



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KORONER ARTER HASTALIĞINDA LEPTİN ve hs CRP DÜZEYLERİ

Dr. SEZEN ÖZAVCI AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LEVENT KAYRIN**

ADANA – 2011



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KORONER ARTER HASTALIĞINDA LEPTİN ve hs CRP DÜZEYLERİ

Dr. SEZEN ÖZAVCI AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. LEVENT KAYRIN

Tez çalışması TF2009LTP28 numaralı proje ile Çukurova Üniversitesi
Proje Araştırma ve Destekleme Fonu tarafından desteklenmiştir.

ADANA – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni destekleyen Tez Danışman hocam Prof. Dr. Levent Kayrın' a çok teşekkür ederim. Ayrıca tüm eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen diğer hocalarım Prof. Dr. Nurten Dikmen'e, Prof. Dr. Kıymet Aksoy' a, Prof. Dr. Abdullah Tuli' ye, Prof. Dr. Akif Çürük' e teşekkür ederim.

Tezimin yapımında yardımları olan Prof. Dr. Esmeray Acartürk' e ve kardiyoloji bölümü asistanlarına teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim Dalı Uzman doktorları, Araştırma görevlileri, teknik ve diğer personellere de teşekkür ederim.

Tezimin istatistik değerlendirmesinde destek olan Biyoistatistik bölümü Ar.Gör.Dr. İlker Ünal' a çok teşekkür ederim.

Ayrıca hastanemiz Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Uzmanı Dr. Ertuğrul Kahraman, Uzman Hatice Özçürümez olmak üzere Biyokimya ve Seroloji birimi çalışanlarına teşekkür ederim.

Sabır ve içtenlikle bana en büyük desteği veren sevgili eşim, varlığıyla bana güç veren biricik oğlum Berken ve peşimden her yere bizlerle sürüklediğim annem ve babama da çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2.1. Kardiyovasküler Hastalık (KVH).....	3
2.2. Koroner Arter Hastalığı (KAH).....	3
2.2.1. İskemik Kalp Hastalığı.....	3
2.2.2. Normal Koroner Arterler.....	4
2.2.2.1. Normal Koroner Arter Anatomisi.....	5
2.2.3. Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler.....	6
2.2.4. Ateroskleroz Patogenezi.....	8
2.2.5. Aterosklerozda İnflamasyonun Rolü.....	12
2.2.6. Koroner Arter Hastalığında Koroner Anjiyografi.....	13
2.3. Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Oynayan Risk Etmenleri.....	14
2.3.1. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III)' e göre KAH Risk Faktörleri.....	15
2.3.2. Lipid Risk Faktörleri.....	16
2.3.2.1. Kolesterol.....	17
2.3.2.2. Lipoproteinler.....	19
2.3.2.3. Şilomikronlar.....	20
2.3.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL).....	21
2.3.2.5. Küçük Yoğun LDL.....	23
2.3.2.6. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	24
2.3.2.7. Trigliseridler (TRG).....	25
2.3.3. Lipid Dışı Risk Faktörleri.....	26
2.3.3.1. Yaş ve Cinsiyet.....	26
2.3.3.3. Sigara İçiciliği.....	26
2.3.3.4. Hipertansiyon.....	27
2.3.3.5. Obezite ve Metabolik Sendrom (MS).....	28
2.3.3.6. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci.....	30
2.3.4. Yeni Risk Faktörleri.....	30
2.3.4.1. Lipoprotein (a).....	30

2.3.4.2. Sialik asit	31
2.3.4.3. Homosistein.....	31
2.3.4.4. Fibrinojen	32
2.4. Leptin	32
2.4.1. Tanım	32
2.4.2. Etki Mekanizması.....	34
2.4.3. Obezitede Leptine Direnç	35
2.4.4. Dolaşımda Leptin Düzeyini Etkileyen Etmenler	36
2.4.4.1. Total Vücut Yağ Kitlesi	36
2.4.4.2. Hormonlar ve Leptin.....	37
2.4.5. Leptin ve Koroner Arter Hastalığı	39
2.5. hs-CRP ve Kardiyovasküler Hastalıklar	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
3.1. Araçlar ve Gereçler	43
3.1.1. Araçlar.....	43
3.1.2. Kitler.....	43
3.2. Örnek Toplama.....	43
3.3. İstatistikî Analiz	44
3.4. Analiz Yöntemleri	44
3.4.1. Leptin Çalışma Prensibi	44
3.4.2. hs-CRP Çalışma Prensibi	46
3.4.3. Total Kolesterol Ölçümü	46
3.4.4. HDL Kolesterol Ölçümü	47
3.4.5. LDL Kolesterol Ölçümü	48
3.4.6. Trigliserid Ölçümü:	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR.....	73
EKLER	84
Ek 1.....	84
Ek 2.....	85
ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Her 3 grubun klinik karakteristikleri	49
Tablo 2. KAH tespit edilmiş 1. grubun veri tablosu	50
Tablo 3. Anjiyo normal olan 2. grubun veri tablosu.....	52
Tablo 4. Kontrol grubunun (3. grubun) veri tablosu.....	53
Tablo 5. Gruplardaki hipertansiyon ve diabet görülme oranları	54
Tablo 6. Gruplarda sigara içme yüzdeleri	54
Tablo 7. Gruplarda cinsiyete göre sigara içip içmeme oranları.....	55
Tablo 8. Her 3 grubun lipid verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri	55
Tablo 9. Trigliserid düzeylerinin gruplardaki dağılım yüzdeleri	56
Tablo 10: Çalışma gruplarındaki hs-CRP için Ortalama ve Standart Sapma değerleri.....	57
Tablo 11: Gruplar arasında hs-CRP için p değerleri	57
Tablo 12: Gruplardaki Leptin düzeyinin Ortalama ve Standart Sapma değerleri	58
Tablo 13: Gruplar arasında Leptin için p değerleri	58
Tablo 14: hs-CRP düzeylerinin gruplar içinde cinsiyete göre (Kadın/Erkek) karşılaştırılması	59
Tablo 15: Leptin düzeylerinin cinsiyete göre (Kadın/ Erkek) karşılaştırılması	59
Tablo 16: hs-CRP'nin diğer veriler ile korelasyonu	60
Tablo 17: Leptinin diğer verilerle korelasyonu	60

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1: Normal arter duvarının yapısı	5
Şekil 2: Aterom Placı.....	9
Şekil 3: Temel ateroskleroz süreci.....	11
Şekil 4: Ateroskleroz Süreci.....	12
Şekil 5: Komplike Plak	12
Şekil 6: Kolesterolün hücre membranında duruş şekli	17
Şekil 7: Lipoproteinlerin genel yapısı.....	19
Şekil 8: Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre sıralanması	20
Şekil 9: LDL partikülünün şematik görünümü.....	21
Şekil 10: VLDL'den IDL ve LDL oluşumu	22
Şekil 11: LDL partiküllerinin hücre içine alınımı.....	23
Şekil 12: Leptin reseptörünün yapısı	33
Şekil 13: Leptin ve insülinin nöropeptid Y ve kortikotropin salgılatıcı hormon ile hipotalamo hipofizer - adrenal aksı uyarması.....	35
Şekil 14: CRP oluşumunda etkenler	40
Şekil 15: Aterosklerotik lezyonun erken oluşum evrelerinde sitokinler ve CRP	42
Şekil 16. Her 3 gruba ait lipid verilerinin şematik görünümü	56

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AMİ	: Akut miyokart infarktüsü
Apo-B	: Apolipoprotein-B
BKİ	: Vücut kitle indeksi
CRP	: C Reaktif Protein
Ç.Ü.T.F	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilen daimin tetraasetik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
EUROPA	: EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stablecoronary Artery disease
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HCl	: Hidroklorik asit
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HMG- KoA	: Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A
HOPE	: The Heart Outcomes Prevention Evaluation
HRP	: Horseradish peroxidase
HSDA	: Sodyum N (2- hidroksi 3- sülfopropil)- 3,5 dimetoksianilin
ICAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü-1
İKH	: İskemik koroner hastalık
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL- K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin tedavi paneli III
Non HDL- K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol
NPY	: Nöropeptid Y
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
RNA	: Ribonükleik asit
TA	: Tansiyon arteriyel
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
T-Kol	: Total kolesterol
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRG	: Trigliserid
UKPDS	: Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diabet Çalışması
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Koroner Arter Hastalığında Leptin ve Hs CRP Düzeyleri

Amaç: Koroner Arter Hastalığı (KAH) ülkemizde ve tüm dünyada mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenidir. Vücuttaki inflamatuvar yanıtın erken bir göstergesi olarak düzeyleri yükselen C-reaktif protein (CRP) ile obezite etyolojisinde önemli yeri olan leptin ile KAH arasındaki ilişkiyi gösteren kısıtlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma ile vücut enerji dengesi düzenleyicisi olan ve obezite patogenezinde rol oynadığı düşünülen leptin ve hs-CRP ile KAH arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında, koroner arter hastalığı (KAH) düşünülüp koroner anjiyografi sonucu pozitif olan 83 kişi hasta grubunu (1. grup), anjiyo sonucu negatif olan 17 kişi kontrol grubunu (2. grup) ve kardiyolojik açıdan sağlıklı olduğu düşünülen 40 kişi ise diğer kontrol grubunu (3. grup) oluşturdu. Hs-CRP nefelometrik yöntemle, leptin ise Eliza yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Anjiyografi sonucuna göre hasta olan grup (1. grup) ile anjiyografiye girmeyen kontrol grubu (3. grup) arasında hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak 1. grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$). 2. grupta leptin ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($p=0,034$). Leptin düzeyi ise koroner arter hastası olan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Yine anjiyo normal grupta kontrol grubuna göre leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,012$).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda hs-CRP' nin koroner arter hastalarında değerli bir belirteç olduğu gözlemlendi. Leptin düzeyleri ise anjiyografi sonucundan bağımsız olarak kardiyovasküler risk faktörleri olan ve herhangi bir sebeple kardiyoloji bölümüne başvurmış bireylerde, kardiyolojik açıdan sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sonuç olarak leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi, obezite ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu konuyla ilgili olarak daha fazla sayıdaki hasta gruplarıyla daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: hs CRP, Koroner Arter Hastalığı, Leptin

ABSTRACT

Leptin and Hs CRP levels ad Coronary Artery Disease

Introduction: Coronary Artery Disease (CAD) is the major reason of mortality and morbidity in our contry as well as all throughout the world. There is limited number of studies in the literature describing the relationship of CAD with C-Reactive Protein (CRP) which is an early marker of inflammatory response by increased levels and leptin which has an important role in the etiology of obesity. This study aimed to investigate the relationship of CAD with leptin and hs-CRP as regulators of body energy balance and affectors of obesity pathogenesis.

Material and Methods: This study involved 83 patients evaluated at Çukurova University Faculty of Medicine Department of Cardiology with CAD diagnosis having positive coronery angiography results as the patient group (1st group). Control group involved 17 individuals with negative coronery angiography results (2nd group). Negative control group, on the other hand, included 40 individuals who were thought to be healty from the cardiological point of view (3rd group). Hs-CRP was evaluated by nefelometric analysis where ELISA method was used for leptin examination.

Findings: The comparison of hs-CRP levels between the patient group according to the angiography results (1st group) and the group which did not receive angiography (3rd group) revealed a statistically significant difference ($p=0.005$). In the 2nd group, a directly proportional corelation was observed between leptin and hs-CRP ($p=0.034$). Leptin level was found to be significantly higher in the CAD group compared to the control group ($p<0.001$). Moreover, in the angiographically normal group, leptin level was found to be significantly higher compared to the control group ($p=0.012$).

Results: According to the results of this study, it was observed that hs-CRP is a valuable marker for CAD. Leptin levels were fould to be higher for the patients carrying cardiovascular risk factors and applied to the Cardiology Department for any reason independent of the angiography results, compared to the the patients thought to be cardiologically healty. As a result, the effect of leptin on cardiovascular system will help to enlighten the relationship between obesity and coronery diseases. Further studies are needed to be carried out before any wider conclusions could be drawn.

Key Words: Leptin, hs CRP, Coronery Artery Disease

1. GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) son yıllarda gerek gelişmiş batı ülkelerinde gerekse de ülkemizde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Avrupa ülkelerinde 55 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların birinci sıradaki ölüm nedenini KAH oluşturmaktadır. Ülkemizde de koroner arter hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almakta ve yaklaşık olarak 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir.¹

KAH'nın en sık görülen nedeni ateroskleroz olup, KAH'na yol açan nedenler arasında % 99 ile ilk sırada yer almaktadır.² Ateroskleroz, patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı ve büyük arterlerde fibröz elemanların ve lipidlerin birikimi ile karakterize bir hastalıktır.³ Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre - gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar da, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolleri kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir.⁴

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörü taşımayan hastaların da kardiyovasküler olaylara maruz kalması, araştırmacıları kardiyovasküler riski daha iyi tahmin ettirecek yeni göstergeler araştırmaya itmiştir. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümü, çok sayıda hastayı içeren çalışmalarda kardiyovasküler risk için güçlü bir gösterge olarak bulunmuştur.

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin, 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür. Leptin vücut yağ miktarının kontrol ve düzenlenmesinden sorumlu, insanda enerji harcanmasının homeostazisini kontrol eden, yeni vücut ağırlığı düzenleyicisi bir protein olarak bilinmektedir. Leptin, hipotalamusu geri beslemeli (negatif feedback) mekanizmayla etkileyerek, vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltırken, enerji harcanmasını artırır.⁵ Obezite etyolojisinde önemli yeri olan leptinin direk veya indirek olarak koroner arter hastalığına etkisi kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan

Çalışmalarda, leptin ile beden kitle indeksi (BKİ), bel/kalça oranı, insülin ve trigliserid düzeyleri arasında önemli korelasyon saptanmıştır.^{6,7}

Biz bu çalışmamızda kardiyovasküler risk için güçlü bir gösterge olarak kabul edilen hs-CRP düzeylerinin KAH ile ilişkisini ve obezite etyolojisinde önemli yeri olan leptinin direk veya indirek olarak KAH'na etkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünya üzerindeki tüm ölümlerin % 36'sı kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı olarak gerçekleşecektir. KVH' dan ölümlerin %20 kadarı serebrovasküler nedenliyen, %50' si koroner arter hastalığından (KAH) olmaktadır.⁸ Türkiye' de ise önümüzdeki 10 yılda koroner arter hastası sayısının, iki kat artış göstererek 5,6 milyona ulaşması bekleniyor. Bu durumda gerek bilim adamları gerekse de endüstri, kalp damar hastalıklarına büyük ilgi duymakta ve her gün bu hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni gelişmeler kaydedilmektedir.⁹

2.2. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Koroner Arter Hastalığı (KAH) batı ülkelerinde en sık ölüme sebep olan önemli bir sosyoekonomik problemdir. Ülkemizde de oldukça yüksek bir oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Bu hastalık aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize arteriyel intimanın kronik inflamatuvar bir hastalığı olan aterosklerozdan kaynaklanmaktadır. Bu öngöründe diğer hastalıklardan ölümlerin azalması ve ortalama ömrün uzaması yanı sıra dünyadaki sosyokültürel ve ekonomik değişikliklere paralel olarak kardiyovasküler riskler ve Kardiyovasküler Hastalık (KVH) dağılımındaki (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, aort anevrizması vb.) artış dikkate alınmıştır.⁸

2.2.1. İskemik Kalp Hastalığı

İskemi, yetersiz perfüzyonun yarattığı, oksijenin ihtiyaç ve sunumu arasındaki dengesizliğinden meydana gelir. Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi; epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Ateroskleroz, koroner arterin lümen çapını azaltıp,

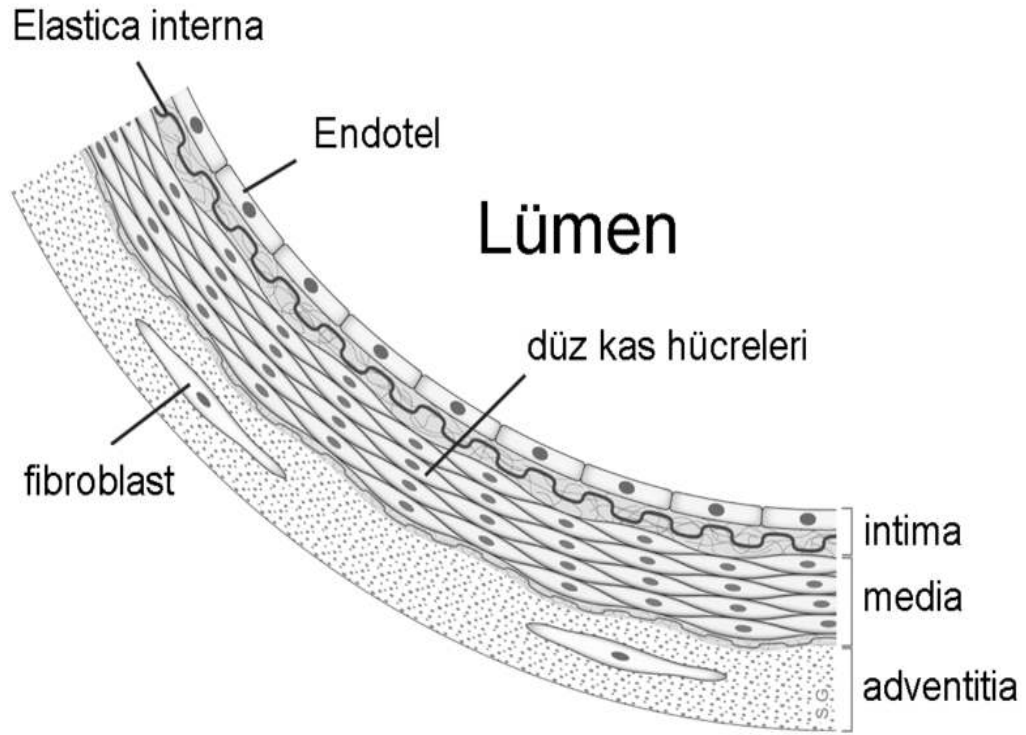
miyokardın oksijen ihtiyacını karşılayamayarak iskemiye neden olur. Koroner kan akımı; arteriyel trombüs, spazm ve nadir olarak koroner emboli sonucu azalır. Hipertansiyon ya da aort stenozu gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda oksijen ihtiyacı artar. Bu durum koroner arter hastalığı olan hastalarda iskemiye neden olur. Derin anemi, karboksihemoglobin gibi kanın oksijen taşıma kapasitesinin düştüğü durumlar da nadiren iskemiye neden olur.

2.2.2. Normal Koroner Arterler

Aterosklerotik sürecin daha kolay anlaşılması için normal damar duvar yapısının bilinmesinde yarar vardır. Normal bir arterin yapısı morfolojik olarak 3 tabaka içerir.

1. İntima Tabakası
2. Medya Tabakası
3. Adventisya Tabakası

En içteki lümeni çevreleyen tabaka intima'dır (Şekil 1). Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve (insan intimasına özel olarak) az sayıda düz kas hücresinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişikliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir.¹⁰ İntimadan internal elastik membran ile ayrılan, damar kesitinin en kalın bölümünü oluşturan orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Eksternal elastik membran ile medyadan ayrılan en dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur.¹¹



Şekil 1: Normal arter duvarının yapısı.

2.2.2.1. Normal Koroner Arter Anatomisi

Sol koroner arter sol sinüs valsavdan çıkar, 1-3 cm sonra iki dala ayrılarak ilerler.

1. LAD (sol ön inen arter); interventriküler oluktan kalbin apeksine doğru ilerler,
2. LCX (sol sirkumfleks arter); sol atriyoventriküler oluktan ilerleyerek kalbi sarar.

Her iki arterden de önemli yan dallar çıkar. Sol ön inen daldan septal perforatör dallar ile septumu, diagonal dallar ile sol ventrikülün anterolateral duvarını besler, sol sirkumfleks arterden ise obtus marjinal dallar lateral duvarı kanlandırır. Bazen birinci marginal dal seyir yoluna göre yüksek lateral dal olarak isimlendirilir. Sol sirkumfleksin takip eden dalları gidiş seyirlerine göre lateral ya da posteriyor dal olarak isimlendirilirler. Bu dal yaklaşık % 10 olguda posteriyor interventriküler oluktan geçerek atriyoventriküler (AV) düğümü besleyen posteriyor descending dalı verir. Bu durumda sol koroner arterin dominantlığından bahsedilir. Çok sıklıkla sağ koroner arter sağ koroner kusp yakınından çıktıktan sonra sağ atriyoventriküler oluktan ilerler. Sağ

atriyumunu besleyen atriyal dalları sağ ventrikülü besleyen marginal dalı vererek ilerler ve posterior desending arteri vererek AV düğümü besler ve olguların % 90'ında sağ koroner arter dominanttır. Posterior desenden arter ile kalbin posteriyorunu hangi arterin beslediğine göre söylenir. Olguların % 85' inde sağ koroner arter, % 7'sinde sağ koroner ve sol sirkumfleks kodominant, % 8 olguda ise sol sirkumfleks arterin dominant olduğu bulunmuştur.^{12,13}

2.2.3. Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler

Ateroskleroz lezyon gelişimine ait çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Hasara inflamatuvar yanıt, monoklonal hipotez ve lipid hipotezi günümüzde aterogenez ile ilgili en önemli hipotezlerdir:

1-Hasara inflamatuvar yanıt hipotezi:

Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotezdir. Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara yanıt hipotezinin en önemli noktasıdır. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel işlev bozukluğu başlatmaktadır. Bu hipotez aterosklerozun endotel hasarı oluşturan farklı etkenlere karşı ortaya çıkan inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olduğu görüşünü savunmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile infeksiyonlar endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL- K) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilmektedir. Endotel hücre hasarı sonucu bariyer geçirgenliğinde artma, tromboz eğiliminde artış, kemotaktik ve vazoaaktif maddelerin salınımında artış gibi mekanizmalar aktive olmaktadır. Tüm bunların sonucu endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, trombositler, lenfosit ve düz kas hücrelerinin yer aldığı bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zinciri, aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olmaktadır. Endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel işlev bozukluğunu gösterir. Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır.¹⁴

2- Monoklonal hipotez:

Benditt'in aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinin aynı tipte olduğunu keşfetmesinden sonra ortaya konmuştur. Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücrelidir. Virüsler, fiziksel /kimyasal ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler ateroskleroza oluşturmaktadırlar. Hasara inflamatuvar yanıt hipotezinin plak gelişiminin erken evrelerinden, monoklonal hipotezin ise sonraki aşamalardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.¹⁴

3- Lipid hipotezi:

Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilmektedir. Endotelyal plazma membranında kolesterol/fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artmaktadır. Daha viskoz ve daha rijit olan endotelyal yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz hale gelmektedir. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, hücrelerin retraksiyonlarına neden olmaktadır. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit- endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilmektedir. Monositler hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanmaktadır.¹⁵

Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL' nin, bu aktive hücrelerce oluşturulmuş serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin LDL' nin dış kısmındaki fosfolipitlere etki etmesiyle lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Lipid peroksidasyon ürünleri, LDL' nin apolipoprotein-B (apo-B)' si ile reaksiyona girerek onları bozmakta ve reseptör bağlama özelliklerini değiştirmektedir. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL, çöpçü reseptör (scavenger reseptörü) denilen bir reseptör sınıfı aracılığıyla makrofajlar tarafından alınmaktadır. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regülasyona uğramaz ve makrofajlar tarafından düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelmekte ve köpük hücreleri oluşmaktadır. Oksidatif olarak değişime uğramış LDL, aşağıdaki yollarla aterogenez oluşumuna katkıda bulunmaktadır.¹⁶

1. LDL reseptöründen farklı olan çöpçü reseptör aracılığıyla makrofajlarca kolaylıkla yutulur.

2. Dolaşan monositler için kemotaktikdir.
3. Monosit adezyonunu artırır.
4. Lezyon alanındaki makrofajların motilitesini engelleyerek makrofajların orada toplanmasını ve tutunmasını sağlar.
5. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır.
6. Endotel ve düz kas hücrelerine karşı sitotoksik etkilidir.
7. İmmünojeniktir.

