytic states and other bleeding disorders*. *Archives of internal medicine*, 1989. **149**(8): p. 1769-1772.
58. Agerholm-Larsen, B., et al., *ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites*. 2000. **20**(2): p. 484-492.
59. Nordt, T.K., J. Lohrmann, and C.J.T.r. Bode, *Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms: impact on atherogenesis*. 2001. **103**: p. S1-S5.

60. Var, A., et al., *Impact of hemostatic gene single point mutations in patients with non-diabetic coronary artery disease*. 2009. **36**(8): p. 2235.
61. Lambers, J., et al., *Activation of human endothelial type plasminogen activator inhibitor (PAI-1) by negatively charged phospholipids*. 1987. **58**(01): p. 0008.
62. Alessi, M., et al., *Molecular forms of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue-type plasminogen activator (t-PA) in human plasma*. 1991. **62**(4): p. 275-285.
63. Booth, N., et al., *Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets*. 1988. **70**(3): p. 327-333.
64. Fay, W., et al., *Platelets inhibit fibrinolysis in vitro by both plasminogen activator inhibitor-1-dependent and-independent mechanisms*. 1994.
65. Hermans, P. and J.A.J.C.i.d. Hazelzet, *Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis*. 2005. **41**(Supplement_7): p. S453-S458.
66. Dawson, S. and A.J.A. Henney, *The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review*. 1992. **95**(2-3): p. 105-117.
67. Dawson, S., et al., *Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity*. 1991. **11**(1): p. 183-190.
68. Wiman, B.J.T. and haemostasis, *Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease*. 1995. **73**(01): p. 071-076.
69. Gray, R.P., et al., *Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction*. 1997. **130**(1-2): p. 171-178.
70. Grancha, S., et al., *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease*. 1999. **81**(04): p. 516-521.
71. Legnani, C., et al., *Reduced fibrinolytic response in obese children: association with high baseline activity of the fast acting plasminogen activator inhibitor (PAI-1)*. 1988. **2**(4): p. 211-214.
72. Shimomura, I., et al., *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obeisty*. 1996. **2**(7): p. 800-803.
73. Folsom, A.R., et al., *Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults*. 1993. **13**(2): p. 162-169.
74. Juhan-Vague, I., et al., *Plasminogen activator inhibitor-I, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk*. 2003. **1**(7): p. 1575-1579.
75. Brown, N.J., et al., *Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin*. 1997. **77**(03): p. 522-525.
76. Van Leeuwen, R., et al., *Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells*. 1994. **90**(1): p. 362-368.
77. Mukamal, K.J., et al., *Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort*. 2001. **104**(12): p. 1367-1373.
78. Väisänen, S.B., et al., *Regular exercise, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and the 4G/5G promoter polymorphism in the PAI-1 gene*. 1999. **82**(09): p. 1117-1120.
79. Sayer, J.W., et al., *Circadian activity of the endogenous fibrinolytic system in stable coronary artery disease: effects of beta-adrenoreceptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors*. 1998. **32**(7): p. 1962-1968.

80. Tabernero, M.D., et al., *Incidence of increased plasminogen activator inhibitor in patients with deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism*. 1989. **56**(4): p. 565-570.
81. Paramo, J.A., M. Alfaro, and E. Rocha, *Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitor--relationship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis*. 1985.
82. Juhan-Vague, I., et al., *Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis*. 1987. **58**(01): p. 067-072.
83. Erickson, L.A., et al., *Development of venous occlusions in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene*. 1990. **346**(6279): p. 74-76.
84. MW, M.J.T.H., Stickland MH. Grant PJ. *Plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes*. 1995. **74**: p. 1032-1034.
85. Klinger, K., et al., *Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21. 3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis*. 1987. **84**(23): p. 8548-8552.
86. Van Zonneveld, A.-J., S.A. Curriden, and D.J.J.P.o.t.N.A.o.S. Loskutoff, *Type 1 plasminogen activator inhibitor gene: functional analysis and glucocorticoid regulation of its promoter*. 1988. **85**(15): p. 5525-5529.
87. Follo, M. and D.J.G. Ginsburg, *Structure and expression of the human gene encoding plasminogen activator inhibitor, PAI-1*. 1989. **84**(2): p. 447-453.
88. Bosma, P., et al., *Human plasminogen activator inhibitor-1 gene. Promoter and structural gene nucleotide sequences*. 1988. **263**(19): p. 9129-9141.
89. Uchiyama, T., et al., *Hypoxia induces transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene through genistein-sensitive tyrosine kinase pathways in vascular endothelial cells*. 2000. **20**(4): p. 1155-1161.
90. Nauck, M., H. Wieland, and W.J.C.c. Marz, *Rapid, homogeneous genotyping of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI1 gene by fluorescence resonance energy transfer and probe melting curves*. 1999. **45**(8): p. 1141-1147.
91. Nordenhem, A., *The fibrinolytic enzyme system: New markers of potential interest in cardiovascular disease*. 2005: Institutionen för molekylär medicin och kirurgi/Department of Molecular
92. Dawson, S., et al., *The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells*. 1993. **268**(15): p. 10739-10745.
93. Eriksson, P., et al., *Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction*. 1995. **92**(6): p. 1851-1855.
94. Ossei-Gerning, N., et al., *Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography*. 1997. **17**(1): p. 33-37.
95. Hoffstedt, J., et al., *The common-675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is strongly associated with obesity*. 2002. **45**(4): p. 584-587.
96. Harikrishnan, S., N. Krishnakumar, and T.J.C.c. Jaganmohan, *Coronary Artery Ectasia—Is it Time for Reappraisal?* 2007. **30**(10): p. 536.

