

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA LİPOPROTEİN
BAĞIMLI FOSFOLİPAZ A2'NİN ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDEKİ
ROLÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Durmuş AYAN

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Ayşe Banu ÇAYCI

ANKARA
Haziran 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
yürütölmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak
kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/09/2010



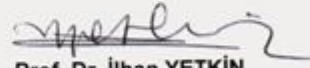
Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Banu ÇAYCI

Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. İlhan YETKİN

Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.1.1 Ateroskleroz Gelişimi	4
2.1.2 Ateroskleotik Risk Faktörleri.....	6
2.2. Ateroskleroz ve Lipoproteinler	16
2.2.1 Lipoproteinlerin Temel Yapısı.....	18
2.2.2. Plazma Lipoproteinleri.....	18
2.3. Endotel Disfonksiyonu	34
2.3.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları	34
2.3.2. Endotelden Kaynaklanan Mediatörler	36
2.3.3. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel disfonksiyonu	37
2.3.4. Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu	39
2.4. Hiperlipidemide Tedavi Hedefleri.....	40
2.4.1. Risk Değerlendirilmesi ve Risk Kategorileri.....	43
2.4.2. Lipid düzenleyen ilaçlar ve mekanizmaları	48
2.4.3. Statin Grubu İlaçlar	49
2.5. Rosuvastatin (Crestor).....	52

2.6. Diyabetin Tanımı	53
2.6.1. Epidemiyoloji	54
2.6.2. DM'un sınıflandırılması.....	56
2.6.3 Diyabetin tanı kriterleri.....	59
2.8. Karotis Renkli Doppler Ultrason	67
2.8.1 Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Saptanması.....	69
2.8.2. Plak Patogenezi	72
2.10. Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler	75
2.10.1. Lipoprotein Bağımlı Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)	75
2.10.1.1.Genel Özellikleri.....	75
2.10.1.2. Genetik Özellikleri	76
2.10.1.3. Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak Lp-PLA2	77
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	81
3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi	81
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	81
3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınamama Kriterleri.....	82
3.1.3. Kan Alma ve Serum Hazırlama	82
3.2. Deneyler	83
3.2.1. Kullanılan Reaktifler ve Aletler	83
3.3. Kullanılan Yöntemler	83
3.3.1 Lp-PLA2 Düzeyinin Ölçülmesi.....	83
3.3.2. Lipid Profili (LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigiliserid) ve Açlık Kan Şekerı Düzeyinin Ölçümü.....	85
3.3.3. Ana Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	87
3.4. Verilerin Analizi.....	89

4.BULGULAR	90
4.1 Grup I, Grup II, Grup III Hastalarının Lp-PLA2, Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Değerleri	90
5. TARTIŞMA.....	105
6. ÖZET	110
7.SUMMARY	112
8. KAYNAKLAR	114
9.TEŞEKKÜR	144
10. ÖZGEÇMİŞ.....	147

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Aterom Plak Oluşumu	5
Şekil 2: Ateroskleroz Gelişimi	5
Şekil 3: Şilomikron Yapısı	19
Şekil 4: Lipid Döngüsü	20
Şekil 5: Statinlerin etki mekanizması	51
Şekil 6: Rosuvastatin Yapısı	52
Şekil 7: DM'da ateroskleroz gelişim basamakları.....	66
Şekil 8: Karotis Arterin Lokalizasyonu.....	67
Şekil 9: Karotis Arter İMK Ölçümü ve Kullanılan Cihaz.....	68
Şekil 10: Normal Sağ ve Sol İMK Kalınlıkları	69
Şekil 11: Patolojik Sağ ve Sol İMK Kalınlıkları	70
Şekil 12: Karotis Arter Plak Görünümü	71
Şekil 13: Aterosklerotik Plak Patogenezi	72
Şekil 14: Aterosklerotik Plak Oluşumunda Etkili Hücreler	74
Şekil 15: Koroner Risk Azaltmak İçin LDL Hedef Değeri Oluşturmada Lp-PLA2'nin Rolü	79
Şekil 16: Stabil ve rüptüre plak karşılaştırılması	79
Şekil 17: Aynı hastaya ait statin Tedavi öncesi ve Sonrası İMK Değişimi	94

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Absorbansa karşı Lp-PLA2 konsantrasyonunun standart eğrisi	85
Grafik 2: Tüm hasta grupları için LpPLA2 ortalamaları sütun grafiği.....	93
Grafik 3: Tüm hasta grupları için Karotis İntima-Media Kalınlığı (İMK) ortalamaları sütun grafiği	94
Grafik 4: Tüm hasta grupları için LDL ortalamaları sütun grafiği.....	95
Grafik 5: Tüm hasta grupları için HDL ortalamaları sütun grafiği	96
Grafik 6: Tüm hasta grupları için Kolesterol ortalamaları sütun grafiği.....	97
Grafik 7: Tüm hasta grupları için Açlık Kan Şekeri ortalamaları sütun grafiği.....	98
Grafik 8:Tüm hasta grupları için Trigliserid ortalamaları sütun grafiği	99
Grafik 9: Grup I için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği	100
Grafik 10: Grup I için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği.....	100
Grafik 11: Grup I için LDL ve kolesterol arasındaki korelasyon grafiği....	101
Grafik 12: Grup II için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği	101
Grafik 13: Grup II için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği.....	102
Grafik 14: Grup II için LDL ile kolesterol arasındaki korelasyon grafiği ...	102
Grafik 15: Grup III için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği ...	103
Grafik 16: Grup III için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği....	103
Grafik 17: Grup III için LDL ile kolesterol arasındaki korelasyon grafiği ..	104

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri..	7
Tablo 2: Kan Basıncına Göre Tedavi Yöntemleri (primer tedavi).....	24
Tablo 3: Kan lipidlerinin koroner kalp hastalığı riskine göre düzenlenmesi	25
Tablo 4: NCEP ATP III Klavuzuna göre metabolik sendrom kriterleri	30
Tablo 5: TKD, KKHK ve ATP III kılavuzuna göre kan lipid sınıflaması (Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl) Sınıflama).....	42
Tablo 6: Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri.....	44
Tablo 7: Tüm gruplar için testlerin ortalama değerleri.....	91
Tablo 8: Grup I ve Grup II ortalama ve p değerleri ($p<0,01^{**}$ kuvvetli anlamlı, $p<0,05^{*}$ zayıf anlamlı)	91
Tablo 9: Grup I ve Grup III ortalama ve p değerleri ($p<0,01^{**}$ kuvvetli anlamlı, $p<0,05^{*}$ zayıf anlamlı)	92
Tablo 10: Grup II ve Grup III ortalama ve p değerleri ($p<0,01^{**}$ kuvvetli derece anlamlı, $p<0,05^{*}$ zayıf derece anlamlı).....	92

KISALTMALAR

KAH: Koroner Arter Hastalığı

MI: Miyokard İnfraktüsü

DM: Diyabetes Mellitus

NCEP: National Cholesterol Education Program

ATP: Adult Treatment Panel

LDL: Düşük Dansite Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansite Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Dansite Lipoprotein

IDL: Orta Dansite Lipoprotein

LP (a): Lipoprotein a

TG: Trigliserid

Apo (a): Apoprotein a

HMG-CoA: Hidroksi Metil Glutaril-Koenzim A

CRP: C Reaktif Protein

PAI-1: Plazminojen Aktivatör

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim

İMK: İntima Media Kalınlığı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip II diyabetli hastalarda hiperlipideminin izlenmesinde ateroskleroz belirteci olarak Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) düzeyinin kullanımı. Ateroskleroz tip II diabetin önemli komplikasyonlarından birisidir. Günümüzde, aterosklerotik plak ve akut koroner sendrom oluşumunda inflamasyonun rolü iyi bilinmektedir. Arterlerin dallanma yerleri gibi “shear stresin” az olduğu bölgelerde LDL gibi çeşitli kan molekülleri lümen yüzeyi ile daha fazla ilişki içinde bulunurlar. Bu da lipoproteinlerin, özellikle hiperlipidemi durumunda endotelden daha fazla geçişine ve endotel altında lipid birikimine neden olabilir. İntimada LDL, agregasyon, oksidasyon ve LDL-içeriğinin yıkımı gibi bir seri değişime uğrar. Bu olasılıkla doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL’e saldırısıyla gerçekleşir. LDL oksidasyona uğrayınca lizofosfatidilkolin gibi çeşitli modifiye lipidler açığa çıkar. Bu gibi modifiye lipidler endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak etki gösterirler ve monositler ve T-lenfositleri için reseptör olan lökosit adezyon molekülü, damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi proteinlerin ekspresyonuna neden olurlar. İntimaya geçen monositler makrofajlara dönüşürler.

Makrofajlar aterosklerotik lezyonun oluşmasında en önemli hücrelerdir. Okside lipoproteinleri içlerine alırlar, içlerinde kolesterol birikir ve aterosklerozun tipik hücresi olan köpük hücrelerine dönüşürler. Makrofaj içine alınan kolesterol önce yıkılır, sonra tekrar esteleştirilir ve yağ damlacıkları halinde depolanır. Bu, makrofaj köpük hücresine dönüşünceye kadar devam eder. Yağlı çizgilenme, köpük hücrelerinin T-

hücreleri ve serbest kolesterol ile sağlam endotel altında birikmesi ile oluşur. Bizde bu çalışmamızda, Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A2 enzimini çalışmayı planladık. Lipoprotein bağımlı fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) 50 kDa ağırlığında kalsiyum bağımsız bir lipazdır. Çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir ve insan plazmasında başlıca LDL ye bağlı bulunmaktadır. Aterosklerozda regülasyonu oldukça fazla değişmektedir ve yükselen plazma seviyeleri Koroner Arter Hastalığı (KAH) ile karşılıklı ilişkilidir. Ayrıca ileride olabilecek koroner arter hastalığının tahmin edilmesinde oldukça yararlı olduğu söylenmektedir. Diğer geleneksel risk faktörlerinden de (obezite, sigara kullanımı vs.) bağımsız olması Lp-PLA2'yi daha iyi bir belirteç yapmaktadır. Lp-PLA2 okside fosfolipidleri lizofosfatidilkoline ve serbest okside yağ asitlerine hidrolize etmektedir. Okside LDL'nin aterosklerotik potansiyeli içerdiği yüksek konsantrasyondaki lizofosfatidil kolinden kaynaklanmaktadır. Lizofosfatidil kolin ve okside yağ asitleri, monositler için kemoatraktandır, Okside LDL, makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Bu bilgiler doğrultusunda Lp-PLA2'nin aterosklerozdaki rolü belirgindir. Tüm bu bilgilerin sonucu olarak çalışmamızda; ilk defa antihiperlipidemik tedavi alan diabetik tedavi programındaki hastalarda (n=26) ve sağlam hastalardan oluşan kontrol grubunda (n= 20) Lp-PLA2 kan düzeyleri tedavinin izlenmesi sırasında 0.ay ve 3.ay daki kontrollerde çalışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

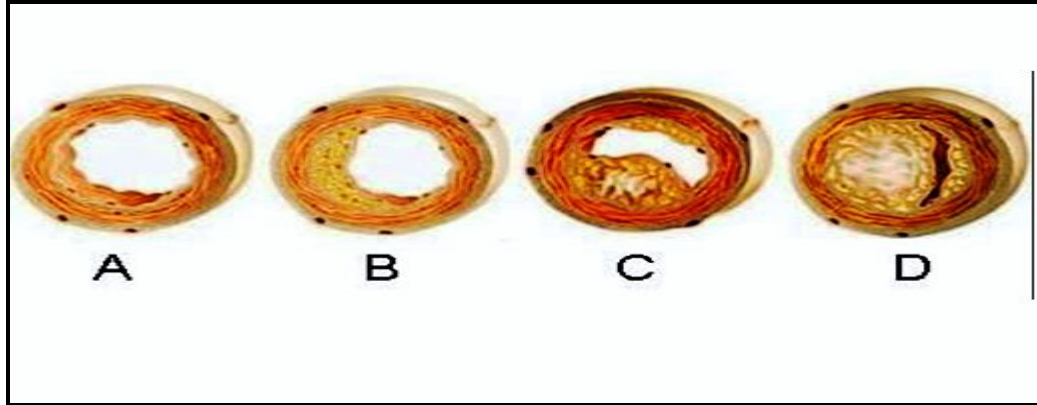
Ateroskleroz aortadan epikardial koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyen intimal bir hastalıktır. Normal insan intiması endotel hücrelerle örtülüdür. Düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadir mast hücreleri, ekstrasellüler matriks elemanları içerirler (Şekil 2).