Hayvanlara yağ içeriği çok yüksek diyetler vererek ya da lipid metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak insandaki aterosklerozun tüm bileşenleri yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ile birlikte insanlarda yüksek lipid düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın lipid birikiminin arter duvarında harabiyete karşı bir yanıt olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

2.2.4. Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerotik damar hastalığı erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerozun patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipid depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıklandığı sanılmıştır. Ancak arterler kanı ileten basit bir boru olmaktan ziyade, bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır.⁴

Yakın zamana kadar kabul edilen bir başka kavram da aterom plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğuydu. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaştınca klinik bozukluklara neden olduğu ve lümeni tam tıkayınca da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen çarpıcı gelişmeler ile durumun böyle olmadığı anlaşıldı. Artık aterom plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri ve bunların salgıladıkları çeşitli maddeler, infeksiyon ajanları ve bütün bu sıralananların

birbirleriyle etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir. İşte o nedenledir ki, koroner ateroklerezun gidişatının belirlenmesinde sadece aterom plağının anatomik özelliklerinin, bir başka deyiş ile lümeni ne kadar daralttığına bilinmesi ile yetinilmemekte, plağın ne kadar dinamik olduğuna da öğrenilmesine çalışılmaktadır. Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler. Bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın damar lümenini kesinlikle daraltmadığı ancak, bu bölgelerin aterokleroza yüksek derecede yatkınlık gösterdiği bilinmektedir.¹⁷

Aterokleroz süresince orta ve büyük çaplı arterlerde plak oluşumu izlenir. Plak arter içindeki sarımsı beyaz alanlardır. Plak oluşumunun erken aşamalarında lümen korunurken, plağın yaşına ve genişlemesine bağlı olarak bazen lümene doğru çıkıntı yapabilir.¹⁸ Plağın iç kısmını lipidler, hücre artıkları, düz kas hücreleri, kollajen ve kalsiyum oluştururken, dış kısmı fibröz bir tabaka ile kaplıdır (Şekil 2).

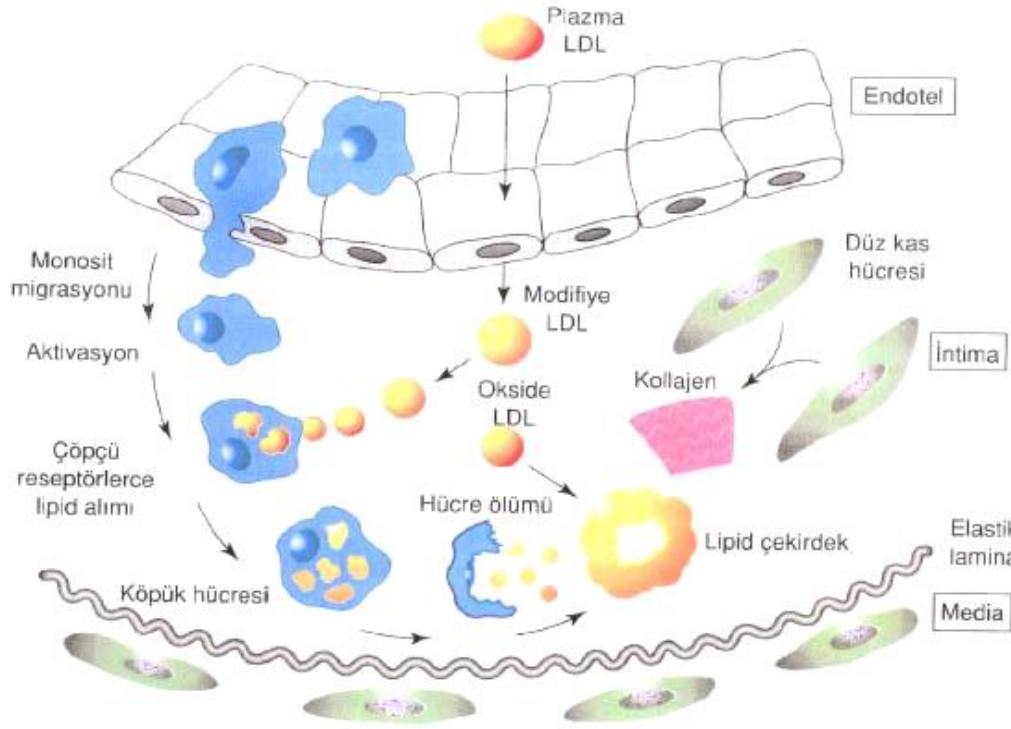


Şekil 2: Aterom Plağı

Majör risk faktörleriyle aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki olmasına karşın, bu risk faktörlerinin görüldüğü bazı kişilerin klinik açıdan asemptomatik olması, aterosklerotik hastalıklar açısından risk sınıflamasının yapılmasında ve subklinik aterosklerozun belirlenmesinde zorluklar oluşturmaktadır.¹⁹ Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının (KİMK) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır.²⁰

Ateroskleroz, kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, IDL, VLDL ve şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi ve okside olması, özellikle okside-LDL'nin tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemoatraktan faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur. Ateroskleroz adolesan çağ gibi çok erken yaşlarda başlamaktadır. İlk oluşum okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir.^{21,22}

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak olan endotel disfonksiyonu, okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir (Şekil 3).²³ Endotel fonksiyonunun bozulması ateroskleroz gelişiminde ilk basamaklardan biridir. Çünkü endotel disfonksiyonunda geçirgenlik artar. LDL'nin bu geçirgenlikten yararlanarak endoteli geçmesine neden olan, endotel disfonksiyonudur.¹² LDL, endotel hücre kavşaklarından pasif olarak geçmektedir. LDL'ye ek olarak, diğer apo B içeren lipoproteinler, Lp (a) ve artıkları da damarın intima tabakasında birikip aterosklerozu şiddetlendirebilir.²⁴



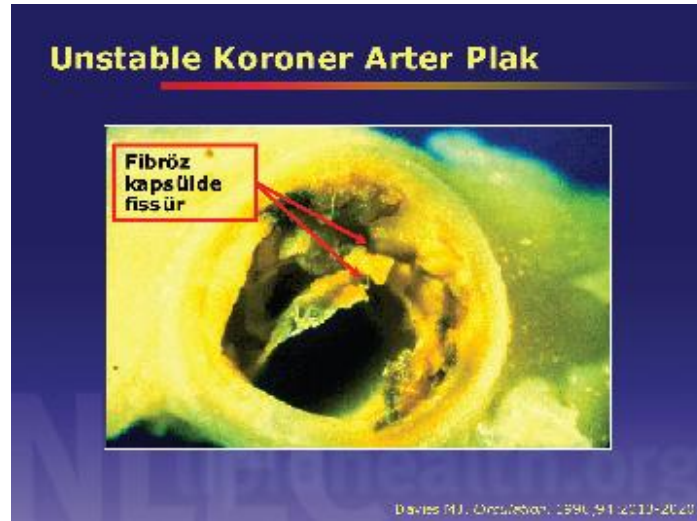
Şekil 3: Temel ateroskleroz süreci

Plazmadaki LDL intimaya girer, değişime uğrar ve endotelde monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipitler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

Aterosklerotik plak içinde lipid birikiminin artışı, programlı hücre ölümü ve kalsifikasyon oluşumu devam etmektedir. Ateromu kaplayan fibröz kapsülün kalınlığı ve ülserasyona yatkınlığı, hastanın klinik tablosunun ortaya çıkmasında en belirleyici unsurlardan birisidir. Fibröz kapsülün kalın olması ve yırtılmaması hastada sıklıkla “akut koroner sendrom” gelişimini engellemektedir. Ancak plağın arter lümeninin % 50’ sinden fazlasını tıkaması halinde, hastada iskemik semptomlar ortaya çıkacaktır. En sık göğüs ağrısı, göğüste baskı ve sıkıntı hissi semptomları görülmektedir. Fibröz kapsülün ince olması, aterosklerotik plağı kararsız hale getirecektir. Kapsüldeki yırtılma sonucu oluşabilecek trombüs, hastalarda kararsız anjina, ST yükselmeli/yükselmez miyokart enfarktüsü gibi olaylara yol açabilmektedir. Bazı hastalar asemptomatik bir klinik seyir gösterebilir ve olay sessiz iskemi şeklinde ilerleyerek sonuçta kalp yetersizliği, aritmi ve ani ölüm olarak da karşımıza çıkabilmektedir (Şekil 4, Şekil 5).²³



Şekil 4: Ateroskleroz Süreci



Şekil 5: Komplike Plak

2.2.5. Aterosklerozda İnflamasyonun Rolü

Ateroskleroz, dislipidemi, inflamasyon ve tromboz arasındaki kompleks ilişki sonucu oluşmaktadır.²⁵ Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır.²⁶

Önceleri sadece lipid metabolizmasında bir bozukluk olarak kabul edilen aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun da kilit rol oynadığının ortaya konması ile

konuya farklı bir açıdan bakılmaya başlanmıştır. Aterosklerozda inflamatuvar süreç bu kadar önemli ise inflamatuvar markerler ölçülerek aterosklerozun varlığı ile şiddeti gösterilebilir ve belkide inflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilir. Bu amaçla inflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP, lökosit sayısı ve bunun gibi maddelerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran irili ufaklı çalışmalar yapılmıştır. Ancak 1998 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) V. Koruma Konferansı'nda, bu markerlerin hiçbirinin klinik kullanıma uygun olmadığı, dolayısı ile risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir.²⁷

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre - gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir.²⁸ Aterosklerozun gelişiminde; damar duvarında oluşan hasar sonucu gelişen endotel disfonksiyonu, vasküler yataktaki inflamatuvar olaylar, aterosklerotik plak oluşumu gibi önemli aşamalar gereklidir. Damar duvarındaki bu değişikliklerin çocukluk ve adolesan döneminde başladığını gösteren çalışmalar vardır.^{29,30}

2.2.6. Koroner Arter Hastalığında Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığının tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir;

1. Fizik muayene
2. EKG
3. Kardiyak enzimler
4. Egzersiz stres testi
5. Ekokardiografi
6. Miyokard perfüzyon sintigrafisi
7. Manyetik rezonans görüntüleme
8. Kompüterize aksiyal tomografi
9. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi; koroner arterlerde aterosklerotik hastalık olup olmadığını anatomik olarak gösteren, tedavinin çeşidinin planlanmasında ve uygulanmasında kullanılan en güvenilir ve hala altın standart olmaya devam eden bir yöntemdir. Dr.

Mason Sones ve arkadaşları tarafından ilk kez 1959 yılında yapılmış ve bu tarihten sonra koroner aterosklerozun tanısında yeni gelişen pek çok yönetime rağmen yerini korumuştur.³¹

Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin, koroner arterin orjinine kadar ilerletilmesi ve kateterin içerisinden verilen radyoopak maddelerle x- ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Koroner anjiyografide tespit edilen lezyonların değerlendirilmesi çoğunlukla operatörün tecrübesine göre subjektif olarak yapılmaktadır. Lezyonlar sağ koroner, sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arterde % 70'den fazla ise, sol ana koroner arterde % 50'den fazla ise ciddi kabul edilirler. Bu lezyonlar kullanılan kateterin çapına oranlanarak mevcut olan darlığın ciddiyeti yönünden değerlendirilir.³²

2.3.Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Oynayan Risk Etmenleri

KAH ve komplikasyonlarında önemli yer tutan aterotrombozun patogenezinde bilgilerimizin artması ve Framingham Kalp Çalışması gibi epidemiyolojik kohort çalışmaların verileri ile “kardiyovasküler risk etmenleri” tanımlanmıştır. Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönmesini kolaylaştıran ve bir araya geldikleri takdirde vasküler olay geçirme riskini katlarıyla artıran etkenlerdir.³³

Koroner arter hastalığında rol oynayan aterosklerozun etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir.²⁷ Yaş, cins, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen; diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi değiştirilebilen klasik risk faktörleri vardır. Bunun yanı sıra hastanın aterojen lipoproteinlerinin miktarını (küçük yoğun LDL, apo B) koagülasyon ve fibrinolitik aktivitesini (doku plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), fibrinojen), vasküler endotel fonksiyonlarını (homosistein, Lp(a)) ve inflamatuvar yanıtını (hs- CRP, Myeloperoksidaz (MPO)) belirleyen yeni risk etmenleri de günlük pratiğe yavaş yavaş girmektedir.³⁴

2.3.1. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III)' e göre KAH Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır.³⁵

1. Lipid risk faktörleri (düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL-K), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL-K), Trigliceridler (TRG))

2. Lipid dışı risk faktörleri

A. Değiştirilemeyen risk faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyet

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

B. Değiştirilebilen risk faktörleri

a. Sigara içiciliği

b. Hipertansiyon

c. Obezite ve Metabolik Sendrom

d. Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

e. Fiziksel aktivite azlığı

f. Aterojenik diyet

C. Yeni risk faktörleri

a. Lipoprotein (a)

b. Sialik asit

c. Homosistein

d. Fibrinojen

e. Diğerleri (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1 (PAI-1), Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), Açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF) vs.)

Bu risk faktörlerinin kısmen kombinasyonu gibi görülen ve koroner arter hastalığını öngörmeye daha kuvvetli yeri olduğu düşünülen Metabolik Sendrom (MS) tanımlanmıştır. MS tanısı için 5 parametreden 3' ünün olması yeterlidir. Bunlar gövdesel obezite göstergesi olan bel çevresi (erkeklerde > 110 cm, kadında > 88 cm),

hipertansiyon ($>130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı), dislipidemi (HDL-K erkekte < 40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), (trigliserid > 150 mg /dl), glukoz intoleransı (Diabetes mellitus veya bozulmuş açlık glukozu $110-126$ mg/dl)' dir.³⁶

Ülkemizde yapılan ve giderek önem kazanan tarama çalışmaları, Türkiye toplumunun özelliklerini (özellikle dislipidemi yönünden) yansıtmaya yardımcı olmuştur. Tüm bu çalışmalar neticesinde çeşitli meta analizler ve bunların yönlendirdiği çeşitli kılavuzlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu kılavuzlar içinde en çok kabul gören American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından da onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzu olan Adult Treatment Panel III (ATP III) kılavuzudur. Türk Kardiyoloji Derneği'nde (TKD) bu kılavuzlar ışığında ve ulusal çalışmalar güdümünde 2002 yılında, TKD 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzunu yayınlamıştır.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002' de yayınladığı 'Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu' nda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri aşağıda görülmektedir.³⁷

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH öyküsü bulunması)
3. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
4. Sigara içiyor olmak
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol (T-Kol) ≥ 200 mg/dl, LDL-K ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL- K değeri (<40 mg/dl)
7. Diabetes Mellitus (Diabetin bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

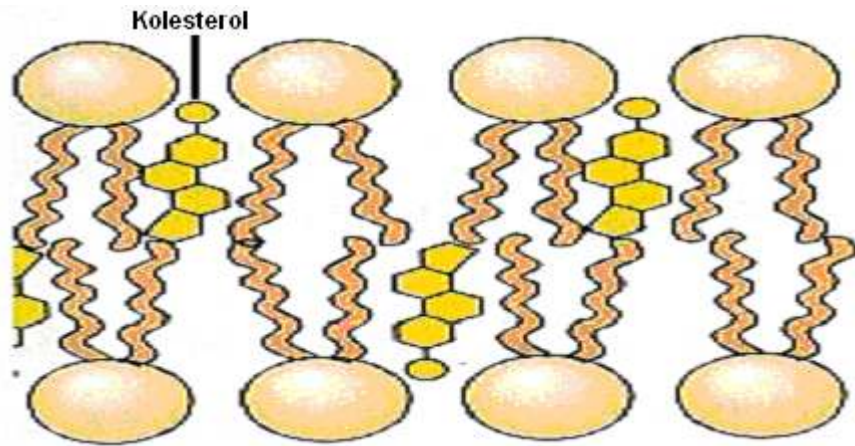
2.3.2.Lipid Risk Faktörleri

Kanda T-Kol ve LDL-K düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. Koroner arter hastalıklarının birçoğunda yalnız LDL-K yükselmesi değil, HDL-K

azalması, TRG artması ve postprandial lipemi yüksekliği dahil lipid risk faktörlerinin bir kümesi söz konusudur. Çalışmalar, total kolesterol, TRG ve LDL-K yüksekliğinin koroner ateroskleroz gelişmesinde belirgin rolleri olduğunu göstermektedir. Serum kolesterol seviyesi % 300 mg'ın üstünde bulunan kişilerde koroner aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesi tehlikesi, serum kolesterol seviyesi % 200 mg' ın altındaki kimselerden 4 defa daha fazladır.^{38,39}

2.3.2.1.Kolesterol

Kolesterol organizmada eritrositler dışında hemen hemen her hücrede sentezlenen, hücre zarlarının oluşumu ve stabilizasyonu ile seks hormonları, kortikosteroidler ve D vitamini gibi sterol türevlerinin sentezinde önemli rol oynayan bir moleküldür. Tüm vücutta yaygın olmasına karşın, özellikle merkezi sinir sisteminde (MSS) ve beynin myelin içeren yapılarında fazla miktarda bulunur.⁴⁰ Memelilerde hücre zarında kolesterol artışı, hücre zarına bağlı enzimlerin aktivitesini ve fagositoz, hücre büyümesi gibi hücre zarı işlevlerini etkiler. Lipid çift tabakanın daha yüksek oranlarda kolesterol içermesi dış yüzeyin daha az akışkan ve buna karşılık hidrofobik merkezin daha akışkan olmasına yol açar (Şekil 6).



Şekil 6: Kolesterolün hücre membranında duruş şekli

İnsan vücudunda ağırlığın % 0.32' si kolesteroldür. Lipoproteinlerin plazmadaki kontrolünün önemli bir faktörü olan kolesterol başlıca iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan birincisi diyetle alınan kolesterol (eksojen kolesterol), diğeri öncelikle karaciğerde ve ince bağırsaklarda üretilen kolesteroldür (endojen kolesterol). Karaciğer, adrenal korteks, deri, ince bağırsak, testis ve aort gibi dokularda kolesterol sentezi yapılabilir.⁴¹

Gıdalarla alınan kolesterol ya serbest halde ya da yağ asitleri ile esterleşmiş haldedir. Esterleşmiş kolesterol ince bağırsak lümeninde pankreatik kolesterol esterase enzimi tarafından hidroliz edilir, serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Serbest kolesterol ince bağırsak tarafından emilir. Kandaki kolesterol seviyesini, sadece diyet değil, aynı zamanda vücutta üretilen kolesterol de etkiler. Yiyeceklerle alınan kolesterol miktarı, vücutta sentezlenen miktarın % 20'si kadardır. Vücutta sentezlenen kolesterol ile gıdalarla alınan kolesterol arasında bir denge vardır. Bu denge organizma tarafından ayarlanır. Eğer gıda ile alınan kolesterol miktarı artarsa vücutta sentezlenen kolesterol miktarı azalır, denge korunur. Hasta kişilerde ise karaciğerin kontrol sistemi bozulmuştur.⁴²

Kolesterol organizmanın en önemli biyolojik moleküllerinden olup, birçok yapısal ve fonksiyonel görevleri vardır:

- ◆ Hücre membranlarının yapısında önemli yer tutar.
- ◆ Steroid yapılı hormonların ve D vitamininin ön maddesidir.
- ◆ Membranların erime noktasını azaltır, akışkanlığını artırır.
- ◆ Yıkım ürünü olan safra asitleri, yağların sindirimi için gereklidir.
- ◆ Kolesterol hem dışardan diyetle alınır, hem de organizmada de novo sentez edilir.
- ◆ Kanda lipoprotein partikülleri ile taşınır.
- ◆ Hücrelerde saklanım şekli kolesterol esterleri şeklindedir.
- ◆ Eritrosit ve trombosit gibi çekirdeği olmayan hücrelerin dışında bütün hücrelerde, özellikle karaciğer hücrelerinde fazlaca sentezlenir.

Kolesterol, esas itibarıyla düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TRG) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinde bulunur.⁴³

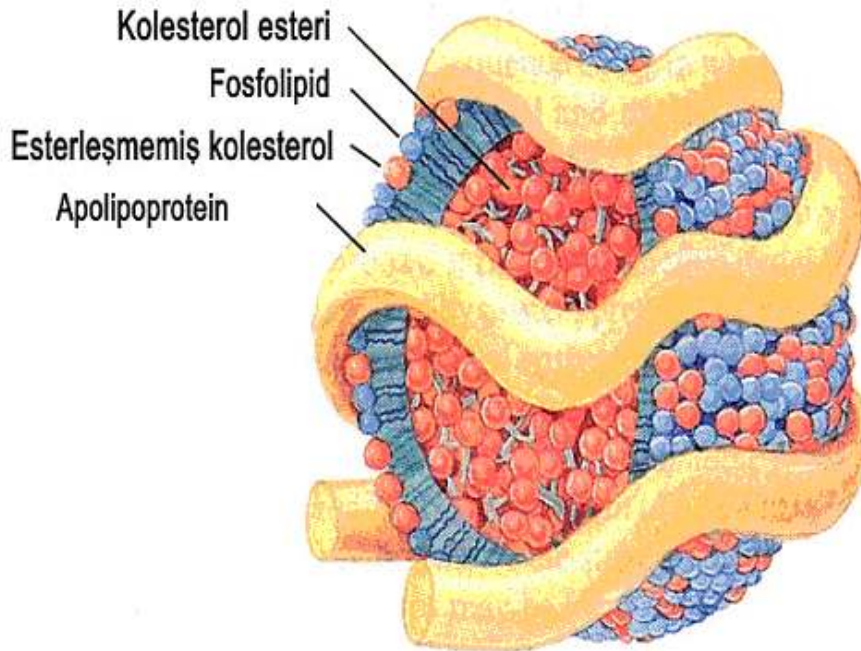
2.3.2.2. Lipoproteinler

Lipoproteinler, fosfolipidler, kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliseridlerin çeşitli kombinasyonları ile apolipoproteinler denen özgün taşıyıcı proteinlerin moleküler agregatlarıdır. Kolesterol ve diğer lipidlerin kanda taşınması, plazma lipoproteinleri vasıtasıyla olmaktadır.

Lipoprotein partikülleri şunlardır;

- Şilomikronlar
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)

Lipoprotein partikülleri küre şeklindedirler; merkezde trigliseridlerin ve kolesterol esterlerinin hidrofobik lifleri, dış yüzde ise proteinlerin, fosfolipidlerin ve kolesterolün hidrofilik kısımları yer alır (Şekil 7).