97. Miller, S.A., D.D. Dykes, and H.F. Polesky, *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Res, 1988. **16**(3): p. 1215.
98. ÇITAK, B. and T. KESİCİ, *Exact Test for Investigation of Hardy-Weinberg Equilibrium*. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 1999. **23**(EK2): p. 435-440.
99. Aksu, T., et al., *Coronary artery ectasia: its frequency and relationship with atherosclerotic risk factors in patients undergoing cardiac catheterization/Koroner arter ektazisi: koroner anjiyografi uygulanan hastalardaki sikligi ve aterosklerotik risk faktorleri ile iliskisi*. The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi), 2011. **11**(4): p. 280-285.
100. Isner, J.M., et al., *Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis*. The American journal of cardiology, 1986. **58**(10): p. 937-939.
101. Davidson, A., et al., *Late thrombosis of a coronary artery mycotic aneurysm*. The American heart journal, 1991. **121**(5): p. 1549-1550.
102. Mattern, A.L., et al., *Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft*. The American journal of cardiology, 1972. **30**(8): p. 906-909.
103. Eitan, A. and A. Roguin, *Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Coronary artery disease, 2016. **27**(5): p. 420-428.
104. Androulakis, A., 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, 2004. **27**(5): p. 519-524.
105. Rath, S., et al., *Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report*. American heart journal, 1985. **109**(4): p. 785-791.
106. Schalkwijk, C.G. and C.D. Stehouwer, *PAI-1 inhibition in obesity and the metabolic syndrome: a promising therapeutic strategy*. Thrombosis and haemostasis, 2006. **96**(12): p. 698-699.
107. Fay, W.P., et al., *Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1997. **90**(1): p. 204-208.
108. Cicek, Y., et al., *Increased plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with isolated coronary artery ectasia*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. **33**(1): p. 120-123.
109. Burzotta, F., et al., *4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in Italians: a model of gene-environment interaction*. Thrombosis and haemostasis, 1998. **79**(02): p. 354-358.
110. Ye, S., et al., *The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study*. Thrombosis and haemostasis, 1995. **73**(03): p. 837-841.
111. Legnani, C., et al., *Reduced fibrinolytic response in obese children: association with high baseline activity of the fast acting plasminogen activator inhibitor (PAI-1)*. Fibrinolysis, 1988. **2**(4): p. 211-214.
112. Shimomura, I., et al., *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity*. Nature medicine, 1996. **2**(7): p. 800-803.

113. Befeler, B., et al., *Coronary artery aneurysms: study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis*. The American journal of medicine, 1977. **62**(4): p. 597-607.
114. Demir, Ş., G. Karakoyun, and M. Kanadasi, *Elevated high sensitivity C-reactive protein and uric acid levels in coronary artery ectasia*. Acta Biochimica Polonica, 2014. **61**(4).
115. Kundi, H., et al., *Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with presence and severity of isolated coronary artery ectasia*. The American journal of cardiology, 2015. **116**(11): p. 1685-1689.
116. Swaye, P.S., et al., *Aneurysmal coronary artery disease*. Circulation, 1983. **67**(1): p. 134-138.
117. Saglam, M., et al., *Assessment of left ventricular functions in patients with isolated coronary artery ectasia by conventional and tissue Doppler imaging*. Angiology, 2008. **59**(3): p. 306-311.
118. Kahraman, H., et al., *The diameters of the aorta and its major branches in patients with isolated coronary artery ectasia*. Texas Heart Institute Journal, 2006. **33**(4): p. 463.
119. Stajduhar, K.C., et al., *Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease*. American heart journal, 1993. **125**(1): p. 86-92.
120. Demopoulos, V.P., et al., *The natural history of aneurysmal coronary artery disease*. Heart, 1997. **78**(2): p. 136-141.
121. Sultana, R., et al., *The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia*. JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association, 2011. **61**(4): p. 372.