Aterojenik uyarıdan bağımsız olarak özellikle arterlerin çatallanma noktasında doğumdan itibaren, arterlerde tıkayıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Aterosklerozun erken lezyonları, sağlam, aktif ve disfonksiyone endotelde bu intimal kalınlaşmaların mevcut olduğu bölgelerde gelişir.¹ Endotel hasarı, endotel tarafından vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Endotel hasarı devam ettikçe trombositler de endotele yapışır. Monosit adezyonu, düz kas hücre göçü, makrofaj ve düz kas hücrelerinde lipid birikimi devam ederek intimada köpük hücre birikimini artırır ve makroskopik olarak yağlı çizgilenmelerin görülmesine yol açar.²

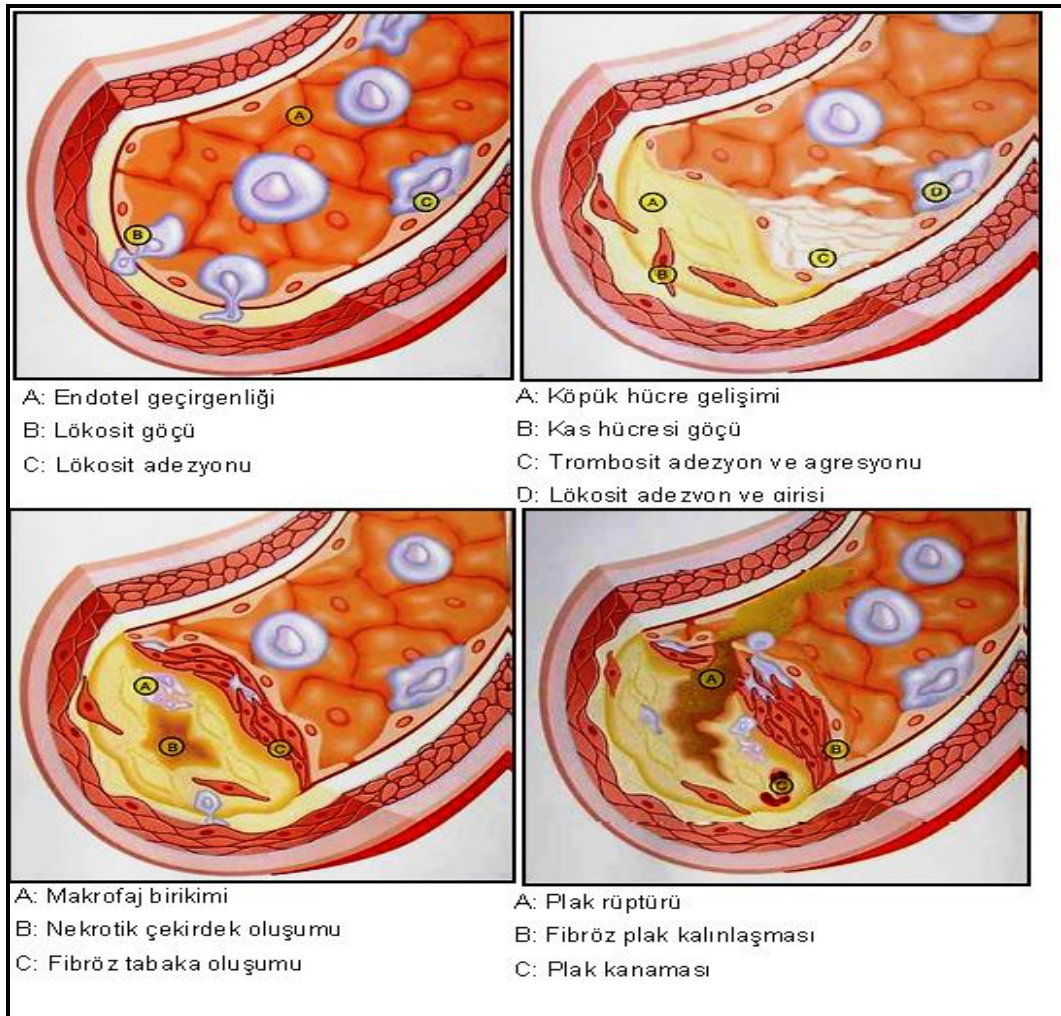
2.1.1 Ateroskleroz Gelişimi

Ateroskleroz tanım olarak, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar fibroproliferatif cevaptır.^{3,4} Bu cevapta okside olmuş lipoproteinlerin damar intimasında birikmesi, immün hücrelerin bu alana toplanarak ve sitokinler salgılayarak bu inflamatuvar sürecin ilerlemesini sağlaması yanında, düz kas hücre proliferasyonu da önemlidir. Bu durum damar duvarının kalınlaşması, esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık gurubu olan arteriyosklerozun bir parçasıdır. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık rastlanan ve en önemli formudur ve bu iki terim zaman zaman aynı anlamda kullanılmaktadır.

Aterosklerozun hastalık süreci esas olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir.⁵ Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtlara bağlı olduğunu düşündürür. Ateroskleroz ile travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerliklerin ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patojenezi için "hasara yanıt" hipotezini ortaya koymuşlardır.⁶ Okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlatmaktadır. Bu durum iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzer intimal plakların oluşmasına sebep olur (Şekil 2). Normalde sürekli travma nasıl ki skar dokusunda hipertrofiye neden olursa, çeşitli risk faktörlerinin indüklediği inflamasyonda bunun gibi etki yaparak aterom plaklarının büyümeye devam etmesini sağlar (Şekil 1).



Şekil 1: Aterom Plak Oluşumu



Şekil 2: Ateroskleroz Gelişimi

2.1.2 Ateroskleotik Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi, asemptomatik kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.⁷

Aterosklerotik damar hastalıkları olan koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarının ortak risk faktörleri vardır. Major risk faktörlerinden diyabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)].⁵ Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar. Bu da kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde toplam risk kavramını gündeme getirmiştir.⁸

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tablo 1'de özetlenmiştir.⁹

Tablo 1: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

1. Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü
Kadın akraba için <65 yaş, Erkek akraba için <55 yaş
2. Dislipidemi
HDL-kolesterol <40 mg/dL.*
Hiperkolesterolemi
Total kolesterol ≥ 200 mg/dL, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dL
3. Yaş Erkek ≥ 45 yaş, Kadın ≥ 55 yaş
4. Sigara kullanımı
5. Diabetes mellitus
6. Hipertansiyon
7. Diğer kondisyonel risk faktörleri

SKB ≥ 140mmHg , DKB ≥90mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı *HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

Bu tabloda belirtilen majör risk faktörlerinden başka kardiyovasküler hastalık için risk oluşturan birçok predispozan ve kondisyonel faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında obezite, fiziksel aktivite azlığı, sosyal ve ekonomik faktörler, psikolojik faktörler predispozan faktörleri oluştururken küçük yoğunluklu LDL, lipoprotein a, homosistein ve trigliserit yüksekliği, insülin direnci, C-reaktif protein yüksekliği, pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen düzeyi kondisyonel faktörleri oluşturmaktadır.

1) Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması:

Aterotrombotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1,3-1,6 kat artar.^{10,11} Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması

bozukluklarından başka, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklar da sayılabilir. Bu artmış risk diğer kalıtsal risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de pozitif aile hikâyesi kişilerin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir, böylece genç yaşta yapılan taramalar diğer risklerin tedavisi veya önlenmesi için faydalı olacaktır.

2) Dislipidemi: Dolaşımdaki lipoprotein fraksiyonlar 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunluk trigliserid taşırlar. Çapı en düşük olan HDL ve LDL'dir. Çapı en büyük olan ise şilomikronlardır.²¹ Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler. Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü koroner arter hastalığı için bağımsız majör risk faktörleridir.²² Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları ise kısmen etkilidir. En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL'dir. Bunda küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorunlu etkenlerdendir.²³

Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün

düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılındaki çalışmalarda statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki değişiklik (özellikle 125 mg'ın altındaki değerlerde) ile koroner olay riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.^{159,160,161}

Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, koroner arter hastalığı riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi (Trigliserid (TG)>200 mg/dL), düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45mg/dL), total kolesterol / HDL oranının 5'den büyük olması koroner arter hastalığı riskini artırır.²⁴ LDL yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır.²⁵ Düşük LDL'ye sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner arter hastalığı riski düşüktür. Bu nedenle LDL kolesterolü, aterosklerotik kalp hastalığından korunmada primer risk faktörüdür.²⁶ HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar.²⁵

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki uzun yıllar gözardı edilmiş, ancak son zamanlarda serum trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yeterince kanıt birikmiştir.²⁷ Epidemiyolojik çalışmalar hipertrigliseridemi çok yüksek serum trigliserid düzeylerinin değil hafif ve orta derecede yüksek (150-400M mg/dl) trigliserid düzeylerinin koroner hastalık için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir.²⁸

Önce buna sebep olan diğer nedenler (obezite, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, östrojen, retinoid, yüksek doz beta bloker kullanımı, ailevi disbetalipoproteinemi ekarte edilmelidir. TG>200mg/dL olduğunda ikinci bir hedef, non HDL kolesterol düzeyidir. LDL+VLDL=non HDL kolesterol veya Total kolesterol-HDL=non HDL kolesterol. Non HDL kolesterol için tesbit edilen hedef değer LDL kolesterol +30 'dur.²⁹ LDL kolesterol, trigliserid seviyesi<400mg/dL iken total kolesterol ile ileri derecede korrelasyon gösterir, fakat daha hipertrigliseridemik vakalarda bu korrelasyon bozulurken, non HDL kolesterol bütün trigliserid seviyelerinde total kolesterolle yüksek korrelasyon gösterir.³⁰

3) Yaş ve Cinsiyet: Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. Kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar, HDL kolesterol düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar.¹⁴ Bu durum kadınlarda menapoz sonrası aterosklerozun hızlanması için bir risk faktörü oluşturur.

4) Sigara Kullanımı: Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve alışkanlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkar.^{12,13} Sigara protrombotik etkisini, serbest oksijen radikallerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırarak gösterir. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini artırmak da vardır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada sigaranın ölümcül koroner olayları %70 arttırdığı gösterilmiştir.

5) Diyabet: Diyabet iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. NCEP (National Cholesterol Education) ATP III'de (Adult Treatment Panel III), diyabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin boyutu nedeniyle bir risk faktörü olarak değil bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlanmıştır.⁵ Diyabet koroner arter hastalık riskini kadınlarda 7 erkeklerde 2-3 kat arası artırır.¹⁸ Diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü genellikle hafif düzeydedir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir. Hiperglisemik ortamda glikozillenmesi artmış olan küçük yoğun LDL; karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini

sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolize küçük yoğun LDL parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein üretiminin artması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur. Diyabet vasküler endotel disfonksiyonuna da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit (NO) üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar. Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda inflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır, trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi yüksektir.¹⁹ Bu faktörler, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün mekanik stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoronar trombüs oluşur. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırdaki kan glukoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür.²⁰

6) Hipertansiyon: Sistemik arteriyel hipertansiyon koroner arter hastalığı için bağımsız major risk faktörüdür. Amerikan Birleşik Ulusal Komitesinin 7. Raporu (The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JNC 7) hipertansiyonu; sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlamaktadır.¹⁵ Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin vazoprotektif ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelial mesafeye penetrasyonuna neden olur ve lipoproteinlere

karşı endotel geçirgenliğini artırır. Damar düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adezyon ve agregasyonunun artmasına yol açar. Bu değişiklikler hiperlipidemi ile beraber ise aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Aterosklerotik plak oluşumu vasküler oksidatif stres artışına ve arter duvarında serbest oksijen radikalleri yapımının artmasına yol açmaktadır. Hipertansiyon özellikle yağlı çizgilerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun damardaki etkileri birçok yönden kolesterol yüksekliğinin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha seyrek görülmesi bu fikri desteklemektedir.¹⁶ Hipertansif bireylerin normotansif kişilere göre koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranı iki kat artmıştır.¹⁷

7) Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri:

Lipoprotein (a): Yeni risk faktörlerindendir. Karaciğerde sentezlenir. Majör lipidi içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogeneizde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir.³¹

Homosistein: Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, EDRF, nitrik oksit salgılanmasını

azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile stroke, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır.³² Eğer beraberinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyümektedir.