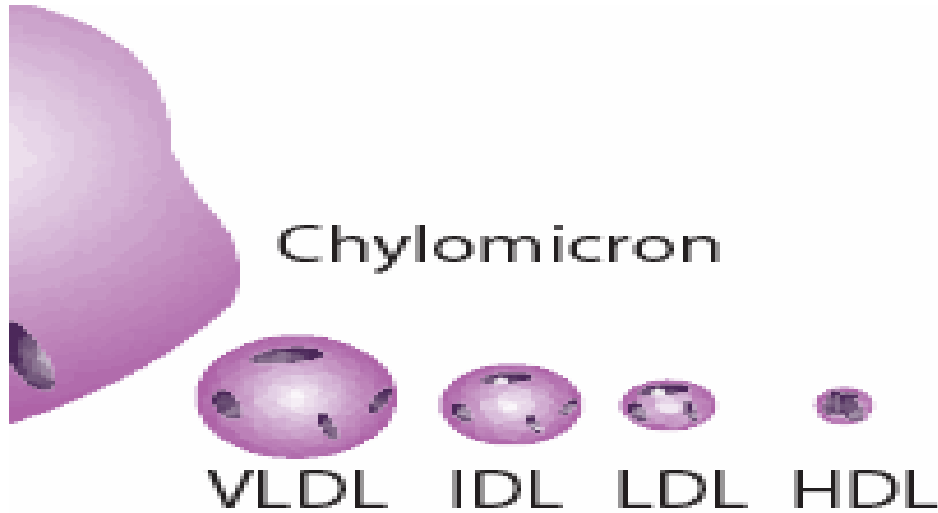


Şekil 7: Lipoproteinlerin genel yapısı

Lipoproteinler, elektroforez, ultrasentrifüj, ultrafiltrasyon ve elektron mikroskopik yöntemlerle birbirlerinden ayrılırlar. Ultrasentrifüjdeki yoğunluklarına göre lipoproteinler; şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL, HDL şeklinde alt gruplara ayrılırlar (Şekil 8). Lipoproteinler, elektroforezdeki ayrılmalarına göre şilomikronlar, β lipoprotein (LDL), pre β lipoprotein (VLDL), α lipoprotein (HDL) şeklinde alt gruplara ayrılırlar.⁴⁴

2.3.2.3. Şilomikronlar

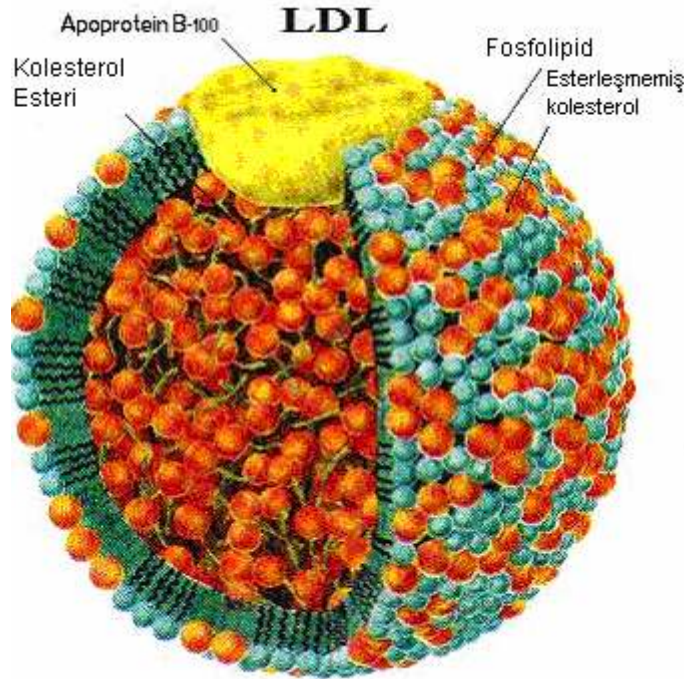
Şilomikronlar, lipoproteinlerin en büyüğü ve yoğunluğu en küçük olanlarıdır. Yüksek oranda trigliserid içerirler, ince bağırsak epitel hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda sentezlenirler; sonra lenfatik sisteme geçerler. Daha sonra juguler venden kan dolaşımına katılırlar. Şilomikronlar, diyetteki trigliseridlerin (ekzojen trigliseridler) ince bağırsaktan diğer dokulara taşınması ile ilişkilidirler. Şilomikronlar, aktive olan lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşürler.⁴⁴



Şekil 8: Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre sıralanması

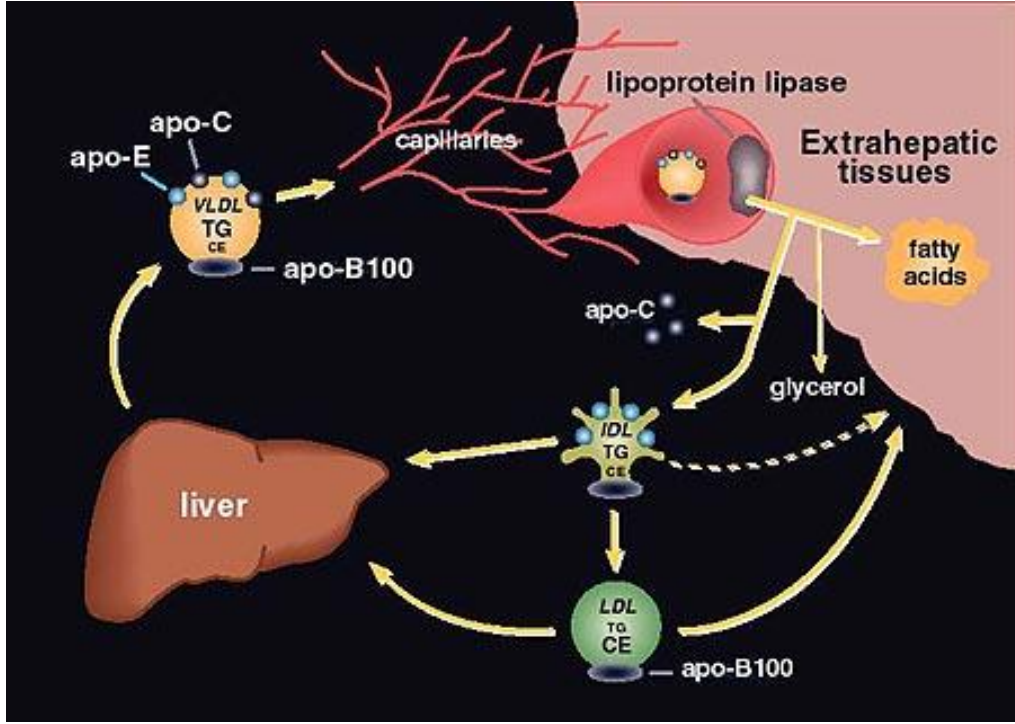
2.3.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70' ini içeren LDL, plazmada başlıca kolesterol taşıyan lipoproteindir. Yaklaşık olarak %80 lipid ve %20 oranında proteinden oluşmaktadır. LDL' nin çekirdek kısmında kolesterol esterleri ve trigliseridler bulunur. Bu çekirdeği fosfolipitler ve serbest kolesterol çevreler. Dış kısmında ise apo B- 100 bulunur. Yapısındaki esas lipid kolesterol esterleridir (Şekil 9).⁴⁵



Şekil 9: LDL partikülünün şematik görünümü

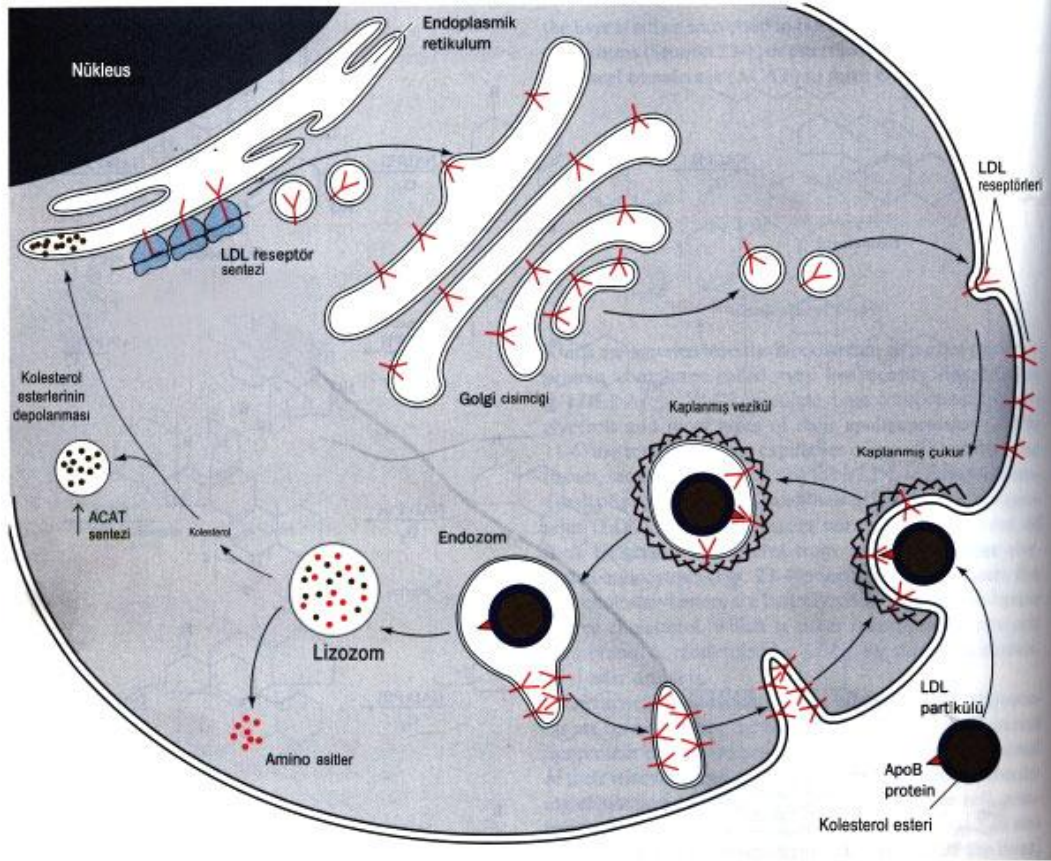
Hemen hemen tüm LDL' ler, VLDL' den lipoliz sonucu oluşur ve VLDL' nin yaklaşık olarak %50' si LDL' e çevrilir. Öncü molekülü olan VLDL' de bulunan çeşitli apoproteinlerden sadece birini (apo B- 100) içeren LDL' nin trigliserid oranı VLDL' den azdır.⁴⁶ ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL' ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) haline değiştirilirler (Şekil 10).



Şekil 10: VLDL'den IDL ve LDL oluşumu

Dolaşımdaki her bir LDL partikülü, kolesterol almaya gereksinen hücrelerde LDL reseptörleri denilen özgül yüzey reseptör proteinleri tarafından tanınan, apo B-100'ü taşır. LDL reseptörüne LDL' nin bağlanması, LDL ve onun reseptörünü endozom olarak hücre içine taşıyan endositozu başlatır. Bu endozom sonuçta, kolesterol ve yağ asidini sitozole saran ve kolesterol esterlerini hidrolizleyen enzimleri taşıyan lizozomla kaynaşır. LDL'nin apo B-100'ü de aminoasitlerine parçalanarak sitozole salınır, fakat LDL reseptörü yıkımdan kaçarak LDL alma işlevini sürdürmek üzere hücre yüzeyine döndürülür (Şekil 11).⁴⁷

LDL'ler hücre içine normal olması gereken miktarlarda LDL reseptörleri tarafından alındığında kolesterolün fazlası birikir. Ancak aterosklerozda makrofajlara giren LDL, reseptör aracılığı ile kontrollü girmedikleri için böyle bir feed-back etkisi yoktur ve sınırsız olan bu birikim hücreyi köpük görünümüne çevirir.⁴⁸



Şekil 11: LDL partiküllerinin hücre içine alınımı

LDL- kolesterolün (LDL-K) düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı olgularda ise total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. Çeşitli tipteki kanıtlar LDL-K' ün birincil aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL-K' ün düşürülmesinin koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre NCEP lipid düşürücü tedavide LDL-K' yı birincil hedef olarak belirlemiştir.⁴⁹

2.3.2.5. Küçük Yoğun LDL

LDL partikülleri, yoğunluk ve hacim bakımından 2 farklı fenotipe ayrılmıştır. A fenotipinde büyük, daha az yoğun partikül yapısı baskınken, B fenotipinde küçük, yoğun partikül yapısı daha baskındır. Küçük ve yoğun LDL partikülleri artmış trigliseridlerle birlikte olma eğilimindedir. Bu birlikteliğe 'aterojenik dislipidemi' denir.⁵⁰ Veriler küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL'den daha

aterojenik olduğunu öne sürmektedir. Yapılan başka bir çalışmada küçük yoğun LDL' ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir.⁵¹

2.3.2.6. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

En küçük ve en yoğun olan lipoproteindir. Yoğunluğu 1.06- 1.25 g/ml'dir. Çapı 6- 12 nm ve moleküler ağırlığı 70- 400 kDa arasındadır. Elektroforetik olarak alfa hareketliliğinde olup, yaklaşık olarak %50 lipid ve %50 oranında protein içerir. HDL' nin ana işlevi periferik dokulardan aldığı kolesterolü karaciğere taşımaktır. Lipoprotein partikülleri arasında iki yönlü alışverişi sağlayarak lipoprotein metabolizmasını düzenleyici rolde üstlenir. Aynı zamanda şilomikron ve VLDL metabolizmasında gerekli olan apo C ve apo E için bir depo görevi görür.⁵²

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL-K düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir.

Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerlidir. Ortalama 1 mg/dl HDL- K düşmesi KAH riskini % 2-3 artırmaktadır. KAH için düşük HDL- K (<40 mg/dl) seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek HDL- K (>60 mg/dl) seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (41). Araştırmacıların bir kısmı HDL' nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığını, bir kısmı da HDL'nin aşırı kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediğini ileri sürmektedir. Bu nedenle HDL- K "iyi kolesterol " olarak bilinir.⁵³

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KAH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KAH riskinin önceden kestirilmesinde plazma T-Kol / HDL-K oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5' in altında olması istenmekte ve T-Kol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşımaktadır.⁵⁴

Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda, düşük HDL kolesterol düzeyi koroner arter hastalığını öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir belirteç olmayabilir. Yani düşük HDL kolesterol düzeyi ve diğer lipid dışı risk faktörlerinin varlığı LDL kolesterolün aterosjenik etkisini artırır.⁵⁵

2.3.2.7. Trigliseridler (TRG)

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma trigliserid (TRG) düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını göstermiştir. Artmış TRG düzeyleri, serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Son yıllarda, hipertrigliseridemide kullanılan fibrik asit türevlerinin de KAH mortalite ve morbiditesini düşürmede etkin olduğuna dair veriler elde edilmiştir.⁵⁶

Açlıkta trigliseridlerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Gıdalarla alınan trigliseridlerin barsaktan karaciğere geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır. Şilomikron ve VLDL gibi trigliseritten zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemezler. O nedenle kendi başlarına aterosjenik değildirler. Oysaki bunların kalıntıları, aterosklerotik damar hastalığında önemli rol üstlenirler.⁵⁷ Trigliseridler normalde damar duvarında birikemez; ancak TRG düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterosjenik olan ve trigliserid içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip aterom plağı gelişiminde rol oynarlar. PROCAM çalışmasında (Prospective Cardiovascular Munster Study) TRG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TRG düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır.

Açlık trigliserid yüksekliğinin KAH ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar açlık trigliserid düzeyi kadar tokluk trigliserid düzeyinin de önemli olduğunu ve KAH açısından risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada açlık trigliserid düzeyleri normal iken tokluk trigliserid düzeyindeki aşırı yükselmenin anlamlı olduğu görülmüştür.⁵⁸

2.3.3. Lipid Dışı Risk Faktörleri

2.3.3.1. Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ve sonuçları orta yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. Ateroskleroz oluşumu, olasılıkla hormonal etkileşimler sonucunda, erkeklerde daha sık görülür ve daha genç yaşta bulgu vermektedir. Koroner ateroskleroza bağlı morbiditenin erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Koroner olaylara bağlı bulguların başlaması erkeklerde kadınlara göre 10 sene daha önce olmaktadır. Menapozdan sonra kadınlarda koroner ateroskleroz hızla artarak, KAH sıklığı erkek ve kadınlarda eşit duruma gelmektedir.⁵²

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır.¹⁴

2.3.3.2. Ailede KAH Öyküsü

Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün olmasının KAH için kuvvetli bir bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce ve birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce kalp krizi olması aile öyküsünün pozitif olduğunu gösterir.

2.3.3.3. Sigara İçiciliği

Sigara, hem kısa dönem hem de uzun dönem zararlı etkileri olan, ancak önlenabilir olması nedeniyle önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda sigara içiciliğinin, KAH riskini 2-3 kat artırdığı ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek KAH risk artışına neden olduğu söylenmektedir. Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir.¹⁴

Sigara KAH gelişiminde major risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, günde 20 veya daha fazla sigara tüketenlerde KAH'

nın 2-3 kat daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Üstelik bu etkinin doza bağımlı olduğu, günde 1-4 adet gibi az sayıda sigara içiminin bile KAH riskini artırdığı söylenmektedir. Sigara kullanımının aterosklerotik damar hastalığı riskini yükseltmesine yol açan mekanizmalar henüz tam anlaşılamamış olmasına rağmen ateroskleroza ilerlettiği ve trombotik olayları da artırdığı bilinmektedir. Sigara endotel işlevlerini de etkileyerek prostasiklin salınımını inhibe etmesi yanında nitrik oksidin endotel hücrelerinden salıverilmesini de bozar. Ayrıca sigara kullanılması koroner arterlerin genişlemesini bozar.⁵⁹ Sigaranın IL-6 düzeyini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca sigaranın, çeşitli kimyasal ve oksidatif uyarılarla da inflamasyona neden olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bu yolla gösterdiğine dair kanıtlar vardır. Sigara içenlerde, sigara sayısı arttıkça inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeyi de artar.^{60,61} Sigaranın olası zararlı etkilerinden biri de otonom sinir sistemi üzerinedir. Sigaranın nörokardiyovasküler sistem etkilerinin çoğunun nikotine bağlı olduğu düşünülmektedir. Nikotin katekolamin düzeyini artırarak, damar tonusunu ve arter spazmını artırır.⁶²

2.3.3.4. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diyastolik kan basıncının koroner riski artırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda hipertansiyonun mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha da belirgindir.⁶³

KAH ve inme mortalitesi, 115 mmHg sistolik ve 75 mmHg diyastolik kan basıncından yukarıya doğru, ilerleyici ve doğrusal bir artış göstermektedir. Ayrıca, Framingham Kalp Çalışması'ndan zaman içinde elde edilen veriler, 130-139 / 85-89 mmHg aralığındaki kan basıncı değerlerinin, kan basıncı düzeyleri 120 / 80mmHg'nın altındakilere göre, KAH görece riskinde iki katın üzerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁶⁴ Yine yapılan bir değerlendirmeye göre diastolik kan basıncında her 7 mmHg'lık artış için KAH riskinde %27 oranında bir artış söz konusudur. Hipertansiyon sıklıkla insülin direnci ve obezite ile birliktelik gösterdiğinden tüm bu faktörlerin bir arada olması durumunda mevcut riskin artışı söz konusu olacaktır.²⁷

Hipertansif hastada tedavinin birinci hedefi, kardiyovasküler morbidite ve mortalite toplam riskini maksimum düzeyde azaltabilmektir. Bunun için sigara,

dislipidemi veya diyabette dahil olmak üzere, geri döndürülebilir bütün risk faktörlerinin belirlenmesi ve tek başına yüksek kan basıncının yanında, öteki klinik durumların da uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir. İlaç tedavisi için uygun durumdaki bütün hipertansif hastalarda kan basıncı düzeyi mümkünse 140/90 mmHg'nin altına indirilmeli, yan etkiler olmadığında kan basıncı olabildiğince daha fazla düşürülmelidir. Diyabetik hastalarda antihipertansif tedavi daha yoğun olmalıdır ve 130/80 mmHg hedefi ileri sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalık bulunan kişilerde mümkünse, aynı hedef uygun olacaktır.⁶⁵

2.3.3.5. Obezite ve Metabolik Sendrom (MS)

Gelişmiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkelerde obezite insidansı sürekli olarak artmaktadır ve bu durum özellikle çocukluk çağına ürkütücü boyutlara ulaşmıştır. İstatistikler her beş Amerikalıdan birinin obez olduğunu göstermektedir. Sigorta şirketlerinin verileri, obez kişilerin aynı yaş dilimindeki obez olmayan kişilerden çok daha fazla bir şekilde sağlık sorunlarıyla karşılaştıklarını ve tedaviye ihtiyaç duyduklarını ortaya koymaktadır. Obezitenin tüm dünyada tip 2 diyabet prevalansının artmasının en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. Günümüzdeki yaygın görüşe göre obezite, insülin direncine neden olmakta, buda daha sonra tip 2 diyabet, dislipidemi ve bunlarla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açmaktadır.⁶⁶

Obezitenin basit ve görsel tanımı bir kişide aşırı vücut yağı birikimi olmasıdır. Ancak literatürde obezitenin en önemli belirtisi Beden Kütle İndeksidir (BKİ). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' ne göre Beden Kütle İndeksi (BKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya bel/ kalça oranı erkekte $> 0,9$, kadında $> 0,85$ olan bireyler obez kabul edilmelidir. BKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine oranıdır. Geçtiğimiz on yıl boyunca literatürde, obezite ile kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış mortalite arasındaki korelasyonu işaret eden hem epidemiyolojik hem de kesitsel çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Vücut ağırlığındaki en ufak bir değişikliğin bile hem erkekler hem de kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini 4 kat arttırdığı düşünülmektedir. Obezite riski düşünüldüğünde adipoz dokunun dağılımı önem kazanmaktadır. Kardiyovasküler ve metabolik risk, gövdesel obezite ile yakından

ilişkilidir. Literatür, birçok durumda bel çevresi anlamına gelen ve abdominal subkutan yağı da içeren visseral yağın önemini ortaya koyan kaynaklarla doludur. Birçok araştırmacı gövdesel subkutan adipoz dokunun insülin direncinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir.⁶⁶

Metabolik Sendrom (MS), yaşam koşullarındaki değişimin sonucu olarak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı gittikçe artan ve koroner arter hastalığı gelişiminde önemli etkisi olan bir sorundur. Metabolik Sendrom, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizması gibi bir grup aterosklerotik risk faktörünü kapsayan klinik bir durumu tanımlamaktadır.⁶⁷

Metabolik Sendromun (MS) temel unsurlarından olan obezite günümüzde birçok gelişmiş toplumda epidemi olarak kabul edilmektedir. Metabolik Sendromun diğer komponentleri olan hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon da obezitenin en önemli sonuçlarıdır. Diabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimindeki artış, obezite insidansının yükselmesine bağlanmaktadır. Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik risklerini belirlemede BKİ' nin, bel çevresine göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, aksi yönde fikir bildiren çalışmalar da mevcuttur.⁶⁸

Türkiye'de Metabolik Sendrom (MS) ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın başladığı 1990 yılında MS oranı %24,4 iken, 2000 yılında bu oran % 36,2' ye yükselmiştir. Bununla birlikte erkeklerde en sık 40-49 yaş aralığında görülen ve bu noktada bir plato yapan MS oranı, kadınlarda 30-39 yaşlarından itibaren giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşmaktadır.⁶⁹ Yine Türkiye'de MS ve bileşenlerinin yaygınlığının belirlenmesi amacıyla planlanan Türkiye MS Araştırması'nda (METSAR) MS sıklığı % 33,9 bulunmuştur.⁷⁰

Metabolik Sendromun bileşenleri ile ilgili yapılan yeni çalışmalar ışığında hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim, subklinik inflamatuvar süreç ve adipoz dokunun inflamatuvar sürece katkısı gündeme gelmektedir. Bu durumun biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, son dönemde artan sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Bunlardan özellikle yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP) olmak üzere, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1 (PAI-1), Fibrinojen, İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör

alfa (TNF- α), Açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF), apo A1, apo B, Resistin, Leptin, Adiponektin, Adducin α gibi.⁷¹

2.3.3.6. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

Diabetes Mellitus (DM) hastalığının gerek insüline bağımlı (Tip 1) gerekse insülininden bağımsız (tip 2) tiplerinde KAH, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık riski belirgin biçimde artar. İnsülin direnci ve diabet esas kardiyovasküler risk faktörlerindendir. İnsülin direnci tek başına diabet olmadanda ateroskleroza hızlandırmakta olup, yapılan çalışmalar insülin direncinin aterotromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.⁷²

Metabolik Sendromda glukoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, Tip II DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glukoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve insülin direnci ekseninde gelişmektedir. İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalır. Bu sırada çoğu kez DM tanısı konulamaz. Hasta genellikle bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı evresindedir, aşikâr hiperglisemi metabolik sendromun daha ileri safhalarında ortaya çıkmaktadır.⁷³

2.3.4. Yeni Risk Faktörleri

2.3.4.1. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) plazmada büyük miktarlarda bulunduğu zaman koroner arter hastalığı riskini artırdığı düşünülen bir partiküldür. LDL partikülüyle yapısal olarak hemen hemen aynıdır. Ayırt edici bir özelliği apolipoprotein (a) (apo (a)) adında ilave bir apolipoprotein molekülünün lipoprotein (a)'nın yapısında bulunmasıdır.⁷⁴

Apo (a) başlıca karaciğer tarafından yapılan, ağırlığının % 30'u karbohidrat olan, 300 ile 800 kDa arasında değişen büyüklükte bir polipeptit zinciri içeren bir glikoproteindir. Ayrıca LDL ile apo (a) hücre dışında, olasılıkla da hepatosit yüzeyinde birleşirler. Lipid içeriğine ve apo (a)'nın izoform tipine göre LDL ve HDL arasında bir

yoğunluğa sahip olan Lp (a) elektroforezde, VLDL gibi prebeta mobilitesi gösterir. Taşıdığı lipid esas olarak kolesteroldür.^{75,76}

2.3.4.2. Sialik asit

Sialik asit (N- asetilneuraminik asit) tüm glikoprotein ve glikolipidlerin bir komponenti olup, özellikle membrandaki glikoproteinlerde terminal olarak bulunur. Kanserde, diyabette ve böbrek hastalıklarında sialik asit metabolizmasında bir değişimin olduğu bildirilmektedir. Koroner arter hastalığında ve myokard infarktüsünde serum sialik asit düzeylerinde bir artış olduğu ve artmış sialik asit derişiminin kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir habercisi olduğu ileri sürülmüştür. Biyolojik sistemlerde bir glikoproteinden sialik asit kalıntılarının uzaklaştırılması onun antijenik ekspresyonunu, reseptörler tarafından tanınmasını, fonksiyonunu ve yarılanma ömrünü etkileyebilir. LDL' nin sialik asidini kaybetmesi onun reseptör aracılıklı alımında artışla sonuçlanır. Desialillenmiş LDL' nin aterojenik özellik kazandığı ve agregasyona eğilimli olduğu bildirilmektedir.⁷⁷

2.3.4.3. Homosistein

Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bir diğeri ise homosistein yüksekliğidir. Homosistein kükürt içeren bir aminoasittir. Metionin metabolizmasında bir ara ürün olarak meydana gelir ve plazmada % 75–85 oranında proteine bağlı, % 15–25 oranında da serbest olarak bulunur.

Homosisteinde hafif bir yükselme toplumda sık olarak (% 5–6) görülebilmektedir. Orta derece ve üzeri yükselmeler aterosklerotik vasküler hastalıklar ve tekrarlayan venöz tromboemboliler açısından bağımsız risk faktörü olarak sayılmaktadır.⁷⁸ Artmış plazma homosistein düzeylerinin KAH için bir risk faktörü olabileceğini güvenilir kanıtlar vurgulamaktadır. Homosistein düzeyinde 5 µmol/L' lik bir artış total kolesterol düzeyinde 20 mg/dl' lik artışa denk düzeyde KAH riskini artırır.⁷⁹

2.3.4.4. Fibrinojen

Hipertansiyon, dislipidemiler, Diabetes Mellitus, obezite, sigara kullanımı ve genetik yatkınlık ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleridir. Bununla birlikte bir akut faz reaktanı olan ve koagulasyonda direk olarak yer alan fibrinojen yeni risk faktörleri arasında yer almaktadır.^{80,81} Çoğu orta yaşlı, sağlıklı erkekleri içeren birçok epidemiyolojik çalışma plazma fibrinojen düzeyi ile başlangıçtaki ve takip eden dönemdeki kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğunu göstermiştir.^{81,82}

2.4. Leptin

2.4.1. Tanım

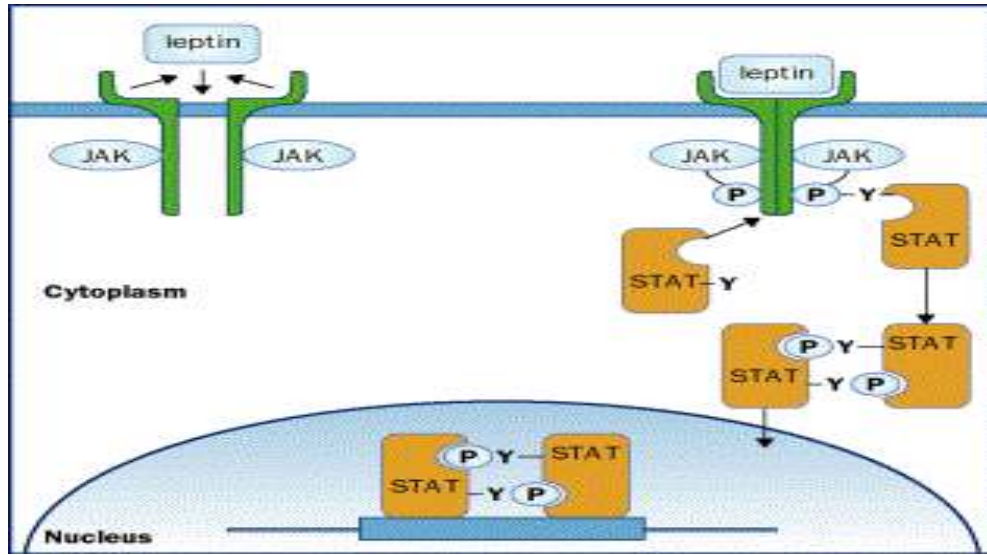
Leptin, ob geninin ürünü olan bir adipozit doku hormonu olup, ilk kez Rockefeller Üniversitesi'nde Friedman tarafından 1994 yılında yağ dokusundan klonlanmıştır. Aynı yıl Zang, farelerde obezite genini (ob) ve onun insan homologunun yapısını tanımlamıştır.⁸³

Obezite gen ürünü olan leptinin keşfi şişmanlık ve enerji dengesinin anlaşılmasında önemli bir gelişmedir. Yağ eriten hormon olarak da isimlendirilen leptin, Yunancada ince anlamına gelen “ leptos ” kökünden türetilmiştir. Bu hormon esas olarak yağ dokusundan salgılanır, beyne enerji depolarının durumu hakkında bilgi verir, hipotalamik merkezleri enerji alımının ve kullanımının regülasyonu için aktive eder. Bununla birlikte birçok nöroendokrin mekanizmayı etkiler ve hipotalamik pituitar aksı düzenler.⁸⁴ Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diüurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner.⁸⁵

Yirmidört saatlik ortalama leptin derişimindeki değışmeler 24 saatlik ortalama serbest yağ asidi ve glukoz derişim değışikliklerine bağlıdır.⁸⁶ Leptin dolaşımda %50 proteine bağlı, %50 serbest formda bulunur.^{87,88} Yapısal olarak uzun zincirli helikal sitokin yapısındadır. İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-12 (IL-12), Growth Hormon (GH) ile benzer yapıdadır. Class I sitokin reseptör ailesi, leptin reseptörü (Ob-R) ile benzerlik

gösterir. Yapılan son çalışmalarda Ob-R' nin bu ailenin bir üyesi olduğu gösterilmiştir.⁸⁹

Leptinin önemli etkileri söz konusudur. Örneğin; gıda alımında, endokrin ve metabolik sistemde önemli etkilere sahiptir ve organizma için enerji dengesinin düzenlenmesinde son derece önemli bir moleküldür. Bunun yanı sıra sitokin sentezinde, monosit-makrofaj aktivasyonunda, yara iyileşmesinde, angiogenezisde, hematopoezde, üreme sisteminde, hipotalamo-hipofizer aksın işlevinde önemli görevleri vardır.⁹⁰ Leptin kilo alımıyla artmasına, kilo kaybıyla azalmasına karşın, bir antiobezite hormonu değildir. Leptin reseptörleri hipotalamus, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, testis, yağ dokusu gibi değişik dokularda değişik oranlarda bulunmaktadır.⁹¹ Leptin JAK ve STAT-3 proteinleri aracılığı ile hücre içi etki yapmaktadır (Şekil12).



Şekil 12: Leptin reseptörünün yapısı

Leptine olan ilgi, özellikle kilo alımının kontrolü dışındaki etkileri saptanınca daha da artmıştır. Leptin enerji regülasyonunun yanında endokrin sistem ve immün sistem üzerinde de oldukça önemli regulatuar görevler yapmaktadır. Leptin düzeyi doğrudan vücuttaki yağ dokusu düzeyi ile ilişkilidir.⁹² İnsan plasentası leptini sentezleyip fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya salgılar.⁹³ Leptin aynı zamanda matür ovaryan folikülde üretilir ve oosite doğru yönelir.⁹⁴

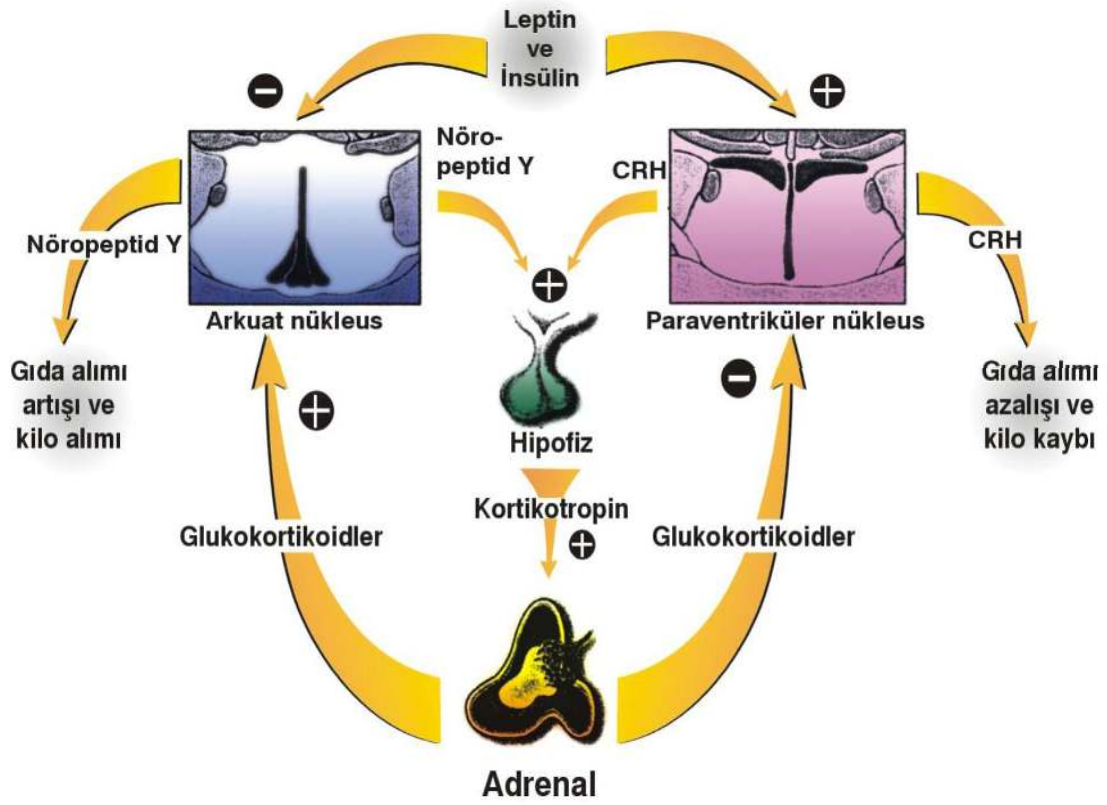
Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarmaktadır ancak bu uyarı doza bağımlıdır.⁹⁵ Leptin artışı ile aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA- DR ve CD25' in hücre yüzeyinde ekspresyonları artmaktadır.^{96,97} Genetik olarak leptinden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda hücrel immün yanıtların bozuk olduğu ve buna bağlı olarak da gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma görüldüğü saptanmıştır.⁹⁸ Leptinin ayrıca CD4 +T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁹⁹

2.4.2. Etki Mekanizması

Leptinin fizyolojik fonksiyonları, leptin kaybı olan ob/ob farede çok geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bu hayvanlarda eksojen leptin tedavisi vücut sıcaklığını, fiziksel aktiviteyi ve enerji kaybını artırırken, hiperfajilerini azaltır ve kilo kaybına neden olur. Leptin tedavisi ayrıca ob/ob farelerde pubertenin başlangıcını iletir. İnsan fizyolojisinde leptinin rolü gittikçe daha fazla açıklık kazanmaktadır. İnsanlarda yiyecek alımı ve obesitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik- pituitör işlevlerin düzenlenmesinde ve insülin direncinde önemli roller oynamaktadır.^{100,101,102}

Leptin kan yoluyla hipotalamusu etkileyerek vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltırken, enerji harcanmasını artırır.¹⁰³ Leptin hipotalamusta Ob-Ra reseptörüne etki ederek Nöropeptid Y (NPY) üretimini azaltır. Diyabetik, db/db farelerde hipotalamik leptin reseptör defekti olduğu için kan leptin düzeyi yüksektir. Leptin özel bir aktif transport sistemiyle kan beyin bariyerini aşar. Obez insanda beyin omurilik sıvısında leptin düzeyi dolaşımdaki yüksek olan miktarına göre daha az yüksektir. Bu durum obezlerde transport sisteminde bir eksikliğin olabileceğini düşündürmektedir.

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer.¹⁰⁴ Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y' nin (NPY), arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (Şekil 13).



Şekil 13: Leptin ve insülinin nöropeptid Y ve kortikotropin salgılatıcı hormon ile hipotalamo hipofizer - adrenal aksı uyarması

2.4.3. Obezitede Leptine Direnç

Genetik olarak leptin eksikliği bulunan ve şişman olan (ob/ob) farelere leptin verildiğinde fizik aktivitelerinin arttığı, yiyecek alımları azalarak kilo yitirdikleri, glukoz intoleransının kaybolduğu ve diyabetlerinin düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmalar, yağ dokusunda sentezlenerek dolaşıma verilen leptinin beyindeki doyumluk merkezini etkilediğini, vücut yağ dokusu kitlesini ve vücut ağırlığını düzenlediğini düşündürmüştür. Ancak bazı şişman insanlarda, şişman olan ob/ob farelerin tersine leptin düzeylerinin yüksek olarak saptanması şişmanlarda leptinin etkisinin yetersiz olduğunu ya da bir direncin var olabileceğini akla getirmiştir. Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz derişimlerinin azalması, oysa db/db farelere (şişman ve diyabetik olan) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Böylece şişman insanlarda yağ dokusu

kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak, doyumluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır. Nitekim genetik olarak şişman ve diyabetik olan db/db farelerde leptin reseptöründe mutasyon olduğu ve bu farelerin leptin tedavisine yanıt vermedikleri saptanmıştır.^{100, 105, 106}

Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin derişiminin artışı ile birliktedir. Kızlar erkek çocuklardan daha fazla vücut yağ yüzdesine sahiptir. Leptin mRNA üretimi vücut yağ yüzdesi ile direkt olarak ilişkilidir. Uzun süre açlık leptin düzeyini önemli ölçüde azaltır ama aşırı beslenme bu düzeyi çok fazla artırır. Diyet kompozisyonu; özellikle makro veya mikronutrient alımı (çinko gibi) ve hormonal faktörler leptin düzeyini düzenler.¹⁰⁷

2.4.4. Dolaşımda Leptin Düzeyini Etkileyen Etmenler

Leptin seviyesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan obezite, aşırı beslenme, bozulmuş böbrek fonksiyonları, insülin, glukoz, glukokortikoidler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), östrojen, endotoksin, interlekin-1 (IL-1) ve alkol serum leptin seviyesini artırır. Androjenler, açlık, beta adrenerjik reseptör agonistleri, büyüme hormonu, soğuğa maruz kalma, egzersiz, somatostatin, c-AMP, sigara ve serbest yağ asitleri ise serum leptin düzeyini azaltır.¹⁰⁸

2.4.4.1. Total Vücut Yağ Kitlesi

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Hücrede ob geni ekspresyonu miktarı ile kişinin lipid içeriği ve yağ dokusu miktarı arasında ilişki vardır.¹⁰⁹ Total vücut yağının göstergesi olan leptin beslenmeyi ve enerji tüketimini düzenlemek için bir feed-back sistemi yolu ile etki eder. Yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında (açlıkta olduğu gibi) lipolizin indüklenmesine bağlı olarak plazma leptini azalır. Bu da besin alımını uyarır. Bunun tersi olarak yağ dokusu hücrelerindeki lipid seviyesi arttığında, örneğin aşırı beslenme sonucunda plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı azalır.¹¹⁰ Considine ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada % 10 oranında kilo kaybının, leptin seviyesinde % 53

azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak % 70' ine ulaştığı bulunmuştur. Kilo kaybı leptin düzeyinde azalmaya, kilo alımı ise artışa yol açar. Mantzoros ve arkadaşlarının anoreksia nervozalı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, plazma ve BOS leptin düzeyleri çok düşük olarak tespit edilirken, tedavi sonrası vücut ağırlığı henüz yeterli seviyeye gelmeden de plazma ve BOS leptin düzeylerinin yükselip normale geldiği bildirilmiştir.¹¹¹

Yağ hücresinden leptinin salgılanması beta-3 adrenerjik reseptör aracılığıyla olur. Beta-3 adrenerjik reseptör stimulanı Ro 16-8714 maddesi uygulanması, yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunu artırır. Obezlerde normale göre yaklaşık iki misli daha fazla leptin düzeyi vardır ve kan leptin miktarı vücut yağ kitlesiyle korelasyon gösterir. 24 saatlik açlık leptin düzeyini % 30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini % 50 artırır.¹¹²

2.4.4.2. Hormonlar ve Leptin

İnsülin: Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan hormon insülinidir. İnsülin ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemi durumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonuna pozitif etkisi gözlenmiş olsa da insanlarda durum aynı değildir. Yapılan birçok çalışmada ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa süreli (5 saatten kısa) hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir.^{113,114} Zayıf farelere insülin verilmesi leptin düzeyini akut olarak yükseltirken, obez Zucker (fa/fa) farelerde böyle bir yükselme görülmemektedir. Genetik obez Zucker (fa/fa) farelerde leptin geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptin direnci sonucunda ob gen transkripsiyonunda ve dolayısıyla serum leptin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Fa/fa farelerde hiperinsülinemi nedeni ile maksimum insülin uyarısı olduğu için dışardan insülin verilmesinin leptin sekresyonunda bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir.¹¹³

Glukokortikoidler: İnsülin hormonu gibi enerji dengesinin düzenlenmesinde iki yönlü etki yapar. Periferik dokularda katabolik etkilerinin tersine, santral sinir sisteminde besin alımını artırmaktadır.¹¹⁵ İn vitro olarak glukokortikoidlerin, leptin üretimini artırdıkları gözlenmiştir. Tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- α), İnterlökin-1 (IL- 1) ve İnterlökin- 6 (IL-6) gibi sitokinlerin leptin mRNA' sını ve dolaşımdaki leptin düzeylerini arttırdıkları gözlenmiştir.¹⁰⁷

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon/inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL- 1 ve IL- 6' nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir.¹¹⁶

Cinsiyet hormonları: Leptin derişimi cinsiyetler arası farklılık gösterir, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Tam olarak bilinmese de, bu durumun erken çocukluk döneminden itibaren böyle olduğu düşünülmektedir. Bu durumun kadın ve erkek yağ dokusunun farklı yapısı ve kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir diğer neden ise, androjenlerin leptin salınımını azaltmasıdır. Kadınlarda da menstrüel döngünün luteal fazında leptin düzeyinin yükselmesi ve postmenepozal dönemde azalması, leptin sekresyonunda cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Östrojenlerin leptin yapımını artırdığını bulan çalışmaların yanı sıra, etkisiz olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır.¹¹⁷

Bir çalışmada leptinin plazma seviyesi ortalama olarak erkeklerde (n=51) 4,6 ng/ml, kadınlarda (n=46) ise 11,9 ng/ml olarak saptanmıştır.¹¹⁸ Ayrıca başka bir çalışma olan San Antonio Kalp Çalışmasında premenopozal ve post menopozal kadınlarda östrojen seviyesinin değişmesine rağmen leptin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır.¹¹⁹

2.4.5. Leptin ve Koroner Arter Hastalığı

Obezite etyolojisinde önemli yeri olan leptinin direkt veya indirekt olarak koroner arter hastalığına etkisi kesin olarak belirlenmemiştir. Şişmanlık günümüzde hipertansiyon ve ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak dikkat çekmektedir. Ancak şişmanlık zemininde gelişen aterosklerotik sürecin mekanizması ve şişmanlık ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bugün için şişmanlık zemininde ortaya çıkan hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde leptin molekülünün etkileri üzerinde durulmaktadır.¹²⁰

Leptinin proaterojenik rolüne ilişkin en güçlü kanıtlardan birisi orta derecede hiperkolesterolemisi olan 1160 erkekte iskemik kalp hastalıklarından primer korunmada atorvastatinin etkinliğini araştırmak üzere düzenlenmiş olan West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışmada, 5 yıllık izlemde artmış plazma leptin düzeylerinin akut kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir.¹²¹ Yapılan bir çalışmada ise leptin ile KAH ve lipid parametreleri ile ilişki bulunamamıştır.¹²²

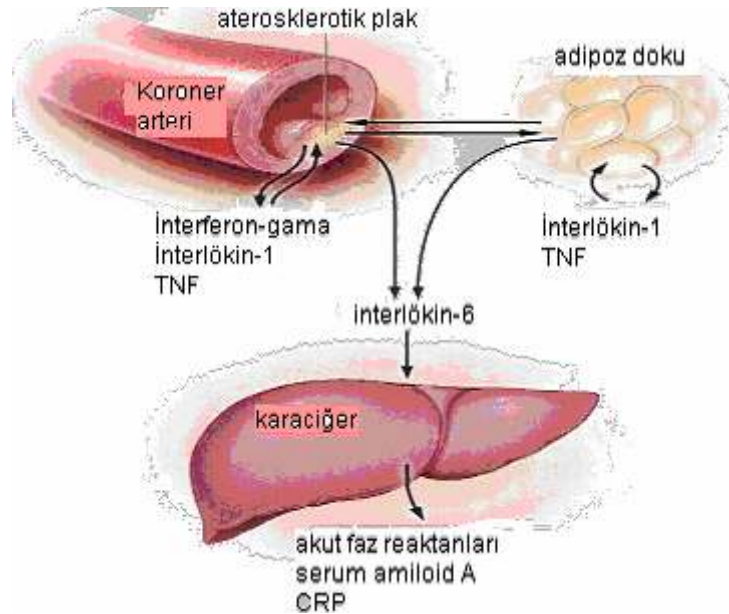
2.5. hs-CRP ve Kardiyovasküler Hastalıklar

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir. İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda Streptococcus pneumonia'nın C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir.¹²³

Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyonun neden olduğu (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerini saptamak için uygundur. Oysa aterosklerozun subklinik inflamasyonunda aterom plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlılıklı testlere gerek vardır. Bugün pek çok laboratuarda yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) nefelometri ya da immünoturbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir. Bu testler 0,1-0,2 mg/L kadar düşük düzeyleri gösterebilmektedir.¹²⁴

Bugüne dek yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olduğu yönünde çeşitli veriler birikmiştir. Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu, Total Kolesterol ve HDL Kolesterol düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.¹²⁵

CRP akut infeksiyon ve inflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektir. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki inflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonu göstermesi yanında, doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır.^{27,31} CRP'nin başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve tercihen hastalıklı damardakilerden üretildiğini göstermiştir (Şekil 14). Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı bulunmuştur.¹²⁶



Şekil 14: CRP oluşumunda etkenler

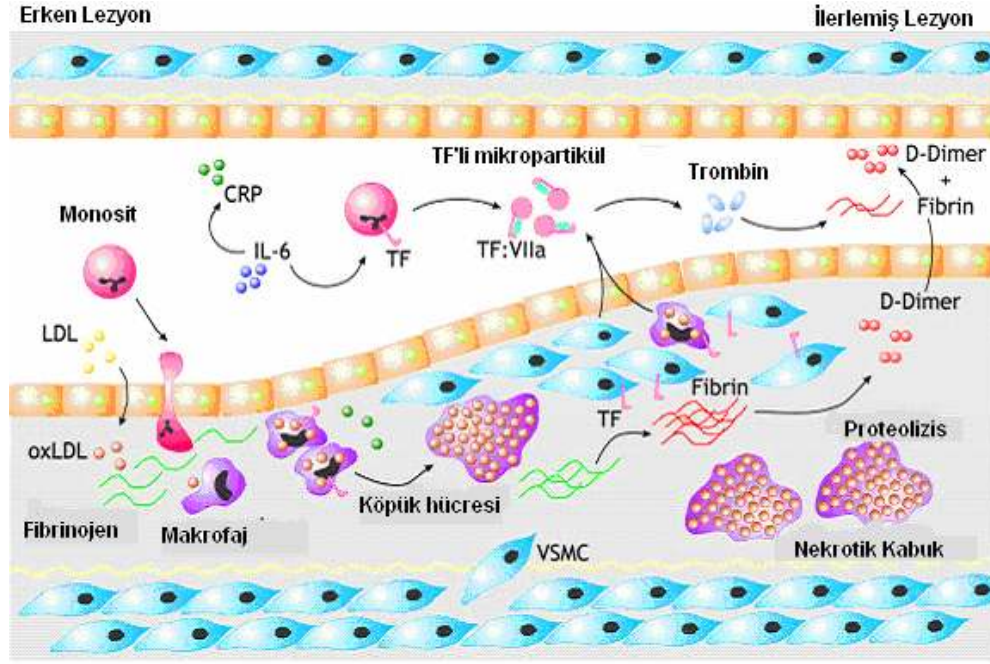
2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi

olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır.¹²⁷ CRP'nin kardiyovasküler olayı göstermede LDL Kolesterolle nazaran daha güçlü bir risk göstergesi olduğu açıklanmıştır.¹²⁸ İnflamasyon belirteçleri, ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (MI) de dahil olmak üzere akut koroner sendromlarda kardiyovasküler olayları öngörmeye çok yaygın olarak kullanılmaktadır.¹²⁹

hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.¹³⁰ Amerikan Kalp Cemiyetinin önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde;

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
< 1 mg/ L	Düşük risk
1-3 mg/ L	Orta risk
> 3 mg/ L	Yüksek risk

Son yıllarda kardiyovasküler tıpta en önemli araştırma konularından biri vasküler inflamasyon olmuştur. Deneysel modellerde vasküler inflamasyonun, aterosklerozun oluşumundan gelişimine ve komplike hal almasına kadar geçen sürecin her aşamasında var olduğuna dair önemli bulguların elde edilmesi, aterosklerotik hastalıklarda vasküler inflamasyonu konu alan klinik çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (Şekil 15).¹³¹



Şekil 15: Aterosklerotik lezyonun erken oluşum evrelerinde sitokinler ve CRP

Metabolik Sendrom, ateroskleroz, diyabet ve insülin direnci gelişiminde, düşük dereceli inflamasyonun rolüne yönelik birkaç hipotez öne sürülmüştür.¹³²

1. IL-6, insülinin sinyal iletimini etkileyerek insülin reseptörüne bağlanmasını engellemektedir.

2. IL-6, Kortikosteroid bağlayıcı globulin düzeyini azaltır. Böylece dolaşımdaki serbest kortizol seviyesi artar, insülin direnci ve metabolik sendromun diğer komponentleri oluşur.