Fibrinojen: Trombüsün yapısını oluşturan fibrin proteinin temel maddesidir. Bir akut faz reaktanıdır ve karaciğerde yapılır. Bilindiği gibi sigara ve doku hasarı ile yükselir. Fibrinojen düzeyi her ne kadar yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile beraber bulunursa da koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.³³ Ülkemizde yapılan Tüm Erişkin Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur.³⁴

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1: Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁶

8) Diğer Predispozan Risk Faktörleri:

Obezite: Obezitede koroner arter hastalığı ve inme riski artmıştır. Obezite derecesine ek olarak vücut yağ dağılımının özel bir önemi vardır. Abdominal obezitesi olanlarda koroner arter hastalığı için diğer risk faktörlerinden lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur. Obezitede hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidir.

Fiziksel Aktivite Azlığı: Egzersiz, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, trigliseridleri ve insülin direncini azaltır. Egzersizin endojen opioidlerin salgılanmasıyla ilişkili olarak öfori verici bir etkisi vardır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği yoksa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, koroner arter hastalığı riskini arttırdığını güçlü bir şekilde göstermiştir.³⁷

Sosyal ve Ekonomik Faktörler: Ülkemizde ancak TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında sosyoekonomik düzeyi yüksek

olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur.^{38,39} Türkiye’de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

Psikolojik Faktörler: Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin koroner arter hastalığı riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile koroner arter hastalığı riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur.

2.2. Ateroskleroz ve Lipoproteinler

Lipidler plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipidlerin başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri ile esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Plazmada bulunan başlıca kompleks lipidler kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidlerdir.

Yağ Asitleri: Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar.

Kolesterol: Suda çözünmeyen bir moleküldür. Hücre membranının temel öğelerindendir. Safra asidi, adrenal steroidler ve seks

hormonlarının prekürsörüdür. Vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebildiği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya da geçebilir. Kolesterolün vücuttan atılımı ancak karaciğer tarafından safra ile olur. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanır. Kolesterol plazmada iki ayrı biçimde bulunur. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda bulunan serbest kolesteroldür. Kolesterol esterleri ise tüm kolesterolün yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve plazmada, aterom plaklarında, böbreküstü bezinin korteksinde, karaciğer ve ince barsakta fazla miktarlarda bulunur.

Trigliserid: Gliserolün yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Vücudun esas enerji deposudur. Trigliseridin hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. Fazla enerji yağ dokusunda lipid damlacıkları içinde depolanır.

Fosfolipid: Plazmadaki esas fosfolipid fosfatidilkolindir (lesitin). Kolesterol ile birlikte hücre zarının yapısındaki başlıca moleküllerden olan fosfolipidler aynı yapı içinde hem hidrofilik hem hidrofobik zincirleri taşırlar.

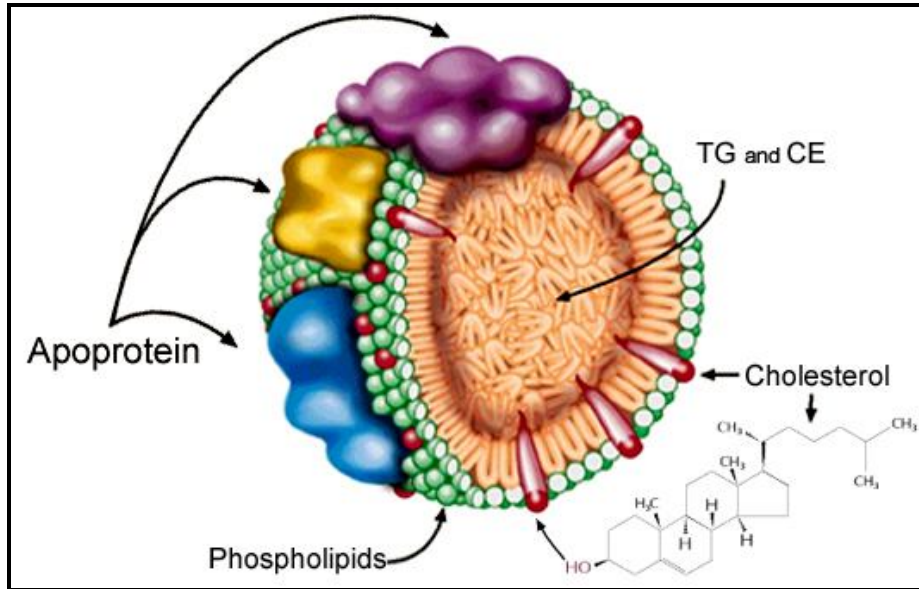
2.2.1 Lipoproteinlerin Temel Yapısı

Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidler plazmada lipoprotein denilen makromoleküller halinde taşınırlar. Tüm lipoproteinlerin temel yapısı benzer olup kolesterol esterleri ve trigliseridleri içeren bir gövdeye ve daha polar yağlardan ve apolipoproteinlerden oluşan bir dış tabakaya sahiptirler. Lipoproteinlerin esas görevi lipidlerin bir organ veya dokudan bir başkasına taşınmasıdır. İçerdiği lipidlerle hücrelerin tipik plazma membranına benzeyen ve örtücü bir yapı oluşturan dış tabaka, sıvı plazma ile içteki nonpolar lipid gövde arasındaki bir ara tabaka olarak iş görürler. Böylece bu nonpolar yüzey plazmadaki çözünmeyen kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar. Lipoprotein partikülü tanımlanan bu temel yapısı ile lipid transportunda görev alan taşıyıcı bir elemandır.

2.2.2. Plazma Lipoproteinleri

Şilomikronlar: Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipid transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını trigliseridler, kalanını ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur (Şekil 3). Şilomikronlardaki trigliseridlerin yağ asidi içeriği diyetteki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. Başlıca apolipoproteini apo B-48'dir. Trigliseridler ve kolesterol esterlerinden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden duktus torasikus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren

şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo C-II'yi alırlar. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo CII'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Şilomikronlardaki trigliseridlerin ayrılması ile oluşan şilomikron artıkları kolesterolden zenginleşmiştir. Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Şilomikronlardan serbestleşen yağ asidleri de kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır.

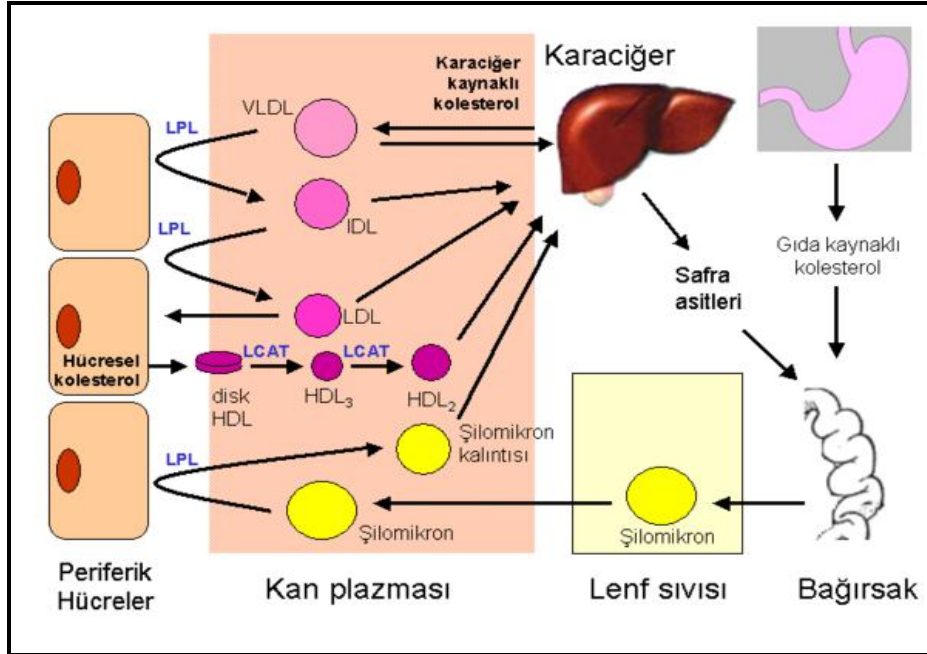


Şekil 3: Şilomikron Yapısı

VLDL: Karaciğerde sentezlenen trigliseridden zengin bir lipoproteindir. Taşıdığı trigliserid endojen trigliseriddir. Kolesterol içeriği şilomikrona göre daha fazladır. Yüzeyinde apo B ve apo E bulunur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asidlerini serbestleştirir. Böylece VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri

de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisi ile LDL teşekkül eder. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür (Şekil 4). Bu dönüşümü LDL'nin üretimi ve katabolizmasına etkisi olan faktörler belirler. Lipoprotein lipaz eksikliği veya apoprotein C-I, C-III ve E düzeylerindeki artış LDL sentezini azaltır.

IDL: Plazma konsantrasyonu çok düşüktür. VLDL metabolizmasında bir ara ürün olarak tanımlanır. Karaciğer tarafından temizlenir ya da hepatik lipazın etkisi ile LDL'ye dönüşerek katabolize olur.



Şekil 4: Lipid Döngüsü

HDL: En küçük lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve A-II'dir. Dolaşımda HDL partikülleriyle birlikte dolaşan lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)'ın etkinleşmesinde apo A-I çok önemlidir. Karaciğer ve bağırsakta üretilen HDL olgunlaşmamış bir şekilde dolaşıma verilir. Plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak olgunlaşmaya başlar. Böylece reverse kolesterol transportuna da başlamış olur. HDL partikülüne alınan kolesterol LCAT enzimi katalizörlüğünde esterleştirilir, böylece HDL'ye daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoproteinin çekirdeğine girerek HDL3 denilen partikülü meydana getirir ve bu partikül kolesterol ester içeriğini giderek arttırarak boyutu daha büyük olan HDL2'ye dönüşür. Dolaşımda apoE'nin taşınmasını sağlayan partikül ise HDL1 olarak adlandırılır. Karaciğerde hepatik lipaz HDL2'nin trigliseridlerini ve fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL3 haline dönüştürür. HDL2'deki kolesterol esterleri VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL2 karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL3'e dönüşür ve döngüsü tamamlanır. Böylece kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden toplayıp karaciğere taşıma işlevini gerçekleştirmiş olur (Şekil 4).

LDL: Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir ve yüzeyinde de sadece apo B-100 bulunur. Plazmadaki toplam kolesterolün % 70'i LDL'de bulunur. Esas olarak VLDL ve IDL katabolizması sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoproteinler kolesterol ester transferaz enzimi (CETP) aracılığıyla LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol

esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak daha aterojen olan kk ve yoğun bir molekül halini alır. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer. Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur. Bu yüzden LDL konsantrasyonu için reseptör sentez hızı anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleride serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentez hızının azaltılması HMG Co-A redüktaz aktivitesinin azaltılması ile olur. LDL yapımının miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım hızı arasındaki fark ile belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır.