3. IL-6, Lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) derişimini artırır. Bunun sonucu olarak dislipidemi ve insülin direnci meydana gelir.

4. Adipoz dokudan IL-6 uyarısı ile TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF- α insülin aracılı glukoz kullanımını azaltır ve endotelial disfonksiyona yol açar.

5. Proinflamatuvar sitokinler muhtemelen CRP' in yaptığı gibi, direkt olarak ateroskleroza başlatırlar.

6. CRP, aterosklerotik plak zemininde kompleman aktivasyonu ile mevcut inflamasyonu artırmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araçlar ve Gereçler

3.1.1. Araçlar

1. Santrifüj.....NF 1200
2. VorteksNüve NM 110
3. Yatay çalkalayıcı.....Stuart linear shaker
4. Otomatik pipet.....Gilson 220 (100,1000 µL)
5. Biyokimya otoanalizörü.....Roche/Hitachi Modüler
6. Nefelometre.....SEAC Delta
7. Eliza otoanalizörüTriturus fotometrik, Grifols

3.1.2. Kitler

- 1.Total Kolesterol.....Roche/Hitachi Modüler Reagent Cat no: 114911458
- 2.LDL KolesterolRoche/Hitachi Modüler Reagent Cat no: 03038866
- 3.HDL Kolesterol.....Roche/Hitachi Modüler Reagent Cat no: 04713257
- 4.VLDL KolesterolRoche/Hitachi Modüler Reagent Cat no: 04713109
- 5.Trigliserid.....Roche/Hitachi Modüler Reagent Cat no: 66003
- 6.hs-CRPDade Behring BN 2, Kod no: OQIY G21
- 7.LeptinDIA sorce Leptin- EASIA Cat no: KAP2281

3.2. Örnek Toplama

Hasta kan örnekleri Ç.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı arasında yapılan protokole uygun olarak, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Günlük Hasta Polikliniğine başvurup; KAH ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastalardan elde edildi. Örnek toplanması 6 aylık

bir sürede gerçekleştirildi. Hasta grubunu koroner anjiyografisinde plak veya darlık belirlenen bireyler oluşturdu (KAH, 1.grup). Kontrol ise 2 ayrı grup halinde; ilkini koroner anjiyografi yapılmış ve anjiyografi sonucu negatif olan bireyler (Anjiyo normal, 2.grup), diğerini ise kendisinde veya ailesinde KAH hikayesi olmayan, diabet, hipertansiyon, KOAH, malignite ve herhangi bir akut enfeksiyonu olmayan, kardiyolojik açıdan EKG' sinde patoloji tespit edilmemiş, kardiyolojik açıdan sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireyler oluşturdu (normal, grup 3). Venöz kan örnekleri; 12 saat açlığı takiben sabah hastalar koroner anjiyografiye girmeden önce antikoagülansız 3 tüpe alındı. Birinci tüpten elde edilen serum, lipid profili (total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve trigliserid) ise aynı gün içerisinde çalışıldı. Leptin ve hs-CRP ise toplu olarak çalışılacağı için elde edilen diğer serumlar derhal dondurularak analiz yapılınca kadar -20 ° C saklanıp, çalışma yapılacağı gün oda ısısında bekletilerek çalışmaya alınmıştır.

3.3. İstatistikî Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Anjiyografi sonucuna göre normal veya KAH çıkan hastalarla kontrol grubu hastalarının sayısal ölçümlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalar sonucunda anlamlı farklılıklar bulunan durumlar için ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmesi yapılan Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Sayısal ölçümler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

3.4. Analiz Yöntemleri

3.4.1. Leptin Çalışma Prensipleri

DIAsource Leptin-EASIA kiti, mikrotiterplate üzerinde uygulanmış, katı fazda, enzim tarafından çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sensitivitesi artırılmış bir

immünassay yöntemidir. Bu analizde, belirgin insan leptin epitoplarına karşı monoklonal antikorlar kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Kalibratör ve örnekler, mikrotiter plate kuyucuklarına kaplanmış olan ve HRP (horseradish peroxidase) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla reaksiyona girer. İnkübasyon periyodu sonrası mikrotiter plate üzerinde bağlanarak araya sıkıştırılmış; MAb 1- human Leptin- MAb 2 – HRP, antikorlara bağlanmamış olan enzimler yıkanarak uzaklaştırılır. Enzim işaretli bağlı antikorlar kromojenik reaksiyon ile ölçülebilmesi için kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübasyona bırakılır. Durdurma solüsyonu (stop solüsyon) eklenerek bu reaksiyon durdurulur ve mikrotiterplate uygun bir dalga boyunda okunur.

Substrat turnover miktarı, leptin derişimiyle orantılı olan absorbansın ölçümü ile kolorimetrik olarak ölçülür. Örneklerin Leptin derişimi, çizilen kalibrasyon eğrisine bakılarak tanımlanır.

	Kalibratör (µL)	Örnekler (µL)
Kalibratör	50	--
Örnekler	--	50
Anti-Leptin- HRP Konjugat	100	100
İnkübasyon Tamponu	50	50

İnkübasyon için 2 saat oda sıcaklığında bekletilir. Bu süre içinde 700 rpm çalkalayıcıda tutulur. Tüm örnek ve kalibratörler yıkama solüsyonu (Wash Solution, 400 µL) ile 4 kez yıkanır.

Kromojenik solüsyon (TMB)	100 µL	100 µL
İnkübasyon için 2 saat oda sıcaklığında bekletilir. Bu süre içinde 700 rpm çalkalayıcıda tutulur.		
Stop solüsyon (2N HCl)	200 µL	200 µL

Mikrotiterplate 450 nm’de okunur.

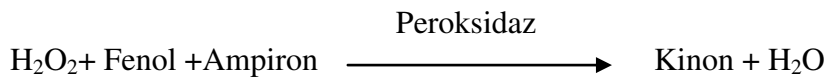
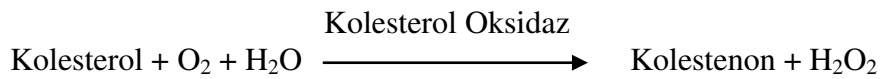
3.4.2. hs-CRP Çalışma Prensibi

İnsan CRP'sine özgün monoklonal antikorlarla kaplı polistren partiküller, CRP içeren örneklerle karşılaştırıldığında aglütine olurlar. Bu agregatlar örnekten geçirilen ışık demetinin dağılmasına yol açar. Dağılan ışığın şiddeti örnekteki ilgili proteinin derişimiyle orantılıdır. Sonuç, derişimi bilinen bir standart ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir.

3.4.3. Total Kolesterol Ölçümü

Total kolesterol ölçümü Roche/ Hitachi Modüler otoanalizöründe CHOD-PAP yöntemi (enzimatik kolorimetrik yöntem) ile çalışıldı.

Ölçüm Prensibi: İlk olarak numunedeki kolesterol esterleri enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asidlerine hidrolize olurlar. Daha sonra oksijenli ortamda, oluşan kolesterol ve numunedeki serbest kolesterol, kolesterol oksidaz ile kolesterol ve hidrojen peroksit oksitlenir. Son olarak hidrojen peroksit, peroksidaz bulunan ortamda kromojenik O₂ alıcısı olan fenol-ampiron (PAP) ile tepkimeye girerek kinon ve su oluşturur.

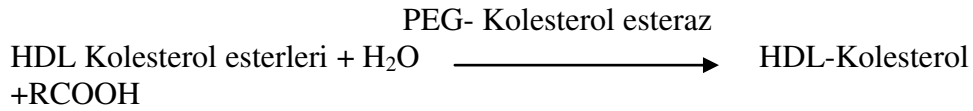


Açığa çıkan kinonun kırmızı rengi, numunedeki kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır.

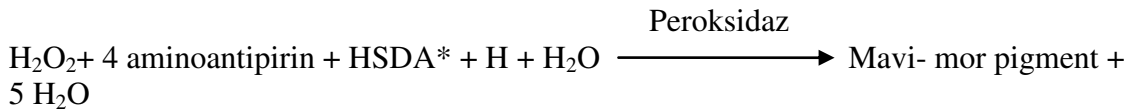
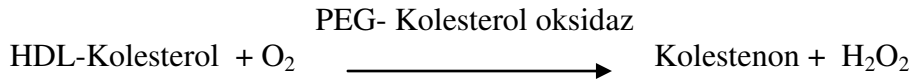
3.4.4. HDL Kolesterol Ölçümü

HDL kolesterol ölçümü Roche/ Hitachi Modüler otoanalizöründe homojen kolorimetrik enzimatik yöntem ile çalışıldı.

Ölçüm Prensipleri: Homojen kolorimetrik enzimatik olan bu yöntemde, HDL Kolesterolün serumda doğrudan tayini için polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimler olan kolesterol esterase, kolesterol oksidaz ve dekstran sülfat kullanıldı. Peroksidaz bulunan ortamda oluşturulmuş hidrojen peroksit, 4- amino antipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mavi mor bir renk oluşturur. Bu rengin şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. HDL Kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esterase ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol esterleri, kolesterol esterase aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



Kolesterol oksijen bulunan ortamda, kolesterol oksidaz aracılığıyla kolestenon ve hidrojen peroksit oksitlenir.



Peroxidaz bulunan ortamda oluşturulmuş hidrojen peroksit 4-amino antipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mavi- mor bir boya oluşturur. Bu boyanın renk yoğunluğu kolesterol derişimiyle doğru orantılıdır ve bu renk şiddeti 600 nm dalga boyunda fotometrik olarak ölçülür.

*HSDA= Sodyum N (2- hidroksi 3- sülfopropil)- 3,5 dimetoksianilin

3.4.5. LDL Kolesterol Ölçümü

Ölçüm Prensi: LDL kolesterol derişiminin Friedewald formülüne göre hesaplanması yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu formül, HDL partiküllerinin çöktürülmesine ilaveten 2 kolesterol tayini ve 1 trigliserid tayinine dayanmakta olup, bu formülde aç karnına alınan kan numunelerinde VLDL- kolesterol ve trigliseridler arasında doğrudan bir ilişki olduğu varsayılmaktadır.

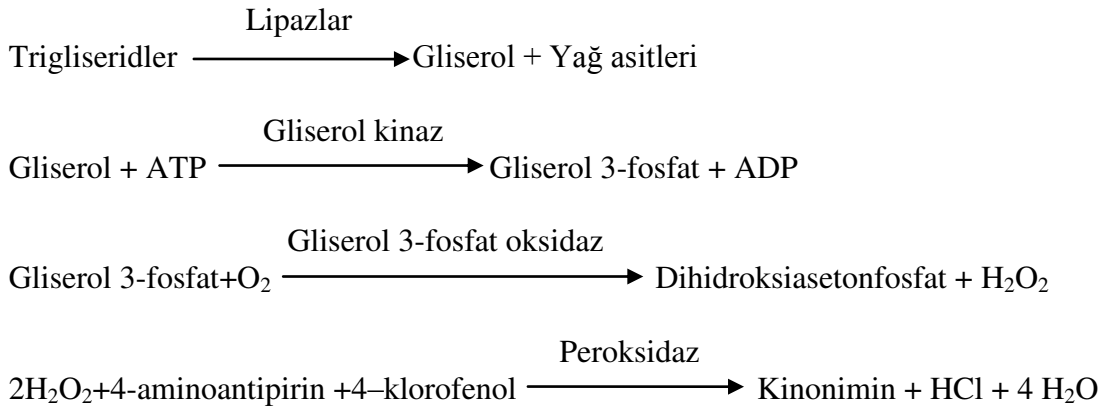
LDL düzeyi Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı;

Friedewald formülü: $LDL -K = Total Kolesterol - (HDL-K + TRG / 5)$

3.4.6. Trigliserid Ölçümü:

Trigliserid ölçümü Roche/ Hitachi Modüler analizöründe GPO- PAP yöntemiyle çalışıldı.

Ölçüm Prensi: Trigliseridler, lipazlarla enzimatik olarak hidroliz edilerek ölçülür. Reaksiyon, peroksidazın katalitik etkisi altında H_2O_2 , 4-aminoantipirin ve 4 - klorofenolden oluşturulan kinonimin oluşmasıyla gerçekleşir.



4. BULGULAR

Çalışma grubunu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında ön tanı olarak koroner arter hastalığı (KAH) düşünülüp koroner anjiyografiye alınan bireyler ve koroner arter hastalığı açısından sağlıklı olduğu düşünülen bireyler oluşturdu. Yapılan koroner anjiyografiye göre ateroskleroz bulgularından plak ve darlık tespit edilen bireyler hasta grubu (1. grup, KAH), anjiyografi sonucu ateroskleroz bulguları saptanmayanlar 2.grup (anjiyo normal) ve hastanemiz Fizik Tedavi Polikliniğine başka şikâyetler nedeniyle başvuran bireyler 3. grup (normal) olarak tanımlandı.

Çalışmaya toplam 140 kişi alındı. Bunlardan koroner anjiyografiye giren 100 kişiden 83' ü KAH (1. grup), 17' si KAH olmayan (2. grup, anjiyo normal) ve anjiyografiye girmeyen grup (3. grup, normal) ise 40 kişiden oluşmaktaydı (tablo 1).

Tablo 1. Her 3 grubun klinik karakteristikleri

		1.Grup (KAH)	2.Grup (Anjiyo normal)	3.Grup (Normal)
Kişi sayısı	n	83	17	40
Yaş	$X_{ort} \pm SD$	61 $\pm$ 11	51 $\pm$ 9	59 $\pm$ 11
Cinsiyet	Kadın	30	11	21
	Erkek	53	6	19
BKİ		27,4	27,8	26,9
Sigara	İçiyor	34	8	17
	İçmiyor	49	9	23
Hipertansiyon	Var	65	11	0
	Yok	18	6	40
Diabet	Var	21	4	0
	Yok	62	13	40

Tablodan anlaşılabacağı üzere; KAH olan 1.grubun 30'u kadın, 53'ü ise erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. KAH ön tanılı anjiyo normal olan 2. grubun 11'i kadın, 6'sı erkek olup, 40 kişiden oluşan 3. grubun ise 21'i kadın, 19'u erkekti. Toplamda 140 bireyin 62'si kadın, 78'i ise erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. Tüm gruplar arasında

cinsiyet dağılımı benzer bulundu ($p=0,216$). Anjiyografi sonucuna göre; anjiyo sonucu normal olanların çoğunluğu kadın iken, anjiyo sonucu KAH olanların çoğunluğu erkek cinsiyette bulundu ($p=0,045$).

Her 3 grubun yaşlarının ortalama değerleri incelendiğinde 1. grup ile 3. grubun yaşları ortalaması birbirinden farksız iken, 1. grubun yaş ortalaması (61) ile, 2. grubun yaş ortalaması (51) birbirinden farklı bulundu ($p= 0,005$).

3. grubu seçerken, hasta grubu olan 1. grubun yaşlarına yakın kişiler seçildiğinden dolayı yaş ortalamaları birbirinden farksız çıktı.

Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4’ de her üç gruba ait kişilerin verileri verilmiştir.

Tablo 2. KAH tespit edilmiş 1. grubun veri tablosu

	Cins	Yaş	BKI (kg/ m ²)	HT	D.M	SiGAR A (Paket /Yıl)	LDL K. (mg/dl)	VLDLK . (mg/dl)	HDL K. (mg/dl)	TRG (mg/dl)	TO TAL K. (mg/ dl)	Hs CR P (mg/ L)	LEP TİN (ng/ ml)
G.Ö	K	74	33,8	Var	Var	Yok	151	19	52	97	222	0,4	28,1
T.Ç	E	41	28,7	Var	Yok	15	163	32	39	160	234	0,9	21,5
G.Y	K	68	26,6	Var	Var	Yok	122	37	50	187	209	1,2	17,3
H.K	E	54	26,5	Yok	Yok	10	111	38	29	188	178	0,3	2,3
A.S	E	39	27,5	Var	Yok	5	101	37	33	185	171	1,3	6,3
M.K	E	50	26,4	Yok	Yok	20	176	15	49	75	240	1,0	3,1
A.D	K	74	28,5	Var	Yok	Yok	85	39	39	193	163	0,6	34,2
H.K	K	80	31,2	Var	Var	Yok	74	33	32	165	139	1,5	10,3
M.A	E	53	28,1	Yok	Yok	10	74	29	44	146	147	1,5	7,1
A.Ç	E	54	26,6	Var	Yok	10	101	31	38	155	170	1,2	6,2
A.A	E	68	24,5	Var	Var	35	185	28	40	139	253	1,1	10,1
Ü.D	K	66	25,7	Var	Var	Yok	73	29	35	145	137	0,9	51
B.K	E	35	27,4	Var	Yok	20	111	35	44	174	190	0,2	3,3
B.Ş	E	56	22,7	Yok	Yok	10	166	23	38	113	227	3,2	3
O.Ö	E	49	28,0	Yok	Yok	Yok	81	18	16	90	115	0,3	3,1
F.A	E	48	23,1	Var	Yok	Yok	106	63	33	316	202	0,7	3,2
İ.A	E	68	25,7	Var	Yok	20	140	14	50	70	204	4,8	0,6
F.Y	E	56	27,5	Yok	Yok	Yok	164	29	37	145	230	1,0	6,3
M.Ö	E	61	27,6	Var	Yok	Yok	63	19	39	94	121	0,4	6,3
Y.Ç	E	57	26,4	Var	Yok	45	82	24	50	121	156	0,5	1,8
A.A	E	67	27,9	Yok	Yok	Yok	65	24	31	118	120	0,4	4
E.E	K	64	26,3	Var	Yok	Yok	168	24	45	121	237	1,3	10,8
N.K	K	65	29,0	Var	Yok	10	163	33	49	167	245	0,6	14,1
S.G	E	62	26,5	Var	Yok	20	90	39	36	197	165	11,7	1,4
Ş.A	E	29	28,7	Var	Yok	Yok	110	14	35	70	159	0,6	4,6

Tablo 2 devamı

İ.D	E	59	23,0	Yok	VAR	30	152	22	44	111	218	1,4	7,8
H.Y	K	57	24,9	Var	Yok	Yok	140	33	46	166	219	0,5	15,9
C.K	E	67	24,1	Yok	Yok	12	195	33	32	166	260	6,2	3,9
Ş.D	E	61	28,7	Var	Yok	Yok	93	18	35	92	146	0,9	0,6
Z.B	K	71	24,0	Var	Var	Yok	106	15	37	73	158	0,8	31
Z.K	K	58	26,6	Yok	Yok	25	79	13	80	67	172	0,3	7,4
G.P	K	51	30,0	Var	Var	Yok	149	15	42	77	206	2,2	8,9
A.B	E	47	28,7	Yok	Yok	30	169	39	31	194	239	0,6	1,1
M.Y	E	58	29,4	Var	Yok	Yok	67	27	55	136	149	0,7	12,4
M.A	E	52	27,1	Var	Yok	Yok	133	95	29	476	257	1,6	1,7
A.B	K	68	25,2	Var	Var	Yok	121	13	56	64	190	3,7	16
S.D	K	61	26,0	Var	Yok	Yok	132	37	37	183	206	1,0	13,4
A.U	K	68	26,8	Var	Yok	Yok	88	38	68	189	194	0,6	13
S.P	K	36	22,5	Var	Yok	Yok	277	11	48	55	336	1,0	5,5
A.K	E	66	28,7	Var	Yok	Yok	77	35	30	175	142	0,7	3
H.O	E	78	29,3	Var	Yok	Yok	44	23	115	116	182	2,7	11,7
E.B	K	70	27,1	Var	Var	Yok	123	19	41	95	183	6,0	35,3
A.R.B	E	75	29,0	Var	Yok	10	92	26	37	128	155	0,9	5,5
N.M	E	83	27,5	Var	Yok	Yok	136	22	37	109	195	6,2	0,4
N.K	E	51	27,9	Yok	Yok	30	187	22	49	112	258	0,3	1,8
H.G	E	69	26,6	Yok	Var	25	82	20	44	98	146	0,7	0,6
Ş.D	E	49	28,1	Var	Yok	Yok	107	28	32	138	167	1,6	1,6
S.Ç	E	43	28,4	Var	Yok	10	120	28	27	138	175	1,0	2,9
Ş.P	E	71	25,2	Var	Var	Yok	101	39	26	194	166	3,3	6,7
R.İ	E	56	26,8	Var	Yok	30	69	18	45	89	132	0,4	2,9
İ.E	E	61	31,7	Var	Var	30	78	27	40	133	145	2,7	12,6
H.K	E	60	27,1	Var	Yok	20	129	22	53	111	204	0,3	0,5
S.B	E	77	28,1	Var	Yok	Yok	101	17	34	85	152	13,6	4,9
A.K	K	67	30,8	Var	Yok	Yok	98	36	33	179	167	3,0	32,8
T.S	E	60	30,7	Var	Yok	Yok	65	65	29	325	159	1,3	13,2
E.İ	K	61	29,2	Var	Yok	Yok	63	64	30	319	157	1,6	34
A.B	E	54	20,6	Var	Var	10	121	28	30	142	179	1,5	7,3
D.A.D	E	55	28,3	Yok	Yok	10	105	66	24	332	195	1,8	11
H.B	E	76	29,0	Var	Yok	Yok	112	30	30	152	172	0,9	35,1
R.G	E	46	19,7	Var	Yok	5	136	25	36	123	197	2,2	0,3
M.Z	E	60	29,3	Yok	Var	25	127	34	45	168	206	0,5	7,2
F.T	K	76	25,7	Var	Yok	Yok	102	49	38	245	189	1,2	15,7
G.G	K	70	25,6	Var	Yok	Yok	128	31	51	155	210	2,4	46
H.Ş	K	63	26,4	Var	Yok	Yok	95	18	67	90	180	0,8	18,4
Ö.B	E	54	24,4	Var	Var	Yok	82	52	37	261	171	0,8	15,1
H.T	E	54	26,4	Yok	Yok	35	60	25	34	124	119	1,5	12,3
S.D	K	58	31,6	Var	Yok	30	78	33	40	164	151	6,3	51
Ş.Ç	E	70	32,8	Var	Yok	Yok	93	23	76	114	192	0,4	14,4
S.Ş	K	63	26,4	Var	Var	Yok	59	34	51	169	144	0,9	18,5
N.S	K	50	25,2	Var	Yok	Yok	169	42	43	212	254	1,0	13,1
K.B	K	62	30,1	Var	Var	Yok	70	9	76	43	155	1,4	11,7
E.Ü	K	56	27,4	Var	Yok	Yok	91	17	71	87	179	1,0	23,3
S.Y	E	53	26,5	Var	Var	Yok	127	41	53	206	221	1,1	22,1
K.S	K	66	30,5	Var	Yok	Yok	81	26	71	128	178	2,1	27,6

Tablo 2 devamı

Y.A	E	80	23,1	Var	Yok	10	91	30	39	151	160	2,0	7,9
C.İ	K	62	34,6	Var	Yok	Yok	161	32	63	162	256	1,3	16,9
Ü.O	K	54	27,4	Yok	Yok	Yok	92	23	51	116	166	0,7	8,1
V.Ş	E	56	36,5	Var	Var	Yok	97	36	51	178	184	5,1	21,2
Ü.T	K	78	28,4	Var	Yok	Yok	57	29	46	143	132	1,4	11,8
B.S	E	67	27,8	Yok	Yok	25	92	37	43	184	172	1,3	7,1
S.S	E	71	26,7	Var	Var	Yok	84	17	42	86	143	3,9	1,7
R.Ç	E	64	28,1	Var	Yok	10	89	25	22	126	136	9,1	4,2
S.Ç	E	75	29,4	Var	Yok	20	115	29	51	143	195	4,0	3,6

Tablo 3. Anjiyo normal olan 2. grubun veri tablosu

	Cins	Yaş	BKI (kg/m ²)	HT	D.M	SİGARA (Paket/ Yıl)	LDL K (mg/dl)	VLDL K. (mg/dl)	HDL- K. (mg/dl)	TRG (mg/dl)	TOTAL K. (mg/dl)	hs CRP (mg/L)	LEPTİN (ng/ml)
B.A	E	40	30,5	Var	Yok	10	102	35	44	175	181	0,9	1,7
Y.B	K	34	19,7	Yok	Yok	YOK	103	16	47	78	166	0,1	7,1
İ.S.K	K	61	26,3	Var	Var	YOK	102	57	59	285	218	3,2	51,0
Y.Ş	E	63	30,4	Yok	Var	50	106	79	39	396	224	1,0	2,5
F.A	E	39	28,6	Var	Yok	10	117	46	34	232	197	0,6	11,7
Ş.A	K	58	27,3	Var	Yok	YOK	99	36	54	180	189	0,6	16,5
Ş.S	K	48	27,6	Var	Yok	10	89	6	84	32	179	0,3	4,0
A.G	K	58	27,5	Yok	Yok	YOK	120	35	36	176	191	0,9	27,0
C.Y	K	55	29,8	Yok	Yok	YOK	148	17	61	86	226	1,1	28,8
C.G	E	49	31,2	Var	Var	30	174	63	25	313	262	0,5	7,4
E.A	K	57	30,0	Var	Var	30	91	45	57	225	193	3,3	41,7
A.K	E	40	24,5	Yok	Yok	25	71	42	25	211	138	0,3	0,3
A.A	E	61	28,1	Yok	Yok	YOK	79	23	51	117	153	1,1	1,5
K.K	K	53	25,3	Var	Yok	YOK	131	40	58	198	229	1,6	21,7
A.E	K	54	31,6	Var	Yok	YOK	67	99	36	497	202	0,6	31,6
A.Y	K	50	23,7	Var	Yok	20	134	32	52	162	218	1,9	16,6
S.B	K	51	31,2	Var	Yok	YOK	74	37	53	184	164	0,7	16,8

Tablo 4. Kontrol grubunun (3. grubun) veri tablosu

	Cins	Yaş	BKİ (kg/m ²)	HT	D.M	SİGARA (Paket/ Yıl)	LDL K (mg/dl)	VLDL K. (mg/dl)	HDL K (mg/dl)	TRG (mg/dl)	TOTAL K. (mg/dl)	hsCRP (mg/L)	LEPTİN (ng/ml)
S.B	K	51	22,1	Yok	Yok	25	87	13	84	63	184	1,5	4,0
F.Ö	E	29	24,5	Yok	Yok	3	149	23	42	116	214	0,8	3,0
Ş.Ö	E	59	24,2	Yok	Yok	Yok	110	17	30	85	157	0,2	0,7
A.Ö	K	56	24,1	Yok	Yok	Yok	164	24	60	120	248	0,2	8,1
F.S	K	40	29,0	Yok	Var	3	110	22	32	110	164	1,8	51,0
G.Ö	K	49	28,2	Yok	Yok	50	120	35	38	177	193	0,6	8,8
S.Ö	E	38	26,1	Yok	Yok	Yok	110	20	40	98	170	0,3	2,3
E.Ö	E	49	26,2	Yok	Yok	Yok	120	40	29	199	189	0,4	2,0
T.K	K	72	25,2	Yok	Yok	Yok	129	59	47	295	235	0,4	2,5
M.K	E	62	28,7	Yok	Yok	5	69	88	35	441	192	0,5	1,2
A.K	K	63	39,1	Yok	Yok	Yok	57	55	31	276	143	1,8	6,6
V.K	K	62	23,2	Yok	Yok	Yok	134	20	45	101	199	2,4	2,1
B.B	K	69	31,2	Yok	Yok	Yok	139	13	64	66	216	1,6	4,6
M.D	E	60	26,4	Yok	Yok	Yok	135	41	52	204	228	0,2	1,4
M.K	E	47	24,3	Yok	Yok	30	143	19	37	96	199	2,0	0,9
S.Y	K	57	20,2	Yok	Yok	30	142	43	36	215	221	0,3	2,2
V.E	E	57	35,3	Yok	Yok	35	83	23	47	116	153	0,3	3,1
G.B	K	76	22,4	Yok	Yok	Yok	79	17	63	83	159	0,6	1,8
Z.D	E	51	29,4	Yok	Yok	Yok	127	36	46	178	209	0,2	2,0
V.T	E	40	22,2	Yok	Yok	30	115	19	39	97	173	0,9	1,3
F.U	K	66	24,2	Yok	Yok	10	114	37	40	183	191	0,6	4,1
S.N	K	61	28,0	Yok	Yok	Yok	86	57	50	286	193	0,9	16,6
R.B	E	63	26,1	Yok	Yok	Yok	76	39	32	195	147	0,7	3,1
H.M	K	55	26,4	Yok	Yok	Yok	108	73	46	365	227	0,9	1,9
S.K	K	43	19,9	Yok	Yok	Yok	70	14	40	71	124	0,6	6,3
S.A	K	63	32,9	Yok	Yok	Yok	125	28	48	142	201	2,4	5,4
H.B	E	56	25,1	Yok	Yok	64	65	10	52	50	127	0,9	1,1
B.A	E	53	27,7	Yok	Yok	Yok	121	25	28	125	174	1,2	2,3
S.S	E	57	30,8	Yok	Yok	60	85	26	56	128	167	1,1	2,7
H.N	E	57	32,0	Yok	Yok	20	141	13	42	65	196	1,7	5,6
M.G	E	72	27,7	Yok	Yok	Yok	74	20	35	99	129	0,7	2,7
L.T	K	72	29,3	Yok	Yok	Yok	104	55	47	275	206	1,0	5,1
E.E	K	57	33,1	Yok	Yok	30	108	81	41	407	230	1,0	11,1
S.K	K	67	25,2	Yok	Yok	Yok	123	29	44	143	196	0,1	2,4
E.K	K	74	28,1	Yok	Yok	Yok	118	34	37	168	189	0,3	20,7
H.S	K	73	29,2	Yok	Yok	Yok	94	21	54	107	169	0,7	24,4
M.D	E	62	19,6	Yok	Yok	30	76	15	38	73	129	0,9	0,7
A.O.K	E	58	27,0	Yok	Yok	50	105	20	44	102	169	0,7	1,0
H.Ö	E	76	26,1	Yok	Yok	25	113	27	51	137	191	1,4	0,5
M.M	K	75	27,0	Yok	Yok	Yok	103	34	47	169	184	0,4	5,8

Her 3 gruptaki Hipertansiyon ve Diabet görülme oranları Tablo 5’ de verilmiştir.

Tablo 5. Gruplardaki hipertansiyon ve diabet görülme oranları

		1.Grup (KAH) n (%)	2.Grup (Anjiyonormal) n (%)	3.Grup (Normal) n (%)
Hipertansiyon	Var	65 (%78)	11 (%65)	0 (% 0)
	Yok	18 (%22)	6 (%35)	40 (%100)
Diabet	Var	21 (%25)	4 (%23)	0 (% 0)
	Yok	62 (%75)	13 (%77)	40 (%100)

1. grup olan KAH'lı grupta %78 oranında hipertansiyon varken, 2. grupta ise %65 oranında hipertansiyon görülmektedir ve bu fark birbirinden istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yine 1. grupta %25 oranında diabet görülürken, 2. grupta bu oran %23 olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kontrol grubunu (3. grup) oluştururken hipertansiyon ve diabet varlığı dışlama kriterleri arasında olduğundan, hipertansiyon ve diabet oranları % 0 dır.

Tablo 6. Gruplarda sigara içme yüzdeleri

Sigara	1.Grup (KAH)	2.Grup (Anjiyonormal)	3.Grup (Normal)
İçiyor	%41	%47	%42
İçmiyor	%59	%53	%58

3 grup arasında sigara içme oranları istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p= 0,897).

Her 3 grupta cinsiyet içinde sigara içimi yönünden karşılaştırılmasını Tablo 7' de görmekteyiz.

Tablo 7. Gruplarda cinsiyete göre sigara içip içmeme oranları

Sigara	1.Grup KAH n (%)	2.Grup Anjiyonormal n (%)	3.Grup Normal n (%)	Toplam n (%)
İçiyor Kadın	3 (%25)	3 (%25)	6 (%50)	12 (%100)
Erkek	31 (%66)	5 (%11)	11 (%23)	47 (%100)
Toplam	34 (%58)	8 (%14)	17 (%28)	59 (%100)
İçmiyor Kadın	27 (%54)	8 (%16)	15 (%30)	50 (%100)
Erkek	22 (%71)	1 (%3)	8 (%26)	31 (%100)
Toplam	49 (%61)	9 (%11)	23 (%28)	81 (%100)

1. grupta; 30 kadından 3'ünün sigara içtiği, 27'sinin sigara içmediği, 53 erkekten 31'inin sigara içtiği, 22'sinin içmediği gözlenmiştir..

2. grupta; 11 kadından 3'ünün sigara içtiği, 8'inin içmediği, 6 erkekten 5'inin içtiği, 1'inin içmediği,

3.grupta; 21 kadından 6'sının sigara içtiği, 15'inin içmediği, yine 19 erkekten 11'inin sigara içtiği, 8'inin sigara içmediği görülmektedir. Her 3 grupta erkeklerde sigara içme yüzdeleri kadınlardan daha yüksek bulundu. Sigara içen kadınların çoğunluğu kontrol grubundayken (3. grup), sigara içen erkeklerin çoğunluğu KAH grubunda (1. grup) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$).

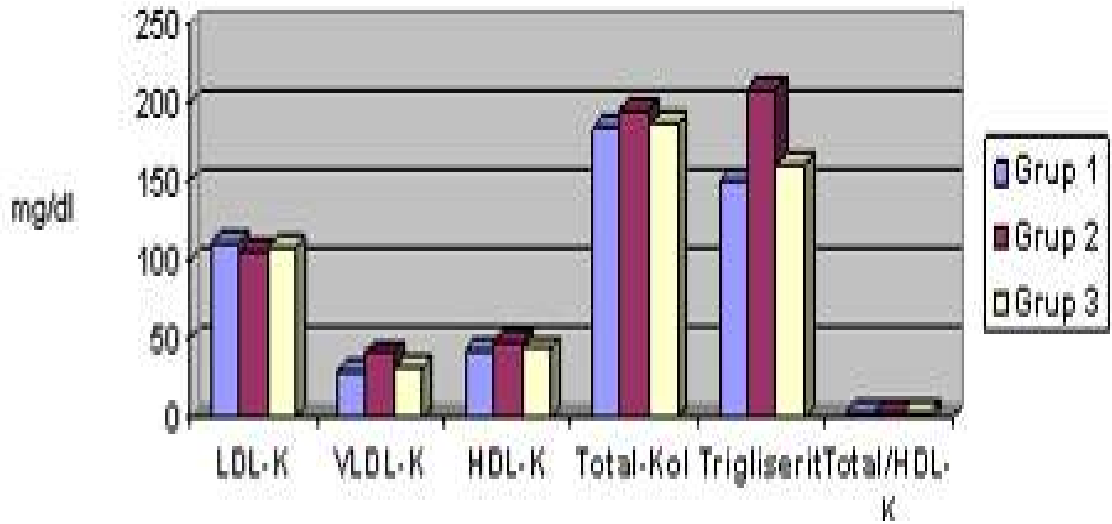
Her 3 gruba ait lipid verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 8 ve Şekil 16' da verilmiştir.

Tablo 8. Her 3 grubun lipid verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	1.Grup (KAH) $X_{ort} \pm SD$ (n=83)	2.Grup (Anjiyo normal) $X_{ort} \pm SD$ (n=17)	3.Grup (Normal) $X_{ort} \pm SD$ (n=40)
LDL-K (mg/dl)	111 $\pm$ 40	106 $\pm$ 29	108 $\pm$ 26
VLDL-K (mg/dl)	30 $\pm$ 14	42 $\pm$ 23	32 $\pm$ 19
HDL-K (mg/dl)	43 $\pm$ 15	48 $\pm$ 15	44 $\pm$ 11
Total-Kol. (mg/dl)	184 $\pm$ 41	196 $\pm$ 31	185 $\pm$ 31
Trigliserid (mg/dl)	150 $\pm$ 69	209 $\pm$ 115	161 $\pm$ 95
Total/HDL Kol.Oranı	4,6 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 1,8	4,3 $\pm$ 1,0

SD: Standart Deviasyon

Lipit verilerinin 3 grup içindeki şematik görünümü



Şekil 16. Her 3 gruba ait lipid verilerinin şematik görünümü

Gruplar arasındaki ortalama lipid düzeyleri farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anjiyo normal olan grubun genel olarak lipid düzeylerinin KAH olan gruba göre daha yüksek seyretmesinin nedeninin muhtemelen KAH yönünden mevcut risk faktörleri olan hastaların seçilmesi, KAH olan 1.grubun ise daha önceleri tanı alıp, buna yönelik önlem almaları (lipid düşürücü tedavi almaları) gibi nedenlerden olabileceği düşünüldü.

Her üç gruptaki trigliserid düzeyleri, NCEP ATP III ölçütlerine göre gruplara ayrılarak kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tablo 9. Trigliserid düzeylerinin gruplardaki dağılım yüzdeleri

	1.Grup (KAH) n (%)	2.Grup (Anjiyonormal) n (%)	3.Grup (Normal) n (%)
Normal (<150 mg/dl)	47 (%57)	4 (%24)	24 (%60)
Yüksek normal (150-199 mg/dl)	27 (%32)	6 (%35)	7 (%18)
Yüksek (200-499 mg/dl)	9 (%11)	7 (%41)	9 (%22)
Çok yüksek (≥500 mg/dl)	0	0	0

Trigliserid yüksekliğine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,343$).

Tablo 10 'da hs-CRP düzeyinin ortalama ve standart sapma değerlerini görmekteyiz.

Tablo 10: Çalışma gruplarındaki hs-CRP için Ortalama ve Standart Sapma değerleri

	hs-CRP (mg/L) $\bar{X}_{ort} \pm SD$
Referans Aralık	$<1,1 \text{ mg/L}$
1.Grup (KAH)	$1,9 \pm 2,4$
2.Grup (Anjiyo normal)	$1,1 \pm 0,9$
3.Grup (Normal)	$0,9 \pm 0,6$

Tablo 11 'de gruplar arasında hs-CRP için p değerlerini görmekteyiz.

Tablo 11: Gruplar arasında hs-CRP için p değerleri

hs-CRP (p değeri)	1.Grup (KAH)	2.Grup (Anjiyo normal)	3.Grup (Normal)
1.Grup	---	$p= 0,309$	$p= 0,005$
2.Grup	$p= 0,309$	---	$p= 0,512$
3.Grup	$p= 0,005$	$p= 0,512$	---

Hasta grubuna (1. grup) ait hs-CRP düzeyi her iki kontrol grubuna ait değerlerle (2. ve 3.grup) karşılaştırıldı.

Anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grubu (1. grup) ile anjiyografiye girmeyen kontrol grubu (3. grup) arasında hs- CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$).

Anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grubu (1. grup) ile anjiyografi sonucuna göre KAH olmayan (2. grup) için hs- CRP karşılaştırıldığında, her ne kadar 1. grubun ortalama değeri 2. gruba göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,309$).

Her iki kontrol grubuna (2 ve 3. grup) ait hs-CRP düzeylerinin ise farklı olmadığı ($p=0,512$) bulundu.

Hs-CRP için referans değeri 1,1 mg/L alındığında; 1. grubumuzun %49,4' ü 1,1 mg/L'in üzerinde iken, 2. grubumuzda %23,5 ve 3. grubumuzda ise %25,0' i 1,1 mg/L'in üzerinde bulundu.

Tablo 12' de çalışma gruplarının leptin düzeyleri, Tablo 13' de ise leptin için gruplar arası p değerleri verilmiştir.

Tablo 12: Gruplardaki Leptin düzeyinin Ortalama ve Standart Sapma değerleri

	Leptin (ng/ml) $\bar{X}_{ort} \pm SD$
1.Grup (KAH)	12,1 $\pm$ 11,7
2.Grup (Anjiyo normal)	16,9 $\pm$ 14,9
3.Grup (Normal)	5,8 $\pm$ 9,0

Tablo 13: Gruplar arasında Leptin için p değerleri

Leptin (p değeri)	1.Grup (KAH)	2.Grup (Anjiyo normal)	3.Grup (Normal)
1.Grup	---	$p=0,801$	$p<0,001$
2.Grup	$p=0,801$	---	$p=0,012$
3.Grup	$p<0,001$	$p=0,012$	---

1. grup ile 2. grup arasında leptin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunamadı ($p=0,801$).

1. gruba ait leptin düzeyi 3. grup leptin düzeyinden istatistiksel olarak oldukça anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Yine 2. grup ile 3. grup arasında Leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0,012$).

Her üç grup için hs-CRP ve leptin düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 14 ve Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 14: hs-CRP düzeylerinin gruplar içinde cinsiyete göre (Kadın/Erkek) karşılaştırılması

Gruplar	hs- CRP $\bar{x} \pm SD$	(p değeri)
1. Grup Kadın	1,6 $\pm$ 1,4	(p= 0,955)
Erkek	2,2 $\pm$ 2,7	
2. Grup Kadın	1,3 $\pm$ 1,1	(p= 0,404)
Erkek	0,7 $\pm$ 0,3	
3.Grup Kadın	0,9 $\pm$ 0,7	(p= 0,611)
Erkek	0,8 $\pm$ 0,5	

Tablo 14’e göre her 3 grup içinde; kadın ve erkekler arasında hs- CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla p= 0,955, p= 0,404, p= 0,611).

Tablo 15: Leptin düzeylerinin cinsiyete göre (Kadın/ Erkek) karşılaştırılması

Gruplar	Leptin $\bar{x} \pm SD$	(p değeri)
1. Grup Kadın	21,3 $\pm$ 12,8	(P < 0,001)
Erkek	6,8 $\pm$ 6,7	
2. Grup Kadın	23,9 $\pm$ 14,1	(P = 0,002)
Erkek	4,2 $\pm$ 4,4	
3.Grup Kadın	9,3 $\pm$ 11,4	(P < 0,001)
Erkek	2,0 $\pm$ 1,2	

Leptin değerleri açısından her 3 grup kendi içinde cinsiyete göre değerlendirilmiş ve leptin düzeylerinin kadın cinsiyette erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla P < 0,001, P = 0,002, P < 0,001) (Tablo 15).

Her 3 grupta tüm verilerin birbirleriyle korelasyonuna bakıldı. Bunlardan özellikle hs-CRP ve Leptin düzeylerinin diğer değişkenlerle olan ilişkisi değerlendirildi (Tablo 16, Tablo 17).

Tablo 16: hs-CRP'nin diğer veriler ile korelasyonu

	1. Grup r (p)	2. Grup r (p)	3. Grup r (p)
hs-CRP/ BMİ	-0,008 (0,941)	-0,005 (0,985)	0,222 (0,169)
hs-CRP/ Yaş	0,271 (0,013)*	0,614 (0,009)*	-0,048 (0,769)
hs-CRP/ LDL K.	0,035 (0,755)	0,238 (0,357)	-0,063 (0,701)
hs-CRP/ VLDL K.	0,046 (0,677)	0,111 (0,672)	-0,227 (0,158)
hs-CRP/ HDL K.	-0,147 (0,184)	0,451 (0,069)	0,065 (0,691)
hs-CRP/ Total K.	0,043 (0,701)	0,409 (0,103)	-0,048 (0,768)
hs-CRP/Trigliserid	0,010 (0,928)	0,111 (0,672)	-0,223 (0,166)
hs CRP/(Total/HDL K. Oranı)	0,107 (0,335)	-0,147 (0,573)	-0,100 (0,538)
hs-CRP/Leptin	0,063 (0,569)	0,517 (0,034)*	0,115 (0,480)

1. ve 2. grupta hs-CRP düzeyinin yaşa bağlı olarak istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir değişim göstermektedir (p=0,013, p=0,009). Yine 2. grupta hs-CRP' nin leptin ile pozitif yönde anlamlı bir değişim gösterdiğini görmekteyiz (p= 0,034).