LDL Kolesterol Yüksekliği: Çeşitli kanıtlar LDL kolesterol düzeyinin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü alışmalar LDL kolesterolün düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir.⁴²

Yıllar boyunca LDL kolesterolün esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL kolesterolün proinflatuar bir ajan olduğu bulunmuştur, aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuva cevabı harekete geçirmektedir. Yüksel LDL kolesterol seviyeleri ateroskleroza

tüm evrelerinde rol almaktadır: endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerinin sekresyonuna neden olur. Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksit üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi, asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur. LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir.^{43,44}

Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır. Düşük total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür. Bu durum LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu göstermektedir.^{43,44}

Primer koruma yöntemleri: Koroner Kalp Hastalığı gelişme riski yüksek olan hastaları ve diğer major aterosklerotik hastalıkları taşıyan hastaları içermektedir.

1.Koroner risk tahmini

Bu tahmin hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanım durumu, sistolik kan basıncı, ve total kolestarölü dikkate alınarak gelecek 10 yıl ve ilerisi için koroner risk tahminini içermektedir.

2.Yaşam tarzı

Yüksek riskli gruplar özellikle sigara içme alışanlığını bırakıp sağlıklı beslenerek, fiziksel aktivitelerini yerine getirmelidirler. Fazla kilo almaktan kaçınmalı ve fazla kilosu mevcutsa azaltma yoluna gitmelidir. Primer koruma yöntemleri arasında en önemli olanıdır.

3. Kan basıncı

Farklı ilaçlarla kan basıncının düşülmesi özellikle inme riskinin azaltılmasının yanı sıra koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinin önlenmesinde büyük öneme sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar değerlendirilmesinde ilk düşünülmesi gereken kan basıncı kontrolünün antihipertansif ilaçlarla düzenlenmesi ve böylece kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu ölüm risklerinin azaltılmasıdır. Kardiyovasküler hastalık riski ve kan basıncına göre tedavi yöntemi Tablo 2’de belirtilmiştir.

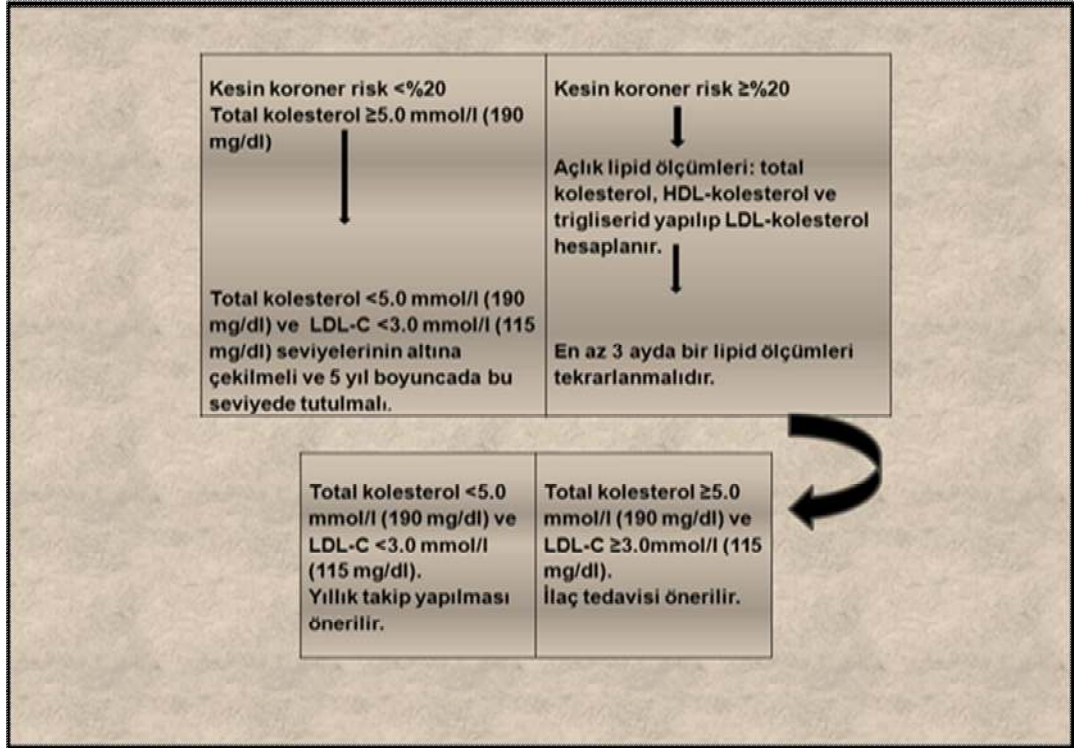
Tablo 2: Kan Basıncına Göre Tedavi Yöntemleri (primer tedavi)

Kesin koroner kalp hastalığı riski <%20 ve hedef organ hasarı bulunmuyor diyastolik kan basıncı 90-99 mmHg ve/veya	Kesin koroner kalp hastalığı riski ≥%20 ve/veya hedef organ zararı bulunmakta diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg ve /veya sistolik kan basıncı ≥140mmHg ise;	Diyastolik kan basıncı ≥100mmHg ve/veya sistolik kan basıncı ≥180mmHg ise;
Sistolik kan basıncı 140-179 mmHg ise;		
↓	↓	↓
Yaşam tarzı değişikliği ve en az 6 ayda bir kan basıncı ölçümlerinin takip edilmesi	Yaşam tarzı değişikliği ve en az 3 ayda bir kan basıncı ölçümlerinin takip edilmesi	Yaşam tarzı değişikliği ve antihipertansif ilaç tedavisi

4. Kan lipidleri

Farklı ilaçlarla ve diyetle lipid değişiminin klinik gidişi artan kolesterol ile ilişkili koroner kalp hastalıkları riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu risk azalması lipid düşürücü ajanlar (statinler) kullanılarak özellikle lipoproteinlerin değişimi ve LDL-kolesterol seviyesindeki azalma ile sağlanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Kan lipidlerinin koroner kalp hastalığı riskine göre düzenlenmesi



Sekonder koruma yöntemleri:

Sigara: Diğer tehlikelerin yanısıra, tütün kullanımının toplumsal boyutta en önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sigara ve diğer tütün mamullerinin tam olarak bırakılması gereklidir. Bu program içine imkân ölçüsünde ailenin ve işyerinin de katılması büyük önem taşır. Gerekirse, sigaranın bırakılmasına yönelik programlar ve nikotin substitüsyonu düşünülebilir.

Fiziksel aktivite: Sakin yaşam tarzının uzun vadede negatif etkilerinin bulunduğu bilinmekle birlikte, uzun süreli fiziksel aktivite programlarının prognoza etkileri konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Fiziksel aktivite uygulaması açısından sekonder koruma kapsamındaki kişileri düşük riskli (iskemi ve/veya risk taşıyan aritmisi bulunmayanlar) ve yüksek riskli (iskemi ve/veya risk taşıyan aritmisi bulunanlar) olarak iki gruba ayırmak uygun olur. Her iki grupta da, başlangıçta yapılacak bir semptom sınırlı egzersiz testi sonuçları yol göstericidir. Eğer imkân varsa bu egzersiz testi sırasında oksijen testinin de ölçülmesinin yararı büyüktür. Önerilecek egzersizin sürekli uygulanması ve haftada 3-4 günden az olmamak üzere her seferinde ısınma ve soğuma dönemleri haricinde en az 20-30 dakika sürmesi gerektiği hatırlanmalıdır.

Diyet: Diyetin iki ana hedefi vardır. Bunlardan birincisi vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak, diğeri de lipidlerin düşünülmesine katkıda bulunmaktadır.

Serum lipidleri: Serum lipidleri ile ilgili olarak, eğer miyokard infarktüsü geçirilmişse infarktüstten 4-6 hafta kadar sonra yapılacak açlık lipid değerleri ölçümü sonuçlarına göre hareket edilmelidir. Burada hatırlanması gereken husus, lipid değerleri ne olursa olsun bu kişilere 2. basamak diyetinin önerilmesidir. Ayrıca LDL hedeflerine ulaşılması konusunda ısrarlı olmalı ve eğer LDL kolesterol 100 mg/dl altına çekilmemişse, kombinasyonlar kullanılmalıdır.

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyonlu kişide ortaya çıkan koroner kalp hastalığının bir uç organ hasarı olarak değerlendirilmesi gerektiği hususu bildirilmektedir. Buna göre en az iki farklı vizite ölçülen kan basıncı “yüksek normal” olarak nitelendirilen sınıf veya daha üzerinde bulunması durumunda ilaç tedavisi gereklidir. Koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonun birlikte bulunduğu kişilerde antihipertansif tedavinin güvenilirliği veya yararları hakkında yeterli bilginiz bulunmamaktadır. Ancak, kan basıncının refleks taşikardi ve sempatik aktivasyonda yol açacak şekilde hızla düşürülmesinden kaçınılmalıdır. Kan basıncı en az 140/90 mmHg altına inecek şekilde düşürülmeli, eğer angina devam ediyorsa hedef daha düşük (<130/85 mmHg) seçilmelidir.

Aspirin: Düşük doz aspirinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve koroner olay sıklığını azaltma hususundaki yararı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, ucuz ve etkili ilaç kanıtlanmış bir kontraendikasyon olmadıkça tüm hastalarda uzun süreli tedavinin bir parçası olmak durumundadır.

Diğer ilaçlar: Miyokard infarktüsü geçirmiş ve sol ventrikül fonksiyonu normal sınırlarda olan hastalara beta bloker ilaçların mortalite ve reinfarkrüs riskini azalttığı bilinmektedir. ACE inhibitörleri de infarktüs sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi olumlu etkilerler. Bu nedenle, bir kontraendikasyon olmadıkça bu ilaçların koroner arter hastalığının uzun süreli tedavisinde yer alması gerekir.

Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Güçlü LDL kolesterol düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile yapılan beş major çalışma yayınlanmıştır: üçü sekonder koruma ve ikisi primer koruma çalışması. Tüm bu çalışmalar major koroner olaylarda belirgin bir azalma göstermiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış oluşmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL kolesterol seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonunu başlattığını saptamıştır.^{45,46,47}

LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır. Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltır. Bitki sterollerinin günlük 3 gram kullanımı, diyetteki kolesterolün ve

kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini %10-15 oranında azaltır. Diyetle alınan lif oranının artırılması LDL kolesterol seviyelerini %3-5 oranında azaltır. Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir.^{43,48}

Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olanlarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir. Sekonder korumada optimal LDL kolesterol seviyelerinin tanımlanabilmesi için yeni klinik çalışmalar başlatılmıştır; bununla birlikte pek çok çalışmadan kaynaklanan kanıtlara göre NCEP hedef olarak ≤ 100 mg/dl kolesterol seviyelerini belirlemiştir. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) LDL kolesterol seviyeleri > 130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir. LDL kolesterol seviyeleri 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda kolesterol düşürücü ilaçların başlanıp başlanmaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu hastalara maksimum ilaç dışı tedavi başlanmalıdır.^{49,50}

NCEP'in 2001'de yayımlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), LDL kolesterolün azaltılmasında, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri iki major modaliteden biri olarak yer almaktadır, diğeri ise ilaç tedavisidir. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşur: Sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolüdür.⁴²

NCEP ATP III Paneline göre tedavinin sekonder hedefi, metabolik sendromun tedavisidir. Metabolik sendromun temel 5 özelliğinden en az 3'ünün varlığı tanı kriteri olarak belirlenmiştir ⁵¹ (Tablo 4).

Tablo 4: NCEP ATP III Klavuzuna göre metabolik sendrom kriterleri

1. Abdominal obezite (bel çevresi) : erkekte >102 cm kadında >88 cm
2. Triglicerid : > 150 mg/dl
3. HDL kolesterol : erkekte < 40 mg/dl kadında < 40 mg/dl
4. Kan basıncı : > 135/85 mmHg
5. Açlık kan şekeri : > 110 mg/dL

Metabolik sendrom tedavisinde 2 genel yaklaşım vardır. Birinci strateji altta yatan sebepleri modifiye eder: fazla kiloluk/obezite, fiziksel inaktivite ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini indirekt olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise direkt olarak metabolik risk faktörlerini tedavi eder: aterosjenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombik durum, altta yatan insülin rezistansı. Klinik pratikte kısa vadede en çok başarı, eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik modifikasyonundan gelir. Bununla birlikte en büyük başarı altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır. ^{43,44,45,46,47,48,49,50,51}

HDL Kolesterol Düşüklüğü: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu tersine ilişki hem erkekler hem kadınlar için geçerli olup koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür. Ortalama 1 mg/dl HDL düşmesi koroner kalp hastalığı riskini %2-3 arttırmaktadır.^{52,53}

Koroner kalp hastalığı için düşük (< 40 mg/dL) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dL) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır.⁴²

Düşük HDL kolesterol düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunların arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır. Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar. Bunların yanı sıra beta blokerler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derece güçlü tersine korelasyon vardır ve hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder.^{52,53} Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin bir aradaki etkisini hesaba katmanın önemini koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol/HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır.

Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dL olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır.^{43,50}

NCEP ATP III, düşük HDL kolesterol düzeyini 40 mg/dL 'nin altındaki değerler olarak tanımlamaktadır. Koroner arter hastalığı olan ve HDL düzeyi düşük hastalar tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL kolesterol düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL kolesteroldür, kılavuza göre hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL kolesterol düzeyi yüksek trigliseridle ilişkili olduğundan (200-499 mg/dL), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol (non-HDL kolesterol) düzeyine ulaşmak olmalıdır. Trigliseridler < 200 mg/dL düşük ise (yalın düşük HDL kolesterol), HDL kolesterol düzeyini yükseltecek ilaçlar (fibratlar veya nikotinik asit) düşünülebilir.^{45,46,47,48,49,50}

Trigliseridler: Plazma trigliseridleri daha sonra gelişebilecek koroner arter hastalığı olaylarını öngörmeye işe yarar. Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur.^{51,52,53}

Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserid düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derece statinlerdir.⁴⁴

Aterojenik Dislipidemi: LDL kolesterol primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini arttırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir aktör olduğu için büyüyen bir öneme sahiptir. Aterojenik dislipidemisinin her bir ögesinin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^{43,51}

Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir. Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterojenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletir. Hem fibratlar hem nikotinik asit, aterojenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltir. Statinler aynı zamanda trigliseridden zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL kolesterol seviyelerini hafifçe yükselterek aterojenik dislipidemiye modifiye ederler^{43,51}.

2.3. Endotel Disfonksiyonu

2.3.1. Endotelin Yapısı ve Fonksiyonları

Kardiyovasküler araştırmalar sonucu endotelin fonksiyonları açısından önemli bir rol üstlendiği saptanmıştır. Endotelin damar iç yüzeyinde parakrin, otokrin, endokrin fonksiyonları vardır. Endotel, vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir.⁵⁴

Normal bir erişkinde damar iç yüzeyindeki tüm endotel dokusunun yaklaşık olarak yayılım alanı 700 m² civarında alana eşittir. Endotel tabakası, damar iç yüzeyinde tek katlı yassı hücrelerden oluşmuştur. Endotel dolaşımdaki maddelerin damar duvarından geçişine karşı önemli bir bariyerdir. Gerekli moleküllerin geçişini sağlamak için özel taşıma sistemleri vardır. Glukoz transportu için GLUT taşıyıcı sistemine sahiptir. Endotel hücrelerinde GLUT-1 ve GLUT-4 bulunur. Aminoasitler için katyonik aminoasit taşıyıcı sistemi vardır ve nitrik oksitin substratı olan arginin bu sayede taşınır.⁵⁵ Albumin için en önemli taşıma sistemi hücre içine doğru girinti anlamına gelen kaveolalar yolu ile yapılan taşımadır. Endotel hücre zarında, kaveolanın hücre içine alınmasını kontrol eden bir protein olan kaveolin-1 mevcuttur.⁵⁶ Damar tonusunun ayarlanması ve kan akışkanlığının sağlanması endotelin öncelikli görevleridir. 1980’de Furchgott ve Zawadski’nin yaptığı çalışmalar sonucu asetilkolinin yaptığı vazodilatasyon için sağlam endotel varlığının gerekliliği ortaya konuldu.⁵⁷ Endotel hasarı gevşetici uyarıyı konstriktör uyarıya dönüştürebilir. Nitekim endotel bütünlüğü kaybolduğunda asetilkolin vazokonstriktif etki gösterir.

Endotelden kaynaklanan maddeler damar tonusunun ayarlanmasında etkilidir. Tonusun düzenlenmesi için endotel hem dilatatör hem de konstriktör maddeleri belli bir dengede salgılamaktadır. Bunu hem çevresindeki değişiklikleri algılayarak hem de vazoaaktif maddeler salgılayarak yapar. Normalde sağlam endotel, kan akımını sorunsuz olabilmesi için nitrikoksit (NO, endotel kaynaklı relaksasyon faktör-EDRF) ve prostasiklin (PGI₂) gibi 19 vazodilatatör etkili maddeleri yapar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjinden sentezlenir. Ayrıca NO, lökosit adezyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkide gösterir.⁵⁸ Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. PGI₂ araşidonik asit ürünüdür ve vazodilatasyonun yanında trombosit agregasyonunu önleyici etkiside vardır.

Ayrıca endotel güçlü vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-1'in de yapıldığı yerdir.⁵⁹ Hücre içinde granüllerde depolanmaz ve inaktif bir molekül olan proendotelin-1 'den sentezlenir. Endotelin etkisini endotelin reseptörleri üzerinden gösterir. Bilinen 3 tip endotelin reseptörü vardır, (ET_a, ET_b, ET_c). ET_a reseptörleri uyarılınca vazokonstriksiyona, ET_b ise vazodilatasyona neden olur.⁵⁵ Kan akışkanlığının devamı ve pıhtılaşma sisteminin kontrolü endotelin diğer hayati fonksiyonudur. Bunu da heparan sülfat, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü üretimiyle yapar. Heparin benzeri maddeler antitrombin III'ü bağlayarak pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu sağlar. Araşidonik asit ürünü olan prostasiklin trombosit agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücrelerinde membran reseptörü olan trombomodulin, protein C aktivatörüdür. Protein C aktivasyonu sonucu, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) inhibe olarak, lokal fibrinoliz uyarılır. Endotel hücrelerinin yüzeyinde anneksin V denilen, antikoagülan etkili nonglikolize

proteinler de vardır. Bunlar fosfolipid bağımlı koagülasyonu inhibe ederler.⁵⁵

2.3.2. Endotelden Kaynaklanan Mediatörler

Küçük moleküller: Histamin, NO (EDRF)

Lipidler: Prostaglandin, Lökotrienler, PAF (platelet activating factor)

Proteinler : Endotelin(ET-1), Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) , Adezyon molekülleri (ICAM,VCAM), Heparin sülfat, Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), Trombomodulin, VonWillebrandFaktör, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE).⁵⁹

Vasküler inflamasyon ve ateroskleroza endotel salgıladığı maddelerle inflamasyon ve plak oluşumunu etkiler. Endotel, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α), IL-1 (interlökin-1), PAF (platelet aktivatör faktör) salgılayarak nötrofil adezyonunu ve trombosit agregasyonunu aktive ederler.⁷² İnflamasyonda endotel yüzeyinde proinflatuar etkili moleküller, intersellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), selektinler (P selektin, E selektin)'in sentezi artar.⁶⁷ Ayrıca endotel, inflamasyonda trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörler oluşturarak düz kas hücre proliferasyonunu ve kolajen sentezini etkiler. Düz kas hücrelerinin bölgesel kaybı ve düz kas hücre fonksiyonlarında bozulma, kolajen sentezini etkilediğinden, iyileşme ve tamirde aksamaya yol açarak plakta karasızlığa sebep olur.⁶¹

2.3.3. Ateroskleroz, Hiperlipidemi ve Endotel disfonksiyonu

Hiperlipidemi ve ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoproteinler birkaç şekilde endotel disfonksiyonu yapar. Düşük dansiteli lipoproteinler yoğunluklarının az olması nedeni ile damar lümeninden intimaya geçebilmektedir. Hiperkolesterolemi olanlarda bu geçiş daha fazla gerçekleşerek zamanla bu bölgede lipid birikimleri oluşmaktadır. Biriken lipidler zamanla inflamasyona neden olmakta ve makrofajların intimaya gelmesi ile enzimler ve oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri de endotel hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki göstermektedir. Bu durum endotel devamlılığında bozulmaya neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malondealdehit (MDA) oluşur. Aterosklerozda kan MDA düzeylerinde artış görülmüştür. MDA düzeyinde artış serbest oksijen radikal oluşumu ile ilişkilidir ve hiperlipidemisinin sonucudur.⁶²

Hiperkolesterolemi, NO'e bağlı damar relaksasyonunu bozar. NO lokal olarak etki gösteren ve hızlı metabolize olan bir maddedir. Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile sentezlenir.⁶³ Vasküler düz kasta vazodilatasyonu oluşturur. Bunu hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek başlatır. Hücre içinde cGMP miktarı artar. Bu da miyozin hafif zincirlerini defosforile eder. İntraselüler kalsiyum azalır ve vazodilatasyon oluşur. Hiperkolesterolemi, hem NO yapımını azaltır, hem de NO 'in aterojenezdeki inflamasyon nedeni ile oluşan oksijen radikalleri tarafından inaktive edilmesine neden olur.⁶⁴ Kolesterol yüksekliği arttıkça NO aktivitesinin inhibisyonu giderek hızlanır ve biyolojik olarak aktif NO azalır.

Bunun yanında, endotel kaynaklı vazodilatasyon yapıcı bir madde olan prostasiklin yapımı da azalma gösterir.⁶³

Hiperlipidemi ve aterosklerozda endotelin yapımı artmıştır. Endotelinler 21 aminoasitten oluşan vazokonstriktör peptidlerdir. Başlıca ebdotelde üretilirler ve homeostazın (iç dengesinin) düzenlenmesinde rol oynarlar. En güçlü vazokonstrktörlerden olan endotelinler kalp, beyin ve genel kan dolaşımı olmak üzere birçok organ ve sistemin hastalığında etkendirler.¹⁶² Lipoproteinler endotel hücresinde endotelin gen ekspresyonunun artışına sebep olurlar.⁶² Plazma endotelin düzeyleri ile aterosklerozun yaygınlığı arasında ilişki mevcuttur. Endotelin'in vazokonstriktör etkisinin yanında mitojenik özellikleri de vardır. Endotelin damar düz kas hücreleri için kuvvetli bir mitojendir. Yapılmış olan deneysel çalışmalarda aterom plakları ve neovaskülarizasyonun olduğu hiperselüler bölgelerde endotelin aktivitesi artmış olarak saptanmıştır. Makrofaj infiltrasyonunun bulunduğu alanlarda da endotelin düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür.⁶² Bu sonuçlar aterosklerozun olduğu bölgelerde endotelin aktivitesinin yüksekliği ile aterom plağının ilerlemesi ve komplikasyon gelişimi birlikteliğini düşündürmektedir.

Ateroskleroz gelişiminde endotel kaynaklı büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri de önemlidir. Bunlar; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF), interselüler ve vasküler adezyon molekülleri (ICAM, VCAM), endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)'dır. Bu maddeler düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi yanında plaktaki fibrotik sürecin (kollojen yapımı) ilerlemesini sağlar.

2.3.4. Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu

İlerleyen hiperlipidemi endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza hızlandırmaktadır. Yapılmış çalışmalarda mikroalbuminüri olan hastalarda, olmayan hastalara göre endotelin seviyeleri belirgin yüksek bulunmuştur.⁶²

Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak gelişir. Vasküler nefropatide mikroalbuminüri endotel disfonksiyonunu yansıtmaları açısından önemlidir.

Glikozilasyon, proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar.⁶⁵ Hemoglobinin glikozilasyonu sonucu oluşan Hb A1c, takip açısından önemlidir. Ayrıca Hb A1c değerinin yüksekliği ile trombosit agregasyon artışı, eritrosit deformasyonu ve kapiller bazal membran kalınlaşması arasında paralellik vardır. Damar dokusunun glikozillenmesi, endotel bazal membran kalınlaşmasının yanında mikroanjiopatik bulgulara neden olur. Bunun sonucu olarak damar duvarında vaza vazorumlar (büyük damarları besleyen damarlar) kalınlaşır, sertleşir ve beslenme kusuruna bağlı nekrotik değişimler oluşur.⁶⁶ Bu vasküler değişimler endotel disfonksiyonuna ve zamanla da iskemik kardiyak hastalık gelişimine katkıda bulunur.