Tablo 17: Leptinin diğer verilerle korelasyonu

	1. Grup r (p)	2. Grup r (p)	3. Grup r (p)
Leptin/BKİ	0,176 (0,111)	0,103 (0,694)	0,453 (0,003)*
Leptin/Yaş	0,270 (0,014)*	0,362 (0,153)	0,073 (0,653)
Leptin/LDL Kol.	-0,153 (0,169)	0,159 (0,541)	-0,021 (0,900)
Leptin/VLDL Kol.	0,210 (0,057)	0,255 (0,323)	0,188 (0,246)
Leptin/HDL Kol.	0,284 (0,009)*	0,405 (0,107)	0,088 (0,591)
Leptin/Trigliserid	0,212 (0,055)	0,267 (0,300)	0,183 (0,257)
Leptin/Total Kol.	0,020 (0,855)	0,487 (0,048)*	0,084 (0,608)
Leptin/(Total/HDL Kol.)	-0,253 (0,021)*	-0,054 (0,837)	-0,012 (0,941)
Leptin/ hs-CRP	0,063 (0,569)	0,517 (0,034)*	0,115 (0,480)

* = İstatistiksel olarak anlamlı

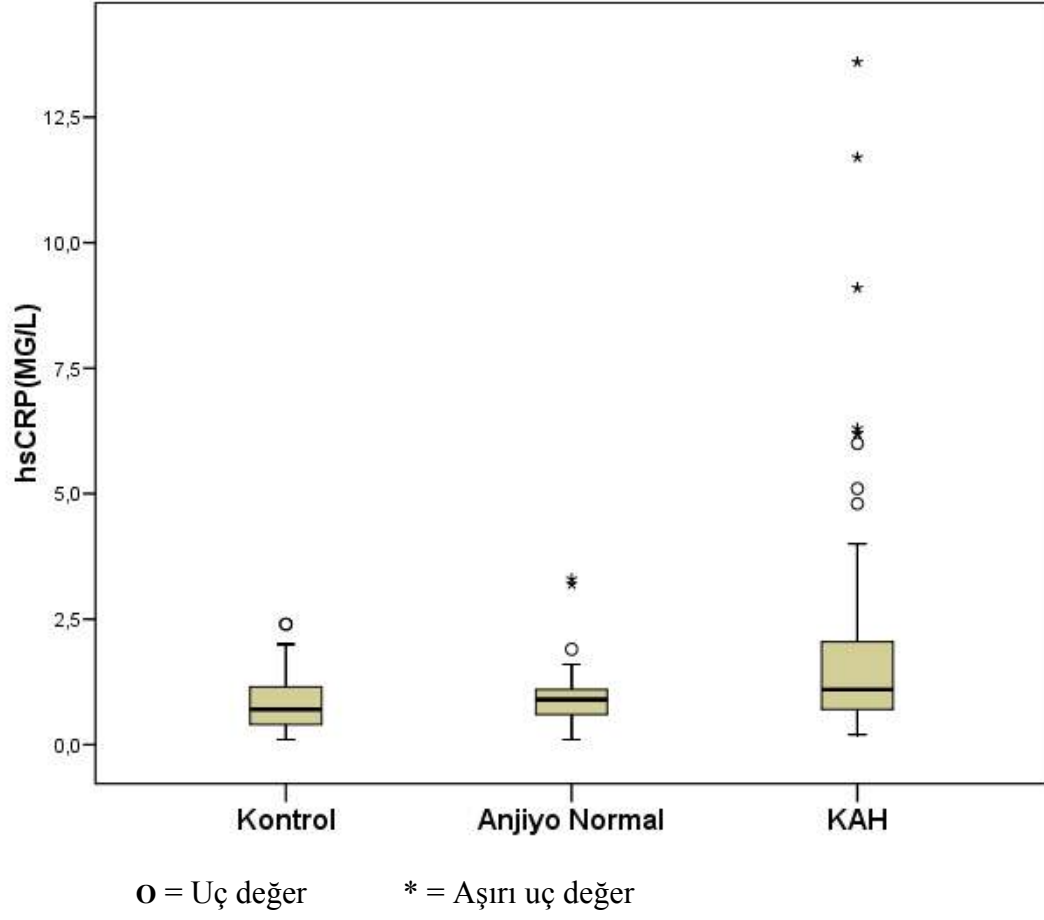
BMİ = Beden Kitle İndeksi

Yukarıdaki tablodanda anlaşılaçağı üzere leptin düzeyi, KAH olan hasta grubunda (1.grup) yaşı bağı olarak istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir değışim göstermektedir ($p= 0,014$). Yaşın artmasıyla leptin düzeyinde yükseldiğini görmekteyiz.

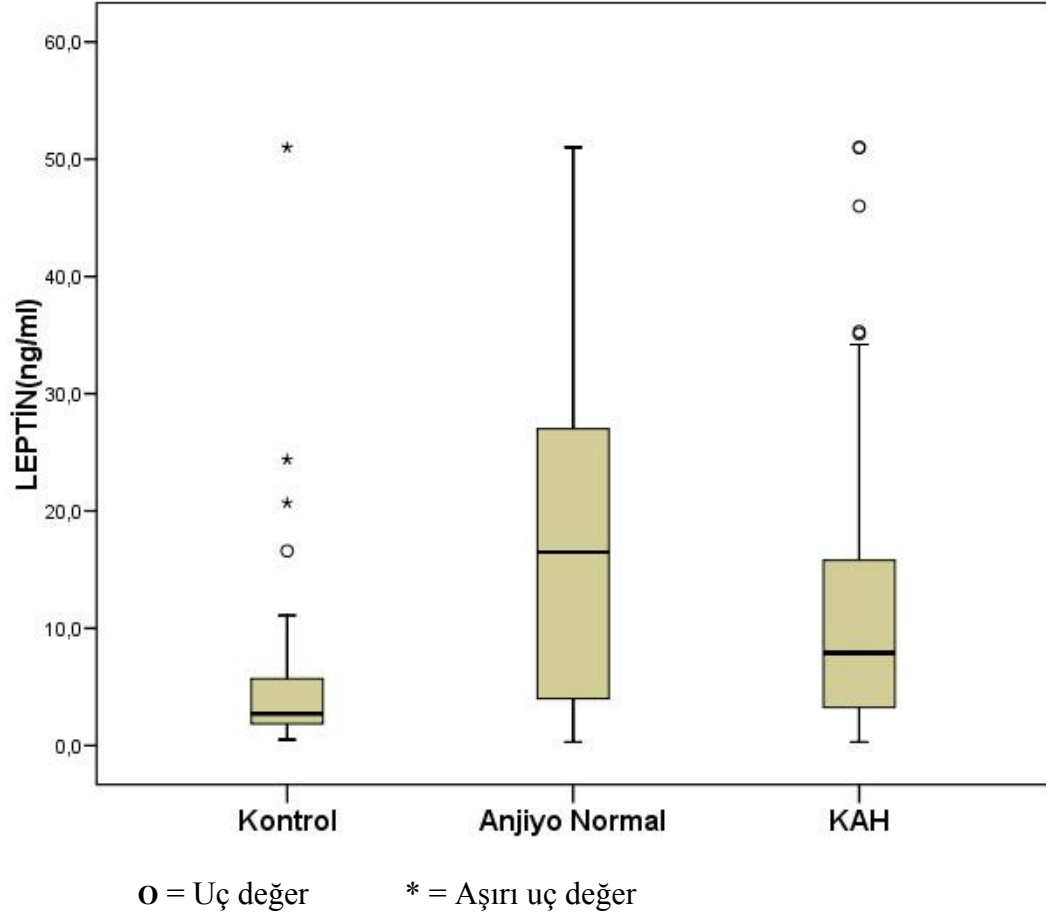
Yağ dokusundan salgılanan leptin hormonunun BKİ ile direk ilişkili olmasına rağmen 1 ve 2. grubumuzda anlamlı bir ilişki bulunamazken, 3.grubumuz olan sağlıklı kontrol grubumuzda pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p= 0,003$). Bu ilişki cinslere göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; hem erkek hem de kadın cinsiyette leptinin BMİ ile korele olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmekteyiz (sırasıyla $p= 0,009$, $p= 0,013$).

Yine 2. grubumuzda leptin ile total kolesterol ve hs-CRP düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p= 0,048$, $p= 0,034$).

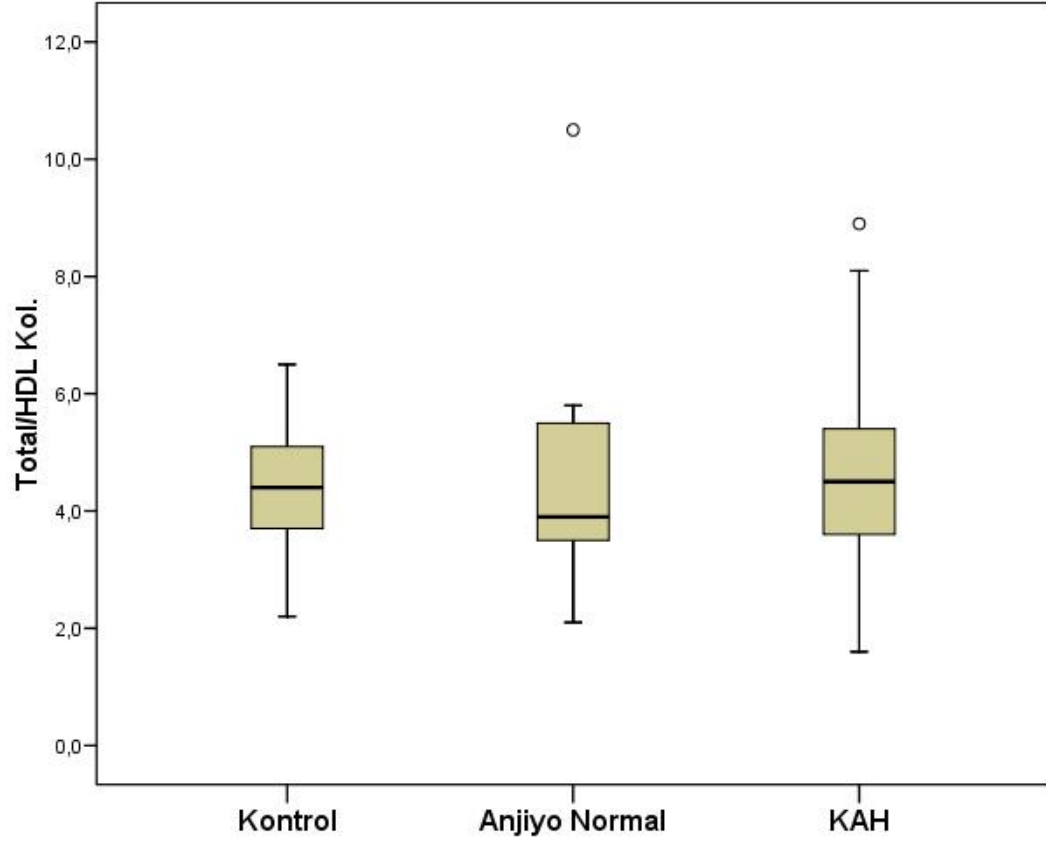
KAH (1.grup), Anjiyo normal (2.grup) ve Kontrol grubunda (3. grup) hs- CRP düzeyi için dağılım grafiği:



KAH (1.grup), Anjiyo normal (2.grup) ve Kontrol grubunda (3. grup) Leptin düzeyi için dağılım grafiği:



Kontrol (3.grup), Anjiyo normal (2.grup) ve KAH grubunda (3. grup) Total/HDL Kolesterol düzeyi için dağılım grafiği:



○ = Uç değer

5. TARTIŞMA

Koroner Arter Hastalığı (KAH) son yıllarda gerek gelişmiş batı ülkelerinde gerekse de ülkemizde mortalite ve morbiditenin başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların birinci sıradaki ölüm nedenini KAH oluşturmaktadır. Ülkemizde de koroner arter hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almakta ve yaklaşık olarak 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir.¹ KAH'ın en sık görülen nedeni ateroskleroz olup, KAH'ına yol açan nedenler arasında % 99 ile ilk sırada ateroskleroz yer almaktadır.²

Biz bu çalışmamızda, ön tanı olarak koroner arter hastalığı (KAH) düşünülüp koroner anjiyografiye alınan bireyler ve koroner arter hastalığı açısından sağlıklı olduğu düşünülen bireylerden oluşan gruplar oluşturduk. Kontrol grubu 2 ayrı grup halinde; ilki koroner anjiyografisi yapılmış ve anjiyografi sonucu negatif olan bireylerden oluştu. Diğerisi ise kendisinde veya ailesinde KAH hikayesi olmayan, DM, hipertansiyon, KOAH, malignite ve herhangi bir akut enfeksiyonu olmayan, EKG' sinde patoloji tespit edilmemiş, kardiyolojik açıdan sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireyler alınarak oluşturuldu. Kontrol grubumuzu 2 grup halinde oluşturmamızdaki amaç; kardiyolojik olarak sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireyler ile kardiyolojik risk faktörleri olan, ön tanı olarak koroner arter hastalığı düşünülmüş, ancak henüz koroner arter hastalığı gelişmemiş bireylerle, koroner arter hastası olanları birbirleriyle karşılaştırmaktı.

Çalışma grubumuzda anjiyografiye alınan hastalarımızın (n= 100) 41'i kadın, 59'u erkekti. Anjiyo sonucuna göre 41 kadından 30'u KAH iken 11'i KAH olmayan (normal) , 59 erkeğin 53'ü KAH, 6'sı normal bulundu. Çalışmamızda KAH erkeklerde daha sık saptanmıştır. Koroner anjiyografileri yapılan erkek hastaların % 90' ında KAH tespit edilirken, kadınlarda bu oran % 73 idi. Anjiyografi sonucuna göre; anjiyo sonucu normal olanların çoğunluğu kadın iken, anjiyo sonucu KAH olanların çoğunluğu erkek cinsiyette bulundu (p=0,045). Yani bizim çalışmamızda, erkek cinsiyetinin başlı başına bir risk faktörü olduğunu görmekteyiz. Tüm gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzer bulundu (p=0,216).

Daha önceki birçok çalışmada KAH riskinin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık olarak 10 yıl daha erken başladığı söylenmektedir. Ancak kadınlarda menapoz ile birlikte KAH insidansı hızla artmaktadır. Framingham Heart Study sonuçlarına göre erkeklerde kadınlara göre KAH insidansı 2 kat daha yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise KAH olan grubumuzda (1.grup) kadınların yaş ortalaması erkeklerden ortalama 5 yaş daha büyük bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p= 0,049$) olmakla birlikte, önceki çalışmalarla da uyumludur. Yine kontrol grubumuz (3. grup) KAH olan gruba benzer özelliklerde seçildiğinden, kontrol grubunda benzer şekilde kadınların yaş ortalaması erkeklerden ortalama 7 yaş daha büyük bulunmuştur.

Her 3 grubun yaşlarının ortalama değerlerine bakacak olduğumuzda 1. grubumuz ile 3. grubumuzun yaşları ortalaması birbirinden farksız iken, 1. grubumuzun yaş ortalaması (61), 2. grubumuzun yaş ortalamasından (51) farklı bulundu ($p= 0,005$). Bu durum bize; KAH ön tanısı ile anjiyografiye alınmış ancak anjiyografi sonucuna göre KAH olmayan 2. grubun yaş ortalamasının daha düşük olmasının, daha ileriki yıllarda KAH olmaya aday bireyler olabileceğini, yaklaşık 10 yıl sonra anjiyolarının yapıldığı takdirde KAH tanısı alabileceklerini düşündürmüştür (2 grup arasındaki yaş farkının ~10 yıl olduğu görülmektedir).

Sigaranın KAH gelişiminde major risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, günde 20 veya daha fazla sigara tüketenlerde KAH' nın 2-3 kat daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Sigara, koroner vazospazm için ana risk faktörüdür. Sigara, hem trombosit agregasyonunu artırarak hem de katekolamin salınımına yol açarak koroner vazospazma yol açmaktadır.¹³³

Sigara birçok çalışmada artmış fibrinojen düzeyleri, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinolitik aktivite, azalmış koroner akım ve artmış vazospazm ile ilişkilendirilmiştir.¹³⁴

Bizim çalışmamızda her 3 grup arasında sigara içme oranları farklı bulunmadı ($p=0,897$), ancak her 3 grupta erkeklerde sigara içme yüzdeleri kadınlardan daha yüksek bulundu. Sigara içen kadınların çoğunluğu kontrol grubundayken (3. grup), sigara içen erkeklerin çoğunluğu KAH grubunda (1. grup) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p= 0,037$). Bu durum bize erkek cinsiyette sigara içmenin KAH riskini, kadın cinsiyete göre daha fazla artırabileceğini düşündürmüştür.

Kanda T-Kol ve LDL-K düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. Koroner arter hastalıklarının birçoğunda yalnız LDL-K yükselmesi değil, HDL-K azalması, TRG artması ve postprandial lipemi yüksekliği dahil lipid risk faktörlerinin bir kümesi söz konusudur. Çalışmalar, total kolesterol, TRG ve LDL-K yüksekliğinin koroner ateroskleroz gelişmesinde belirgin rolleri olduğunu göstermektedir. Serum kolesterol seviyesi % 300 mg'ın üstünde bulunan kişilerde koroner aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesi tehlikesi, serum kolesterol seviyesi % 200 mg' ın altındaki kimselerden 4 defa daha fazladır.^{38,39}

Bizim çalışmamızda gruplar arasında ortalama lipid düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Anjiyo normal olan grubun genel olarak lipid düzeylerinin KAH olan gruba göre daha yüksek seyrettiğini, bunun nedeninin muhtemelen KAH yönünden mevcut risk faktörleri olan hastaların seçilmesi, KAH olan 1.grubun ise daha önceleri tanı alıp, buna yönelik önlem almaları (lipid düşürücü tedavi almaları) gibi nedenlerden olabileceği düşünüldü.

Framingham Kalp Çalışması' ndan zaman içinde elde edilen veriler, 130-139 / 85-89 mmHg aralığındaki kan basıncı değerlerinin, kan basıncı düzeyleri 120/80mmHg'nın altındakilere göre, KAH görece riskinde iki katın üzerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.⁷⁷ Yine yapılan bir değerlendirmeye göre diastolik kan basıncında her 7 mmHg' lık artış için KAH riskinde % 27 oranında bir artış söz konusudur. Hipertansiyon sıklıkla insülin direnci ve obezite ile birliktelik gösterdiğinden tüm bu faktörlerin bir arada olması durumunda mevcut riskin artışı söz konusu olacaktır.²⁷

Bizim çalışmamızda KAH olan grupta % 78 oranında hipertansiyon varken, anjiyoya göre KAH olmayan grupta ise % 65 oranında hipertansiyon görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine KAH olan grupta %25 oranında diyabet görülürken, anjiyoya göre KAH olmayan grupta ise bu oran % 23 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Son yıllarda kardiyovasküler tıpta en önemli araştırma konularından biri vasküler enflamasyon olmuştur. Deneysel modellerde vasküler enflamasyonun, aterosklerozun oluşumundan gelişimine ve komplike hal almasına kadar geçen sürecin

her aşamasında var olduğuna dair önemli bulguların elde edilmesi, aterosklerotik hastalıklarda vasküler enflamasyonu konu alan klinik çalışmaların yapılmasına neden olmuştur.¹³² Yine JUPITER çalışmasında⁵³ LDL yüksekliği olmayan ancak CRP yüksek olan bireylerde, statin verildiğinde kardiyovasküler olayların anlamlı bir şekilde azalması inflamasyonu yatıştırmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren bir kanıttır.

Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu, Total Kolesterol ve HDL Kolesterol düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.¹¹³

Total kolesterol düzeyleri ile hsCRP arasındaki ilişki söz konusu olduğunda bazı çalışmalar anlamlı bir bağlantı bulamazken¹³⁵, Tamakoshi ve ark.¹³⁶ yaptığı çalışmada hsCRP ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmada elde ettiğimiz verilere göre total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri hsCRP düzeylerinden bağımsız görünmektedir. Bu sonuç Retterstol ve ark.'nın ikizler üzerinde yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumludur¹³⁵ ancak LDL kolesterol ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif ilişki öngören Tamakoshi ve arkadaşlarının çalışması¹³⁶ ile çelişmektedir.

Duman ve ark. yaptığı başka bir çalışmada¹³⁷ ise, hsCRP düzeyleri ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon saptarken, hsCRP ile trigliserid ve diğer lipid profili parametreleri arasındaki ilişkinin bağımsız olduğu söylenmiştir. hsCRP ve trigliserid veya diğer lipid profili parametreleri arasındaki ilişkinin anlaşılması için daha kesin öngörüler ancak daha geniş sayıdaki gönüllü gruplarla tekrarlanacak çalışmalardan sonra söylenebilecektir.

Literatürdeki bu tür farklı sonuçları değerlendirirken özellikle LDL kolesterol için Friedewald formülünün kullanıldığı ve bu nedenle LDL kolesterolün, total ve HDL kolesterol ile trigliserid ölçümlerinin bireysel hatalarından ayrı ayrı etkilenecek, farklı çalışma gruplarında farklı sonuçlara yol açabileceği de hatırlanmalıdır.

Bizim çalışmada anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grubu (1. grup) ile anjiyografi sonucuna göre KAH olmayan (2. grup) için hs-CRP karşılaştırıldığında, her ne kadar 1. grubun ortalama değeri ($1,9 \pm 2,4$), 2. grubun ortalama değerine ($1,1 \pm 0,9$) göre yüksek olsada istatistiksel olarak gruplar arasında farklı bulunmadı ($p=0,309$).

Anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grubu (1. grup) ile anjiyografiye girmeyen kontrol grubu (3. grup) arasında hs- CRP karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak gruplar arasında farklı olduğu bulundu ($p=0,005$). Buna göre KAH olan hastalarla, başka şikayetler nedeniyle hastanemize başvurup kardiyolojik probleminin veya öyküsünün kendisinde ve ailesinde olmadığını düşündüğümüz kontrol grubumuzda (3. grup) hs-CRP düzeylerinin anlamlı farklı olması daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu.

Yine 2. grubun ortalama hs-CRP düzeyi ($1,1 \pm 0,9$), 3. grubun ortalama hs-CRP düzeyinden ($0,9 \pm 0,6$) yüksek olsada, her iki kontrol grubunda (2 ve 3. grup) hs-CRP düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı ($p= 0,512$) bulundu.

1. ve 2. grupta hs-CRP düzeyinin yaşa bağlı olarak istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir değişim göstermektedir ($p=0,013$, $p=0,009$).

Geçtiğimiz on yıl boyunca literatürde, obezite ile kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış mortalite arasındaki korelasyonu işaret eden hem epidemiyolojik hem de kesitsel çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Vücut ağırlığındaki en ufak bir değişikliğin bile hem erkekler hem de kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini 4 kat arttırdığı düşünülmektedir. Obezite riski düşünüldüğünde adipoz dokunun dağılımı önem kazanmaktadır. Kardiyovasküler ve metabolik risk, gövdesel obezite ile yakından ilişkilidir. Literatür, birçok durumda bel çevresi anlamına gelen ve abdominal subkutan yağı da içeren visseral yağın önemini ortaya koyan kaynaklarla doludur.⁶⁶

Günümüzde literatürde leptin salınımının kardiyovasküler sistem üzerinde etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Hiperleptineminin ateroskleroz gibi obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rolü olduğu yönünde kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Leptin endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunun indüklenmesi gibi birçok potansiyel aterojenik etkiye sahiptir.

Hayvanlar üzerinde ve invitro modellerde yapılan çalışmalarda oksidatif stres sonucu endotelial hücrelerden leptin salınmakta ve böylece aterojenezi başlattığı söylenmektedir. Bunun tersine leptinin nitrik oksit üretimini artırmakta ve bunun antiaterojenik olduğu söylenmektedir. Myokard infarktüsünden sonra erken reperfüzyon sırasında, eksojen leptin verilmesiyle infarkt alanının azaldığı görülmüştür. Stabil kardiyovasküler hastalığı olanlarla yapılan bir çalışmada¹³⁸ düşük bazal leptin seviyesi

olanlarda, daha sonra gelişecek kardiyovasküler olay ve ölüm gerçekleşmesinde öngörücü olduğu bulunmuştur. Yani düşük leptin seviyesi olanlarda daha az sayıda komorbid hastalık ve daha iyi metabolik profil olmasına rağmen, yüksek leptin seviyesine kıyasla kardiyovasküler hastalık prognozunun daha kötü seyrettiği bulunmuştur.

Diğer yandan leptinin proaterojenik rolüne ilişkin en güçlü kanıtlardan birisi orta derecede hiperkolesterolemisi olan 1160 erkekte iskemik kalp hastalıklarından primer korunmada atorvastatinin etkinliğini araştırmak üzere düzenlenmiş olan West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışmada, 5 yıllık izlemde artmış plazma leptin düzeylerinin akut kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir.¹²¹

Kiriş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹³⁹ koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda, yüksek leptin düzeylerinin ve metabolik sendrom varlığının karotis arterlerde erken ateroskleroz ile birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir.

Gökçe ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise leptin ile KAH ve lipid parametreleri ile ilişki bulunamamıştır.¹²² Monti ve ark. 233 hastayı içeren çalışmalarında leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda da serum leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında; 1 ve 2. grubumuzda anlamlı bir ilişki bulunamazken, 3. grubumuz olan sağlıklı kontrol grubumuzda pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). Bu ilişki cinslere göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; hem erkek hem de kadın cinsiyette leptinin BMI ile korele olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmekteyiz (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,013$).

Daha önce leptin ile yapılan çalışmalarda, kadınlardaki leptin düzeyi yüksekliği nedeninin, vücut yağ oranlarının erkeklerden daha fazla olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Yine stabil koroner arter hastalığı olan 981 kişi üzerinde yapılan çalışmada kadınlardaki median leptin düzeyi, erkeklerden daha yüksek (sırasıyla 18,1-6,8 ng/ml, $p<0,001$) bulunmuştur.¹³⁸

Kajikawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁴⁰ sigara içenlerde ve erkeklerde leptin düzeyi daha düşükken, BMI, insülin rezistansı ve bel çevresi ile leptinin pozitif korelasyon gösterdiğini bulunmuş. Aynı çalışmada metabolik sendromu

olan hastalarda metabolik sendromu olmayanlara kıyasla daha önemli oranda BMI, insülin rezistansı ve daha yüksek leptin düzeyi saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda 3 grup kendi içinde karşılaştırıldığında, leptin düzeylerinin kadın cinsiyette erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $P < 0,001$, $P = 0,002$, $P < 0,001$).

Yine bizim çalışmada leptin düzeyi, KAH olan hasta grubunda (1.grup) yaşa bağlı olarak istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir değişim göstermektedir ($p = 0,014$). Yaşın artmasıyla leptin düzeyinde yükseldiğini görmekteyiz. Yine 2. grupta leptin ile total kolesterol ve hs-CRP düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p = 0,048$, $p = 0,034$).

Wolk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ¹⁴¹ anjiyografik olarak KAH tespit edilmiş hastalarda plazma leptin düzeyi ve hastalığın prognozu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre koroner aterosklerozu anjiyografik olarak tanımlanmış hastalarda, gelişecek kardiyovasküler olayları tahmin etmede leptinin yeni bir prediktör belirteç olabileceği söylenmektedir.

Bizim çalışmada; KAH olan hasta grupta kontrol grubuna göre leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

KAH olan grup ile anjiyo normal grup karşılaştırıldığında leptin düzeyi istatistiksel olarak farklı bulunamadı ($p = 0,801$).

Yine anjiyo normal grupta kontrol grubuna göre leptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,012$).

Sonuç olarak leptin düzeyi anjiyografi sonucundan bağımsız olarak, kardiyovasküler risk faktörleri olan ve herhangi bir sebeple kardiyojji bölümüne başvurmış bireylerde, kardiyojji açıdan sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireylere göre anlamlı yüksek seyretmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Koroner arter hastası olan grupta kadınların yaş ortalaması, erkeklerden ortalama 5 yaş daha büyük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
2. Koroner anjiyografileri yapılan erkek hastaların % 90' ında koroner arter hastalığı tespit edilirken, kadınlarda bu oran % 73 idi. Bu çalışmada koroner arter hastalığı erkeklerde daha sık saptanmıştır.
3. Anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grupta, anjiyografiye girmeyen kontrol grubuna göre hsCRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0,005$).
4. Anjiyografi sonucuna göre KAH olan hasta grupta, anjiyografi sonucuna göre KAH olmayan gruba göre hsCRP düzeyi her ne kadar istatistiksel olarak gruplar arasında farklı bulunmasa da ($p=0,309$), hasta grubun ortalama hsCRP değeri daha yüksek bulundu.
5. Bu çalışma sonucunda hsCRP' nin koroner arter hastalarında değerli bir belirteç olduğu, bilinen majör risk faktörlerinin yanında, serum hsCRP düzeylerinin de dikkate alınmasının yararlı olacağı düşünülmüştür. Varılan sonuç itibariyle literatürdeki benzer çalışmaları destekler görünümündedir.
6. Leptin düzeylerinin kadın cinsiyette erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu.
7. Leptin kardiyovasküler risk faktörleri olan ve herhangi bir sebeple kardiyoloji bölümüne başvurmuş bireylerde, kardiyolojik açıdan sağlıklı olduğunu düşündüğümüz bireylere göre anlamlı yüksek seyretmektedir ve bu fark anjiyografi sonucundan bağımsızdır.
8. Leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini anlamak, obezite ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olacaktır ve belki de ileride gelişecek kardiyovasküler olayları tahmin etmek için leptin, yeni bir prediktör belirteç olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Soydan İ.** Etiyolojik faktörler: Risk faktörleri. Koroner kalp hastalığı primer sekonder korunma. 1.Baskı, İstanbul: Argos, **2001**: 67- 190.
- 2- **Gök H.** Klinik Kardiyoloji.1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, **1996**.
- 3- **Lusis A J.** Atherosclerosis. Nature, **2000**; 407: 233- 241.
- 4- **Tokgözoğlu L.** Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş, **2009**; 37: 1-6.
- 5- **Hekimoğlu A.** Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle Tıp Dergisi, **2006**; 4: 259-267.
- 6- **Johannes B.** Leptin is related to trygliseride levels, indepently of gender, BMI, waist circumference and insulin. Diabet, **1997**; 46: 860- 867.
- 7- **William GH.** Sympatetik and cardiorenal actions of leptin. Hypertension, **1997**; 30: 619-623.
- 8- **Munger MA, Hawkins DW.** Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology and prevention. JAm Pharm Assoc, **2004**; 44: 5- 12.
- 9- **Güleç S.** Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş, **2009**; 37: 1- 10.
- 10- **Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB.** A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulations, **1992**; 85: 391- 405.
- 11- **Vallace P.** Vasculer endotelium, its physiology and pathophysiology. In; Weatherall DJ et al. Oxford Text Book of Medicine, 3 ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, **1996**; 2: 2295- 2300.
- 12- **Popma JJ.** Coronary angiography and intravascular ultrasound imaging. Braunwauld's Heart Disease A Text Book of Cardiology Seventh Ed. Elsewier Saunders Philadelphia, **2005**; 423- 454.
- 13- **Wright R, Monnahan R,Kopeccky S.** Cardiac cathaterization reduces resource utilization in patients with choronic chest pain. Cathater Cardiovasc Interv, **2003**; 49: 363- 366.
- 14- **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** İç hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., **2003**: 449- 474.

- 15- **Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G.** Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata' Int Journ of Obesity **2003**; 27: 534–35
- 16- **Libby P.** Pathogenesis of atherosclerosis: cellular interactions, in: J. Loscalzo, M.A. Creager, V.J. Dzau (Eds.), Vascular Medicine, 2nd edition, Little, Brown and Company, New York, **1996**; 297- 306.
- 17- **Stary HC.** Atlas of atherosclerosis: progression and regression. The Partheon Publishing Group, New York, **2003**;13-15.
- 18- **Aslan D.** Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5.Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, **2000**: 682-697.
- 19- **[Greenland P](#), [Abrams J](#), [Aurigemma GP](#), [Bond MG](#), [Clark LT](#), [Criqui MH](#), [Friedman L](#), [Fuster V](#), [Herrington DM](#), [Kuller LH](#), [Ridker PM](#), [Roberts WC](#), [Stanford W](#), [Stone N](#), [Swan HJ](#), [Taubert KA](#), [Wexler L](#).** Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden. Circulation, **2000**; 10: 16- 22.
- 20- **Balkau B, Charles MA.** Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR) Diabet Med, **1999**; 16(5): 442- 443.
- 21- **Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O’Leary D, Psaty B, Robbins J.** Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the cardiovascular health study. Am J Epidemiol, **1994**; 139: 1164- 1179.
- 22- **[Rong JX](#), [Rangaswamy S](#), [Shen L](#), [Dave R](#), [Chang YH](#), [Peterson H](#), [Hodis HN](#), [Chisolm GM](#), [Sevanian A](#).** Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol, **1998**; 18: 1885- 1894.
- 23- **Salonen JT, Hertkuala S, Yamamoto R.** Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet, **1992**; 339: 883- 887.
- 24- **Libby P, Ridker P M, Genest J.** The vasküler biology of atherosclerosis and risk faktors for atherosclerotic disease. Braunwald E, Zipes DP. Heart Disease 6th Ed. Philadelphia: Saunders, **2001**; 995- 1039.
- 25- **Ersanlı M.** Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi. Türk Kardiyol Dern Arş, **2007**; 35: 1-7.
- 26- **Falk E, Fuster V.** Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O’ Rourke RA, Hurst’s The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-HillMedical Publishing Division; **2000**; 35: 1065-1093.
- 27- **Yılmaz Y, Öngen Z.** Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş, **2009**; 37: 7- 13.

- 28- Vaisse C, Halaas JL, Horvarth CM, Darnell JE, Stoffel M, Freidman JM.** Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet*, **1996**;14: 95- 97.
- 29- Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med*, **1986**; 314: 488-500.
- 30- Wissler RW.** USA Multicenter study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*, **1991**; 623: 26–39.
- 31- Döven O.** Ateroskleroz risk faktörleri ve kliniği. Ateroskleroz ve lipid biyokimyası sempozyumu. Mersin, **2000**.
- 32- Ertaş FS.** Koroner anjiyografi: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji, Ankara Üniv Tıp Fak A.Ş.*, **1999**; 11: 229- 261.
- 33- Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M.** *Gazi Tıp Dergisi*. **2006**; 17: 1- 2.
- 34- Topol EJ, Nissen SE.** Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*, **1995**; 92: 2333- 2342.
- 35- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.** National Cholesterol Education Program National Heart, Lung Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication, **2002**.
- 36- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).** National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication, **2001**.
- 37- Witztum JL, Berliner JA.** Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, **1998**; 9: 441- 448.
- 38- Gotto AM Jr.** Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*, **1998**; 82: 220- 250.
- 39- Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V.** Hypertriglyceridemia and coronary artery disease-an update. *Indian Heart J*, **2004**; 56: 21- 26.
- 40- Girgin F, Ersöz B.** Kolesterol ve Biyolojik Psikiyatri. *Biyokimya Dergisi*, **1998**; 23: 23-32.
- 41- Anar Ş.** Kolesterol nedir. *Dünya Gıda Dergisi*, **1998**; 9: 54.

- 42- Criqui MH, Heiss G, Chon K, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchevsky S, Jacobs DR, O'Grady HK. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. NEJM, 1993; 328: 1220- 1225.
- 43- <http://www.tkd.org.tr/cg/005/pdf/2002ocak.pdf>. Erişim Tarihi: 20.01.2011.
- 44- <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/sunularim.htm>. Erişim Tarihi: 12.02.2011.
- 45- Dirican M. LDL Oksidasyonu ve Aterosklerozla İlişkisi. Biyokimya Dergisi, 1999; 24: 41-48.
- 46- Thompson GR. Lipoprotein metabolizması. Tamuęur E. Hiperlipidemi El Kitabı. 1.Baskı, İstanbul: Uycan Yayınları, 1991: 23-41.
- 47- David LN, Cox MM. Memeli metabolizmasının entegrasyonu ve hormonal regölasyonu. Bölüm 23, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. 3.Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005; 809.
- 48- Emekli N. Biochemistry of hemostatic system. In: basic and applied biochemistry. 2.Baskı, Nobel Kitapevi, 2004:341-417.
- 49- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurt's The Heart. 1.Basım, And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. şti., 2002; 1065- 1109.
- 50- Kullo J I, Gau T G, Tajik J A. Novel Risk Factors for Atherosclerosis. Mayo Clin Proc, 2000; 75: 369- 380.
- 51- Koba S, Hirano T, Shibata M, Kondo T, Suzuki H, Murakami M, Katagiri T. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. JACC, 2001; 1128-173: 248.
- 52- Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. Adv Intern Med, 2000; 45: 391- 418.
- 53- Güleç S. JUPITER çalışması: Primer korumada yeni bir yaklaşım. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 37 (4):18- 26.
- 54- Kanabrocki E, Hermida RC, Wright M, Young RMI, Bremner FW, Third JLHC. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. Chronobiol Int, 2001; 18: 73-283.
- 55- Dansky HM, Fisher EA. High-density lipoprotein and plaque regression: The good cholesterol gets even beter. Circulation, 1999; 100: 1762-1763.
- 56- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001; 285: 2486- 2497.

- 57- Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F.** Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation*, **2002**; 105: 2632- 2637.
- 58- Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L.** Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise induced myocardial ischemia in middleaged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **1995**;15: 1829- 1838.
- 59- Özcan N, Pay S, Çaliskaner Z.** Koroner kalp hastalıklarında risk faktörleri, Korunma ve tedavi. *Koroner Kalp Hastalıkları*.1. Baskı, Ankara: **1997**; 31- 58.
- 60- Ortlepp JR, Metrikat J, Vesper K, Mevissen V, Schmitz F, Albrecht M.** The interleukin -6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J Mol Med*, **2003**; 81: 578- 584.
- 61- Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK.** Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, **2003**;138: 891- 897.
- 62- Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R.** Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health*, **2005**; 31: 360- 366.
- 63- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu LS, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH.** Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet*, **2000**; 355: 865.
- 64- Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D.** Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, **2001**; 358: 1682- 1686.
- 65- <http://www.tkd-online.org/dergi/TKDA.pdf>.** Erişim Tarihi:28.01.2011.
- 66- Chandalia M, Abate N.** Obezitenin metabolik komplikasyonları: abartılmış mı yoksa inflamasyon var mı? *Journal of Diabetes and Its Complications*, **2007**; 3: 117- 128.
- 67- Alberti KG, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **1998**; 15: 539- 553.
- 68- Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM.** Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, **2008**; 102: 40- 46.

- 69- Onat A, Senocak M.** Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors, **1995**; 4: 94- 98.
- 70- Kozan O, Oğuz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S.** Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, **2007**; 61: 548- 553.
- 71- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA.** Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, **2002**; 156: 1070- 1077.
- 72- Nathan DM.** Long- term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **1993**; 328: 1676- 1685.
- 73- Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A.** Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol*, **2008**; 61: 752-764.
- 74- Champe PC, Harvey RA.** Lippincott's Biyokimya 2. Baskı. **1997**; 213.
- 75- Kırımlı Ö, Güneri S, Öztüre H, Kınay J, Nazlı C, Önvural B.** Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı almış hastalarda Lp(a). *Türk Kardiyol Dern Arş*, **1999**; 27: 26-30.
- 76- Scanu M A, Lawn M R, Berg K.** Lipoprotein (a) and Atherosclerosis. *Ann Intern Med*, **1991**; 115: 209- 218.
- 77- Süer Gökmen S, Kılıçlı G, Özçelik F, Birsin A, Gülen Ş.** Koroner kalp hastalığında serum sialik asit düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, **2000**; 25: 43- 48.
- 78- Fonseca V, Guba SC, Fink LM.** Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev*, **1999**; 20: 738- 759.
- 79- Kullo J I, Gau T G, Tajik J A.** Novel risk faktors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, **2000**; 75: 370-380.
- 80- Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I.** Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Thromb Haemost*, **1998**; 80: 749-756.
- 81- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R.** Association of fibrinogen, C reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, **1998**; 279: 1477-1482.

- 82- Assman G, Schulte H.** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*, **1992**; 70: 733-737.
- 83- Kalra SP.** Circumventing leptin resistance for weight control. *Proc Natl Acad Sci*, **2001**; 98: 4279-4281.
- 84- Flier JS.** Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Nat Acad Sci*, **1997**; 94: 4242- 4245.
- 85- Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I.** Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**; 81: 3419- 3423.
- 86- Leijssen DP, van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WH.** Regulation of average 24 h human plasma leptin level: The influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **1999**; 23: 151- 158.
- 87- Klein S, Coppack SW, Mohammed Ali V, Laund M.** Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*, **1996**; 45: 984-987.
- 88- Caro JF, Kolaczynski JV, Nyce MR.** Decreased cerebrospinal fluid / serum leptin ratio in obesity a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, **1996**; 348: 159- 161.
- 89- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper C, Devos R.** Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell*, **1995**; 83: 1263- 1271.
- 90- Ahima RS, Flier JS.** Leptin. *Annu Rev Physiol*, **2000**; 62: 413- 437.
- 91- Libby P.** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **1995**; 92: 657-671.
- 92- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB and Flier JS.** Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet induced resistance to leptin action. *Nat Med*, **1995**; 1: 1311- 1314.
- 93- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N.** Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, **1997**; 3: 1029- 1033.
- 94- Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M.** The expression of leptin and its receptors in pre- ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod*, **1997**; 3: 467- 472.
- 95- Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V.** Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*, **1999**; 194: 6- 11.

- 96- Scheinbenbogen C, Keilholz U, Richter M, Andressen R, Hunstein W.** The interleukin-2 receptor in human monocytes and macrophages: regulation of expression and release of the alpha and beta chains. *Res Immunol*, **1992**; 143: 33- 37.
- 97- Darcissac EC, Bahr GM, Parant MA, Chedid LA, Riveau GJ.** Selective induction of CD11a, b, c/CD18 and CD54 expression at the cell surface of human leucocytes by muramyl peptides. *Cell Immunol*, **1996**; 169: 294- 301.
- 98- Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatel MA, Ritter MA.** Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest*, **1999**;104: 1051- 1059.
- 99- Lord GM, Materese G, Howrad JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI.** Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, **1998**; 394: 897- 901.
- 100- Kirel B, Doğruel N.** Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **1998**; 7: 421- 423.
- 101- Roemmich JN, Rogol AD.** Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **1999**; 28: 749- 764.
- 102- Christos S, Mantzoros MD.** The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, **1999**; 130: 671- 680.
- 103- Gersh BJ, Braunvvald E, Bonow RO.** Chronic coronary artery disease, in: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**; 1272- 1352.
- 104- Spitzweg C, Heufelder AE.** More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*, **1997**;136: 590- 591.
- 105- Hatemi H.** Leptin ve vücut ağırlığının kontrolü. *Endokrinolojide Yönelişler*, **1997**; 6: 169- 170.
- 106- Auweric J, Staels B.** Leptin. *The Lancet*, **1998**; 35: 737- 742.
- 107- Christos S, Mantzoros MD.** The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, **1999**; 130: 671- 680.
- 108- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obesity*, **2002**; 26: 1407- 1433.
- 109- Baylor LS, Hackney AC.** Resing thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol*, **2003**; 88: 480- 484.

- 110- Maffei M, Stoffel M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M.** Absence of mutations in the human OB gene in Obese/ diabetic subjects. *Diabetes*, **1996**; 45: 675- 678.
- 111- Kennedy A, Gettys TW, Watson P.** The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**; 82: 1293- 1300.
- 112- Wallace AM.** Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*, **2000**; 37: 244- 252.
- 113- Iraklianaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D.** Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care*, **2001**; 24: 1299- 1300.
- 114- Güven N, El-Bershawi A, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, Kissebah AH.** *Diabetes*, **1999**; 48: 347- 352.
- 115- Alemzahed R, Lifshitz F.** Childhood obesity in. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, **2003**; 823- 858.
- 116- Fantuzzi G, Faggioni R.** Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, **2000**; 68: 437- 446.
- 117- Thomas T, Burbuera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL.** Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*, **2002**; 49: 1278- 1284.
- 118- Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA.** Leptin and thermogenesis in humans, *Acta Physiol Scand*, **1997**; 160: 83- 87.
- 119- Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP.** Leptin concentrations in women in the San Antoni Heart Study. Effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Epidemiol*, **1997**; 146: 581- 585.
- 120- Dubey L, Hesong Z.** Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol*, **2006**; 11: 269-275.
- 121- Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ.** Plasma leptin and risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, **2001**; 104: 3052- 3056.
- 122- Gökçe V, Uzun Y, Akgül A.** Leptin hormonu ile KAH ve bazı risk faktörleri arasındaki ilişki. *T Klin J Cardiol*, **2001**; 14: 168- 172.
- 123- Calabró P, Willerson JT, Yeh ET.** Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, **2003**; 108: 1930- 1932.

- 124- **Öngen Z.** Klinik kardioloji, MN Medikal and Nobel Basımevi, **2000**; 89- 92.
- 125- **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, **2000**; 342: 836- 843.
- 126- **Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker.** Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, **2004**; 29: 439-493.
- 127- **Pearson T, Mensah AG, Alexander WR.** Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*, **2003**; 107: 499- 511.
- 128- **Altekin E, Vural B.** Kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak C-reaktif proteinden yararlanım. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, **2004**; 24: 57- 61.
- 129- **Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB.** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, **1994**; 331: 417- 424.
- 130- **Anand SS, Razak F, Yi Q.** C- reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**; 24: 1509- 1515.
- 131- **Ross R.** Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med*, **1999**; 340: 115- 126.
- 132- **Grundey SM.** Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*, **2003**; 290: 3000- 3002.
- 133- **Yasue H, Kugiyama K.** Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* **1997**;36: 760-765.
- 134- **Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE.** Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* **1991**; 277: 133.
- 135- **Retterstol L, Eikvar L, Berg K.** A twin study of Creactive protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*, **2003**; 169: 279-282.
- 136- **Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Zhu S, Toyoshima H.** The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic lowgrade inflammatory state. *Int Jour Obes Relat Metab Disord*, **2003**; 27: 443-449.
- 137- **Duman C, Alioğlu E.** Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ile total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, **2006**; 4: 59-63.

- 138- Ivy A.Ku, Ramin Farzaneh-Far, Eric Vittinghoff, MaryH. Zhange, Beeya Na, MaryA. Whooley. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*, **2010**;(baskıda).
- 139- Kiriş İ, Tekin İ, Özden A, Vural H, Yeşildağ A, Şirin B, Okutan H, İbrişim E. Koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda serum leptin düzeyleri, metabolik sendrom ve karotis arterlerde erken ateroskleroz arasındaki ilişki. *Anatol J Clin Investig*, **2009**; 3: 24-31.
- 140- Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin or adiponektin with metabolik sendrom and coroner arter disease in patient with various coroner risk factors. *Int Heart J*, **2011**;52: 17-22.
- 141- <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/44/9/1819>. Erişim tarihi: 06.03.2011

EKLER

Ek 1.



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU**

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
6	09.06.2009

KARAR No 6- Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Levent Kayrın yönetiminde, Prof. Dr. Esmeray Acartürk'ün katkılarıyla, Arş. Gör. Dr. Sezen Özavcı Aygün tarafından tıpta uzmanlık tez çalışması olarak yürütülmesi öngörülen, "Koronar arter hastalığında leptin ve hsCRP düzeyleri" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

Toplantıya Katılmadı

Prof. Dr. İlter Uzel
Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Yurdanur Kılınc
Etik Kurulu Üyesi

Prof. Dr. Ayhan Uzal
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı

Prof. Dr. Mete Korkut Gülmen
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı
Prof. Dr. Neslihan Seyrek
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Süreyya Soyupak
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Mehmet Kanadaşı
Etik Kurulu Üyesi

Yar. Doç. Dr. Emre Karakoç
Etik Kurulu Üyesi

Ar. Gör. Dr. Evren Tümkaya
Etik Kurulu Üyesi

Başkentre Nuriye Kabukçu
Etik Kurulu Üyesi

Toplantıya Katılmadı
Öğrenci Temsilcisi Veysel Avcı
Etik Kurulu Üyesi

Ek 2

Denek Bilgilendirme Rıza Olur Formu

Araştırmanın Yürütücüleri:

Prof. Dr. Levent Kayrın

Araştırma Görevlisi Dr. Sezen Özavcı Aygün

Prof. Dr. Levent Kayrın ve Araştırma Görevlisi Dr. Sezen Özavcı Aygün tarafından yürütülen ‘Koroner Arter Hastalığında Leptin ve hs CRP düzeyleri’ başlıklı Çukurova Üniversitesi Bireysel Araştırma Projesi tarafından desteklenen çalışmada katılımcı olarak yer alacaksınız.

Bu çalışma çerçevesinde vereceğiniz biyolojik materyal (kan örneğiniz), sadece bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamakta olup, katılımcıya herhangi bir zarar vermeyecektir. Elde edilen sonuçlar, bireyin isteği dahilinde sadece kendisiyle paylaşılacaktır. Çalışmaya katılmama hakkınız ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkma hakkınız bulunmaktadır.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Araştırma hakkında yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı:

İmzası :

Açıklamayı yapan Araştırmacının

Adı Soyadı:

İmzası :

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sezen Özavcı Aygün
Doğum Tarih ve Yeri : 28.02.1978, Diyarbakır
Medeni Durumu : Evli
Adres : Aydınlikevler mah. 2019 sok. Diclehan apt.
12/24 Pozcu, Mersin
Telefon : 0 505 3508642
E.posta : oz.ay.gun@ hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Bitlis Ana Çocuk Sağlığı, Van 3 nolu Sağlık
Ocağı
Van Özel Empati Tıp Polikliniği
Dernek Üyelikleri : Türk Biyokimya Derneği
Türk Klinik Biyokimya Derneği
Yabancı Dil : İngilizce