2.4. Hiperlipidemide Tedavi Hedefleri

Koroner kalp hastalığı olan (sekonder koruma) ve olmayan (primer koruma) bireylerde yapılan lipid düşürücü klinik çalışmalarda tek başına serum kolesterolündeki iyileşme ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalmalar tespit edilmişti.^{67,68} Türklerde total kolesterol/HDL – Kolesterol oranının gelecekteki koroner olayların en iyi belirteçlerinden biri olduğu TEKHARF çalışmasının 10 yıllık takibinde gösterilmiştir.⁶⁹ Türk kadınlarında total kolesterol / HDL – Kolesterol oranının > 5.5 olusu, <4 olusuna göre koroner riski 1.73 kat arttırmaktadır. Batılı popülasyonlara kıyasla, Türk halkının HDL-K, apo- B, santral obezite, hiperinsülinemi, kan basıncı alanlarında yoğunlaşan göze çarpan farklılıklar izlenmiştir.⁶⁹ Bu nedenle, etkileyici koruyucu stratejiler tasarlanmalı, lipid bozukluklarının tedavisi ve koroner arter hastalığı riskini azaltmaya yönelik uygulamalar yapılmalıdır.

Nasıl Tedavi Edilmeli?

LDL düzeyini düşürücü tedavinin iki şekli vardır:

- ilaçsız tedavi (terapötik yaşam tarzı değişikliği)
- ilaç tedavisi

İlaçsız

- Diyet (doymuş yağ ve kolesterolün diyetten çıkarılması)
- Kilo fazlası olanlarda zayıflama
- Daha fazla fizik aktivite

- Diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınması

İlaç ile tedavi

- Safra asidi bağlayan reçineler
- Nikotinik asit
- Fibrik asit türevleri
- Probucol
- HMG-CoA redüktaz inhib. (STATİNLER)
- Ezetimibe (kolesterolün barsaktan emilimini inhibe eden

ilaç)

Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır. National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (NCEP ATP) 3⁷⁰ ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma (TKD-KKHK) klavuzu⁶⁹, kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar ve 1. Derece akrabalarında 50 yaş altı KKH ve / veya yüksek kolesterol düzeyi olan çocuklarda⁷¹ açlık lipid profiline (TK, HDL-K, LDL-K ve TG) bakılmasını önermektedir.

LDL-K düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişkisi devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi olarak LDL-K gösterilmektedir.

En az iki ölçüm yapılmalıdır. Total ve HDL kolesterol: açlık gerekmez, ancak trigliserid için en az 9 saat açlık gerekir. Akut miyokard infarktüsünden sonra: ilk 24 saatte veya 3 ay sonra ölçülmelidir.⁷¹

Hasta aç değil ve ve koroner arter hastalığı yoksa TK ve HDL kolesterol düzeylerine bakılıp değerlendirilebilir. Eğer her iki değer anormal ise (TK > 200 mg/dL veya HDL < 40 mg/dL) tam bir açlık sonrası lipid profili değerlendirilmelidir. ATP III tüm hastalarda kolesterol tedavisi için ilk hedef olarak LDL kolesterolü kullanmaktadır. ATP III'e göre, herhangi bir hastada lipid bozukluğu tespit edilirse anormal lipid bozukluğunun ikincil nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. Bu ikincil nedenler DM, tiroid hastalıkları, tıkalı karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve lipid düzeylerini değiştirebilen ilaçlardır.⁷ Serum lipid profili değerleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: TKD, KKH ve ATP III kılavuzuna göre kan lipid sınıflaması (Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl) Sınıflama)

LDL Kolesterol	
<100	Normal
100-129	Normal yakın/hafif yüksek
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
HDL kolesterol	
<40	Düşük
≥60	Yüksek
Trigliseridler	
<150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek
Total Kolesterol	
< 200	İstenen düzey
200-239	Sınırdan yüksek
≥240	Yüksek

2.4.1. Risk Değerlendirilmesi ve Risk Kategorileri

Bir LDL-K düzeyi elde edildikten sonra yapılması gereken hastanın KAH riskini değerlendirmektir.

NCEP ATP III'e göre LDL-K'ün dışında koroner arter hastalığı için majör risk faktörleri şunlardır:⁷⁰

1. Yaş; Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş ve üzeri ya da erken menapoz,
2. Aile öyküsü; 1. derece erkek akrabalarında 55, 1. derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce miyokard infarktüsü veya ani ölüm bulunması,
3. Sigara kullanımı,
4. Hipertansiyon 140/90 mm Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak,
5. Düşük HDL-K düzeyi (< 40 mg/dL)
6. Yüksek HDL-K düzeyi (60 mg/dL) ise koruyucu negatif bir risk faktörüdür. Bu durumda toplam riskten 1 risk faktörü çıkarılır.

NCEP ATP III'de diyabetin bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir.⁷⁰

NCEP ATP III'e göre risk faktörleri temelinde KAH risk sınıflaması ve LDL-K temelinde tedavi hedefleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı	LDL-K hedefi (mg/dL)	Yaşam tarzı değişikliği için LDL-K (mg/dL)	ilaç tedavisi için LDL-K (mg/dL)	Non HDL-K (mg/dL)
KAH ve KAH risk Eşdeğerleri(10 yıllık Risk>%20 Eğer 10 yıllık Risk %10-20 ise ≥130	<100	≥100	≥130	<130
İki veya daha fazla Risk faktörü (10yıllık risk≤%20)	<130	≥130	Eğer 10 yıllık Risk <%10 ≥160	<160
0-1 risk faktörü (10 yıllık risk faktörü <10)	<160	≥160	≥190	< 190

En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skoruması sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skoruması yaş, TK, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skoruması sistemi hastaları 3 gruba ayırır: 10 yıllık KAH riski > %20, % 10-20 ve < %10 olanlar iki ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır.

Primer Korunmada Tedavi Seçimleri:

Primer korunmada amaç KAH öyküsü olmayan bireylerde klinik kardiyovasküler olayların sıklığını azaltmaktır. NCEP ATP III, Avrupa ve Türk Kardiyoloji Derneği kılavuzları LDL-K azaltılması ve HDL-K artırılması için yaşam tarzı değişikliğinin (fiziksel aktivitenin artırılması, zayıflama, diyetle alınan doymuş yağ ve kolesterolün azaltılması, sigaranın bırakılması) çok önemli olduğunu ve her hastanın bu yönde teşvik edilmesi gerektiğini önermektedir.^{69,70,71,72}

Düşük riskli hastalar:

ATP III'e göre 0-1 risk faktörüne sahip asemptomatik bireylerin 10 yıllık KAH riski % 10 altındadır. Bu risk kategorisinde hedef LDL-K < 160mg/dL' dir. Bu bireyler için, LDL-K düzeyi > 160 olduğunda klinik takip ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir.⁷⁰ Amaç, LDL-K düzeyinin 160 mg/dL altına çekilmesidir. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasından 3 ay sonra LDL-K < 160 mg/dL ise yaşam tarzı değişikliğine devam edilir. Fakat yeterli yaşam tarzı değişikliğine rağmen LDL-K düzeyi 160-189 mg/dL ise ilaç tedavisi, klinik karar temelinde opsiyoneldir. Ciddi tek risk faktörü varlığı (yoğun sigara içimi, kontrolsüz hipertansiyon, güçlü aile öyküsü veya çok düşük HDL-K düzeyi), birçok risk faktörü, % 10'a yaklaşan 10 yıllık KAH riski ilaç kullanılmasını destekleyen durumlardır. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasına rağmen LDL-K $\geq$ 190 mg/dL ise hedef LDL-K < 160 mg/dL değerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülmesi gerektiği önerilmektedir.

Orta riskli hastalar:

NCEP ATP III'e göre en az 2 risk faktörüne sahip asemptomatik bireyler ve 10 yıllık KAH riski < % 20 ise orta riskli olarak sınıflandırılır. Orta riskli hastalar 2 gruba ayrılmaktadır:

a) En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski % 10-20 ise hedef LDL-K düzeyi < 130 mg/dL'dir. Eğer bazal LDL-K düzeyi $\geq$ 130 mg/dL ise yaşam tarzı değişikliğini ve bunun 3 ay devam etmesini önermektedir. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasından 3 ay sonra LDL-K hala > 130 mg/dL ise, hedef LDLK < 130 mg/dL değerine ulaşmak için ilaç başlanabileceğini önermektedir.

b) En az 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski < % 10 olan bireylerde de LDL-K hedefi < 130 mg/dL'dir. Bazal LDL-K $\geq$ 130mg/dL ise, LDL-K düzeylerini düşürmek için yaşam tarzı değişikliği önermektedir. Tek başına yaşam tarzı değişikliği ile LDL-K < 160 mg/dL ise yaşam tarzı değişikliği devam etmelidir. LDL-K 160 mg/dL ise hedef LDL-K < 130mg/dL düzeylerine ulaşmak için ilaç tedavisinin düşünülebileceği önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda asıl amaç uzun dönem riski azaltmaktır.

Orta derecede yüksek riskli hastalar:

NCEP ATP III, 2004 yılında yayınladığı raporda ilk kez bu risk kategorisinden söz etmektedir ⁷³. Bu raporda, en az 2 risk faktörüne

sahip asemptomatik bireyleri Framingham risk skorlaması kullanarak 10 yıllık KAH riski yönünden 3 gruba ayrılmıştır;

- a) Orta riskli hastalar: 10 yıllık KAH riski < %10 olanlar.
- b) Orta derecede yüksek riskli hastalar: 10 yıllık KAH riski %10-20 arasında olanlar. Bu hastalarda önerilen LDL-K düzeyi 130 mg/dL altıdır. Son raporda orta derecede yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliğine rağmen veya ilk tespit hiperkolesterolemik hastalarda LDL-K 100-129 mg/dL olduğu zaman LDL-K düzeyini 100 mg/dL değerinin altına çekmek için ilaç tedavisinin başlanması opsiyoneldir.
- c) Yüksek riskli hastalar ⁷³: 10 yıllık KAH riski > % 20 olanlar.

Sekonder korunmada tedavi:

Sekonder korunmada amaç KAH olan bireylerde risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek ek koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KAH riski %20'nin üzerindedir. Bu risk kategorisinde bulunan risk faktörleri; KAH ve KAH risk eşdeğerlerini (diyabet ve periferik arter hastalığı, semptomatik karotid arter hastalığı ve abdominal aort anevrizması gibi koroner olmayan aterosklerotik durumlar) kapsar. Bu hastalarda NCEP ATP III tarafından önerilen hedef LDL-K düzeyi 100 mg/dL'nin altıdır ve bu değere ulaşmak için çoğu hastada ilaç başlanması gerekeceği belirtilmektedir. Bu nedenle, tedavi hedeflerine varmak için yaşam tarzı değişikliği uygulaması ile beraber aynı anda ilaç başlanabileceği belirtilmektedir.

2004 yılında yayınlanan ATP III raporunda, çok yüksek riskli hastalarda hedef LDL-K düzeyinin 70 mg/dL olmasının isteğe bağlı bir seçenek olduğu belirtilmektedir.⁷³ Ülkemizde HDL kolesterolün yaygın olarak düşük seviyelerde bulunması koroner riski belirleyen önemli etmenlerdendir. Yüksek riskli grupta TK/HDL-K oranının 5'in altına çekilmesinin tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir.

2.4.2. Lipid düzenleyen ilaçlar ve mekanizmaları

1. Safra asidi bağlayan ilaçlar; kolestiramin, kolestipol. İntrahepatik kolesterolü safra asitlerine bağlanarak azaltırlar, LDL reseptör aktivitesini artırır. LDL'de %15-30 azalma, HDL'de %3-5 artma sağlarlar. TG'leri etkilemezler.

2. Nikotinik asit; VLDL üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipositlerden mobilizasyonunu azaltırlar. LDL'de %10-25, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %15-35 artmaya neden olurlar.

3. HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler); Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Kolesterol sentezini azaltırlar. LDL'de %20-60, TG'de %10-40 azalma, HDL'de %5-15 artmaya neden olurlar.

4. Fibratik asit deriveleri; bezofibrat, siprofibrat, klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar. LDL'de %10-15, TG'de %20-50 azalma, HDL'de %10-15 artmaya neden olurlar.^{74,75,76,77}

5. Probucol; bu ilaç LDL kolesterol seviyelerinde 20-30mg/dL düşüş sağlamaktadır. Esas olarak sirkulasyondaki LDL kolesterolün klirensini artırmaktadır.

6. Ezetimibe; Ezetimibe barsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden yeni bir ajandır. LDL-K düzeyini %18 oranında azalttığı gösterilmiştir. Statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir.

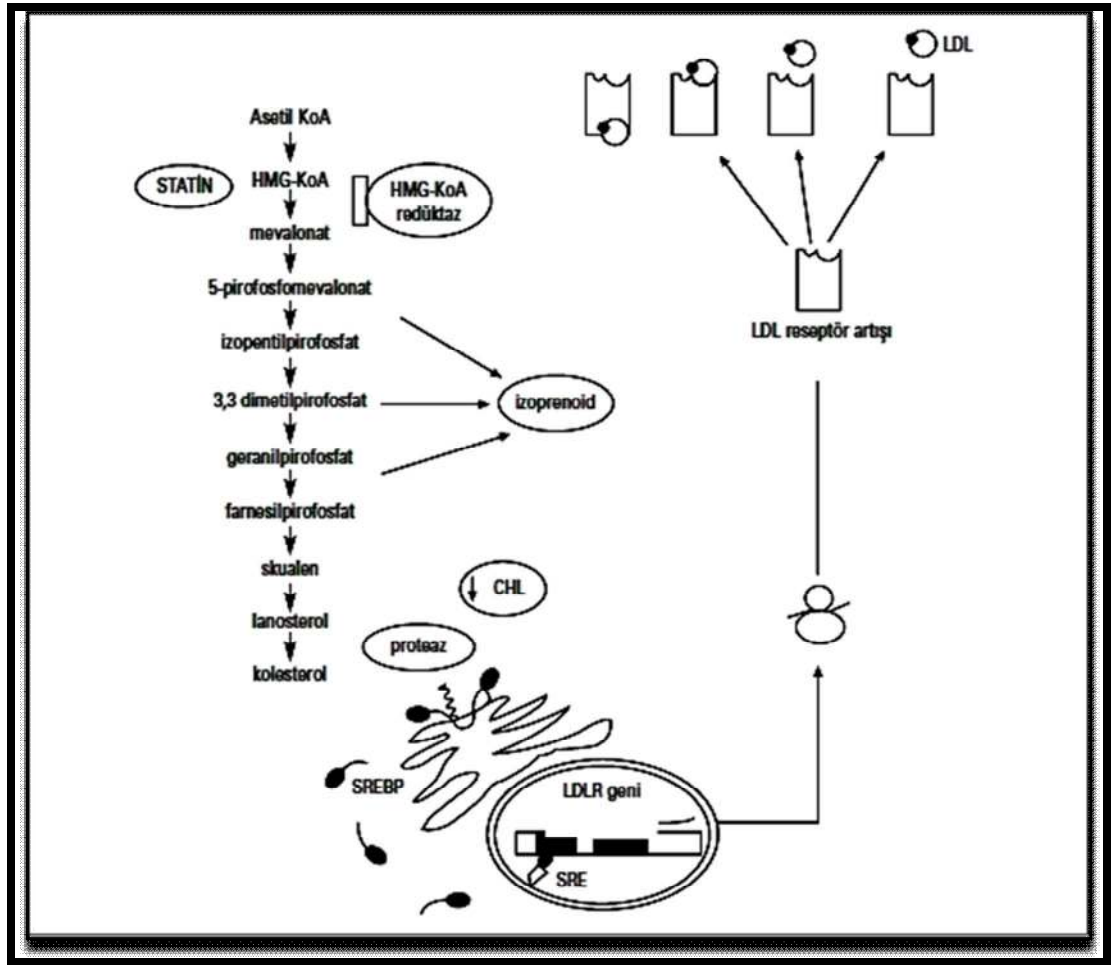
2.4.3. Statin Grubu İlaçlar

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı, en çok kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Statinler, kolesterol biosentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe edip, kolesterol biyosentezini azaltarak, aterosklerotik lezyonun içeriği olan kolesterolü azaltmış olurlar.(şekil 5)⁷⁸

Karaciğer, kolesterol sentezi ve LDL katabolizmasında major organdır. Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde

upregulasyona yol aarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve TG miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir.^{75,79,80}

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. Birçok çalışmada pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı.⁸² Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı.⁸

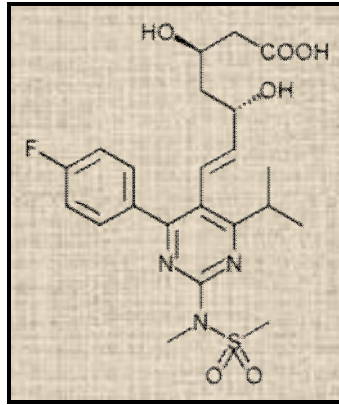


Şekil 5: Statinlerin etki mekanizması

Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar, bu nedenle yarı ömürleri kısadır. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olanlar (atorvastatin, rosuvastatin) sabah verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir.⁸⁵ Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olanlar olmak üzere 2'ye ayrılır;

1) Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin
2) Sentetik statinler: Cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin. Statinlerin maksimum etkinlikleri 3 - 4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz -yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-K'de ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Karaciğer majör etkilenen organ olduğundan statinlerin plazma düzeyleri farmakodinamik etkileri ile paralellik göstermez. Ayrıca karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması oldukça önemli bir avantaj olabilir. Pravastatin hariç diğer statinler sitokrom P-450 enzim sistemi (ilaçların oksidatif olarak suda erirliklerini kolaylaştırarak, böbreklerle atılabilir hale dönüştüren bir grup enzimin ortak adı) ile metabolize olurlar.

2.5. Rosuvastatin (Crestor)



Şekil 6: Rosuvastatin Yapısı

2003 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile miks tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Onay almış doz aralığı 10-40 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu 10 mg ile LDL kolesterolde %50, trigiliseridde %19, total kolesterolde %35 azalma

sağlar. HDL kolesterolü %8 artırır. Başlangıç dozunda en fazla LDL kolesterol düşüşü sağlayan statindir. Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir. 19 saat ile statinler arasında en yüksek plazma yarılanma ömrüne sahiptir.⁹⁰ Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliği değiştirmez.

Diyabet ve metabolik sendrom gibi HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğiyle karakterize dislipidemi durumunda etkinliğinde bir azalma olmaz.^{86,87} Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimin edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir.⁸⁸ Siklosporin, varfarin, fibrik asit türevleri ve antiasitlerle ilaç etkileşimi yapabileceğinden dikkatli kullanılmalı ve bu ilaçlarla kullanılacaksa, başlangıç dozu olarak 5 mg seçilmelidir.⁸⁹

2.6. Diyabetin Tanımı

DM eski Yunanca'da 'sifon' anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da bal anlamına gelen mel kelimesinden geliştirilmiştir.¹¹⁸

DM insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.⁹⁹

DM, 2000 yıldan beri insanlar tarafından bilinmektedir. İnsan sağlığı için sinsi bir düşman olan bu hastalık insülin ve antibiyotikler keşfedilmeden önce koma ve enfeksiyonlar ile ölüme sebebiyet vermekteydi.¹⁰⁰

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonlar erken evrede glukoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulursa ilerlemeleri engellenebilir.^{100,101}

2.6.1. Epidemiyoloji

Günümüzde bütün dünya tip 2 diyabet pandemisi ile karşı karşıyadır. 2000 yılında dahi sebebi kesin belli olmayan bu hastalık gelişimi ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Modern çağda genetik özelliklere; çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur.

Diyabet sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Ancak bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. En yüksek rakam USA'da pima kızıl derililerinde % 55 ile saptanmıştır.

Gelecek yıllarda DM sıklığı giderek artacak ve bu hızla giderse 2010 yılında 220 milyondan fazla diyabetli hasta olacaktır. Hali hazırda 100 milyondan fazla diyabetli olup bunun büyük çoğunluğu tip 2 diyabettir. 2003 yılı ADA uzmanlar toplantısında dünya diyabet prevalansı(20-79 yaş) %5,1, IGT prevalansı(20-79 yaş) %8,2 olarak bulunmuştur. Bu durum gelecekte halk sağlığını tehdit edecek önemli bir sorundur.

Tüm diyabetik hastaların %5-10'unu tip 1 DM oluşturur. Prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %0.25-1 civarındadır. Her yıl yaklaşık yüzbin kişide 7-17 tip 1 diyabet gelişmektedir. Başlangıç tanı taşı 2. dekatta pik yapmaktadır. 6. ve 7. dekatta da küçük bir 2. pik vardır. İnsidens hızı Asya, Karayipler ve Latin Amerika'da oldukça düşükken (0,1-3.5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, Portekiz, Sardinya gibi ülkelerde yüksektir(21,2-36.8/100.000). Genetik faktörler kadar çevresel faktörlerde etiyolojide oldukça önemlidir.^{94,100,103,104,115} Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslar arası standartlarda gerçekleştirilmiş araştıma bulunmamaktaydı. 1997-98 yıllarında ülke genelinde gerçekleştirilen ve randomize olarak seçilmiş 20 yaş üstünü kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'nin sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2; IGT prevalansı ise %6,7 bulunmuştur. TURDEP sonuçları ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu göstermektedir. Ülkemizde tip 1 diyabet insidansı ile ilgili ulusal ölçekte yayınlanmış bir çalışma bulunmamasına rağmen, 1994 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağı tip 1 diyabet sıklığı 2,8/100000/yıl olarak bulunmuştur.^{92,102,104,116,117}

2.6.2. DM'un sınıflandırılması

1. Tip 1 DM (beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

- a. İmmun nedenli
- b. İdiopatik

2. Tip 2 DM

Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten, insülin direnci olsun ya da olmasın insülin salınım kusurunun baskın olduğu tipe uzanan geniş bir spektrum gösterir.

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Bu hastalarda glukoz intoleransının başlangıcı veya ilk tanınması gebeliktir. Primer tedavi; fetal makrozomiyi önlemek için glisemik kontrolü sağlamaktır.

4. Diğer Spesifik Tipler

A. Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler

- a. Kromozom 20, Hepatik Nükleer Faktör (HNF)-4 Alfa (MODY 1)
- b. Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
- c. Kromozom 12, HNF-1 β (MODY 3)
- d. İnsülin Promotor Faktör – 1 (MODY 4)
- e. Neuro D1 / BETA 2 (MODY 6)

- f.** Mitokondrial DNA
- g.** Mutant insülinler
- h.** Hiperproinsülinemi
- i.** Diğerleri

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- a.** Tip A İnsülin Direnci
- b.** Leprehaunism
- c.** Rabson-Mendenhall Sendromu
- d.** Lipoatrofik diyabet
- e.** Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- a.** Pankreatit
- b.** Travma / Pankreatektomi
- c.** Neoplazi
- d.** Kistik Fibrozis
- e.** Hemokromatozis
- f.** Fibrokalkülöz Pankreatopati
- g.** Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- a.** Akromegali
- b.** Cushing Sendromu
- c.** Glukagonoma
- d.** Hipertiroidizm
- e.** Somatostatinoma
- f.** Aldosteronoma

E. İlaça ve Diğer Kimyasallara Bağlı

- a. Vakar
- b. Pentamidin
- c. Nikotinik Asit
- d. Glukokortikoidler
- e. Tiroid hormonu
- f. Diazoksid
- g. β Adrenerjik Agonistler
- h. Tiazidler
- i. Dilantin
- i. α interferon
- j. Proteaz İnhibitörleri (İndinavir, Saquinavir, Ritanavir, Nelfinavir)
- k. Atipik antipsikotikler (Klozapine, Alanzapine, Quetiopine, Risperidon)
- l. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

- a. Konjenital Rubella
- b. Sitomegalovirüs
- c. Diğerleri

G. İmmun Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları

- a. Stiff-Man Sendromu
- b. Anti insülin antikorları
- c. Diğerleri

H. Bazen Diyabetle İlişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar

- a. Down Sendromu
- b. Klinefelter Sendromu

- c. Wolfram Sendromu
- d. Friedrich Ataksisi
- e. Huntington Ataksisi
- f. Laurence-Moon-Biedl sendromu
- g. Myotonik Distrofi
- h. Porfiriya
- i. Prader Willi Sendromu
- j. Diğerleri ^{91,105}

5. Prediyabet

Bu bireylerde ya açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları normalin üzerindedir. Ancak diyabet için tanısal değildir (Açlık kan Şekeri 100-125, OGTT: 2. saat 140-199). Bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır.

2.6.3 Diyabetin tanı kriterleri

ADA (Amerikan Diyabet Birliği)'ya göre en az iki ölçümde açlık kan Şekerinin ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ölçülmesi, günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması ve diyabetik semptomların oluşu veya 75 gram OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha yüksek olması diyabet tanısını koydurur.

ADA Diyabet Tanı Kriterleri (Tip 1 ve Tip 2 Diyabet)

1. Diyabete özgü semptomlar + rastgele plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl (≥ 11 mmol/l). Rastgele kelimesi en son alınan yemeği göz önüne almaksızın günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Diyabetin klasik semptomları olarak poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı anlaşılmalıdır.

2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l). Açlık en az sekiz saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir.

3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Test dünya sağlık örgütünün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda su içinde çözündürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.

Akut dekompanseasyon ile birlikte anlamlı hiperglisemisinin olmadığı durumlarda bu kriterler başka bir günde testin tekrarı ile teyit edilmelidir.

Semptomatik hastalarda pozitif idrar glukoz testi güçlü şekilde diyabeti düşündürse de DM'un kesin tanısı için kullanılmamalıdır.¹⁰⁶

OGTT şayet uygun metodlara kesin şekilde uyularak yapılırsa yararlıdır. Bunlar üç gün boyunca yeterli karbonhidrat diyeti almak (150 gr/gün), altta yatan hastalığın olmaması ve etkileşime girecek ilaçların yokluğudur. gayet açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ise OGTT yapılmamalıdır. OGTT 75 gr. oral glukoz yüklemesinden sonra yapılır ve ara değerlendirme OGTT sırasında tanı için kullanılmamaktadır; Sadece 2. Saat değeri kullanılır.^{91,106}

Diyabet Taraması Yapılacak Kişiler

1. Diyabet için tarama ≥ 45 yaştaki tüm bireylerde, özellikle BMI ≥ 25 kg/m² olanlarda düşünülmelidir. Eğer test normal ise 3 yıllık aralıklarla tekrar edilmelidir.
2. Tarama fazla kilolu (BMI ≥ 25 kg/m²) olan ve ek risk faktörleri olanlarda daha genç yaşlarda veya daha sık yapılmalıdır. Ek risk faktörleri:
 - a. Fiziksel olarak hareketsiz yaşam alışkanlığı olanlar
 - b. Birinci dereceden akrabasında diyabet olanlar
 - c. Yüksek riskli etnik kökene mensup olanlar (Afroamerikan, Latin, yerli Amerikalı, Asyalı, Pasifik adalar)
 - d. > 4 kg bebek doğuranlar veya GDM öyküsü olanlar
 - e. Hipertansifler (> 140/90)
 - f. HDL kolesterol ≤ 35 mg/dl, ve /veya trigliserid > 250 mg/dl olanlar

- g. Polikistik over sendromu olanlar (PKOS)
- h. İnsülin direnci ile ilişkili klinik durumlar (PKOS, akantozis nigrikans vb)
- ı. Daha önceki testlerde IGT veya IFG olanlar
- i. Vasküler hastalık hikayesi olanlar.

2.7. Diyabetin Komplikasyonları

A. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması

B. Kronik (degeneratif) komplikasyonlar

1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - a. Kardiovasküler hastalıklar
 - b. Serebrovasküler hastalıklar
 - c. Periferik damar hastalıkları
2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - a. Diyabetik nefropati
 - b. Diyabetik retinopati
 - c. Diyabetik nöropati

Diyabetin akut komplikasyonlarının sıklığı tedavi olanaklarının gelişmesi ile beraber önemli ölçüde azalmıştır ve eskisi kadar önemli bir mortalite nedeni değildir. Kronik degeneratif komplikasyonlardan makrovasküler komplikasyonlar önemli bir mortalite nedenidir. Diyabetik retinopati, genellikle nefropati komplikasyonuna eşlik

eder ve çeşitli derecelerde görme kaybına neden olduğu için yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Diyabetik nöropati tüm vücutta görülmekle beraber özellikle distal ekstremiteler sinirlerini tutar. Bu hastalarda çeşitli derecelerde his kaybı yapar ve diyabetik ayak gibi komplikasyonların oluşmasını kolaylaştırır.¹⁰⁸

2.8. Diyabet ve Ateroskleroz İlişkisi

Aterosklerozun klinik etkileri ilk olarak koroner arterler, alt ekstremiteler ve ekstra kraniyal karotid arterlerin bulunduğu üç vasküler bölgede oluşmaktadır. Diyabet bu bölgelerde aterosklerozun etkileri tetiklemesinin yanı sıra sıklığını da arttırmaktadır.²⁰³

Koroner arter hastalığı diyabetik hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır ve diyabet koroner arter hastalığı riskini 2-4 katına çıkarmaktadır.^{204,205} Periferik arter hastalığının sıklığındaki artış ve diyabet arasında ilişki olduğu birçok çalışma tarafından ortaya konulmuştur.

Diyabet periferik arter hastalığının oluşumunu değiştirmektedir. Diyabetik hastalarda ön popliteal arter tıkanıklığı ve vasküler kalsifikasyon diyabet olmayanlara göre daha yaygındır.²⁰⁶ Diyabetik hastalarda amputasyon ve aralıklarla oluşan kladikasyon gibi periferik arter hastalığının semptomatik formları daha sıklıkla gerçekleşmektedir.²⁰⁷

Diyabet serebrovasküler arter sirkülasyonunu etkilemektedir, koroner ve alt eksterimite vaskülitisi üzerine etki ederek kaslarda güç kaybına yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda daha fazla ekstra kraniyel ateroskleroz oluşmaktadır.²⁰⁸ Diyabetik hastalarda kalsifiye karotid ateroma sıklığında 5 kat artış olmaktadır.²⁰⁹

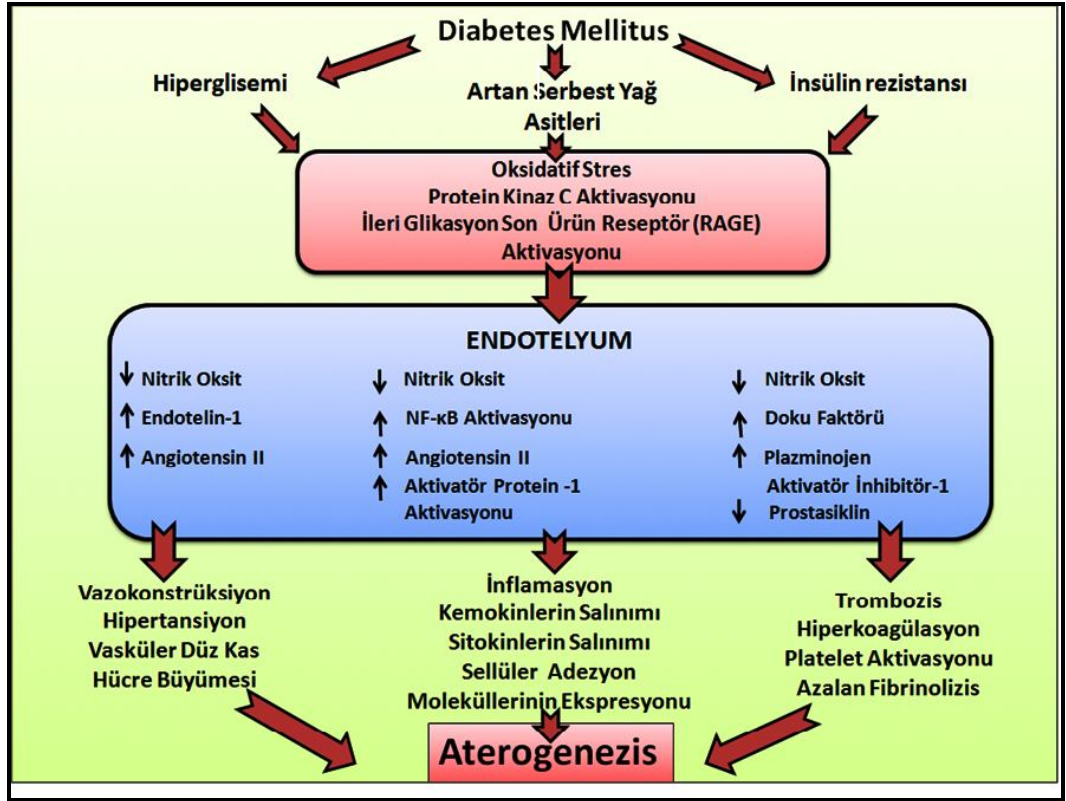
Arteriyel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili anormallikler kronik hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direncini içermektedir. Bu faktörler ateroskleroz oluşumunda etkilidir. Diyabet platelet, düz kas hücresi ve endotelin gibi hücreleri içeren birçok hücre tipinde fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır Bu bozukluklar vasküler hastalığa eğilim olduğunu işaret etmektedir.

Diyabet aterom oluşmadan önce endotelyum bağımlı vazodilatasyonu (NO-aracılı) bozmaktadır.^{210,211}(şekil 7) Temel mekanizmalardan biri diyabetiklerde endotelyum türevli NO'nin azalan biyolojik kullanımını ile açıklamaktadır. Hiperglisemi endotel ve düz kas hücrelerinde özellikle süper oksit anyonu (O_2^-) gibi reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır ve eNOS sentez aktivasyonunu bloklayarak NO üretimini inhibe eder.²¹² Süperoksit anyonu NO'yi toksik peroksinitrit iyonuna çevirerek NO'nin özelliğini kaybetmesine yol açar.²¹³ Tip 2 diyabette diğer anormal durum da endotelyum türevli NO'nin azalmasıdır. İnsülin direnci adipoz dokudan fazla miktarda serbest yağ asitlerinin ayrılmasına yol açmaktadır.²¹⁴ Bu durum protein kinaz C yolağı sinyalizasyonu ile fosfoditilinozitol-3 (PI-3) kinaz inhibisyonu (bir eNOS agonist yolağı) ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasıyla gerçekleşmektedir.²¹⁵ Peroksinitrit üretimi vazodilatör sentezini ve antiplatelet prostanoid prostasiklin sentezini azaltmaktadır. Böylece, NO'nin biyolojik kullanımı

baskın bir şekilde azalırken, yardımcı vasodilatörlerin de üretimi azalmakta ve peroksinitrit üretimi artmaktadır.²¹⁶ (Şekil 7)

Diyabet NO üretimi azaltırken, vazokonstürüktörlerin miktarını arttırmaktadır. (Şekil 7) Ek olarak vasküler tonus, endotelin-1 renin-anjiyotensin sitümülasyonunu, renal su ve tuz tutulumunu arttırmaktadır ve vasküler düz kas hücresi hipertrofisine sebep olmaktadır. İnsülin aracılı yanıt ile yükselebilen endotelin aktivitesi glikasyon son ürünleri için reseptör sitümülasyonunu, reseptör formasyonunu, gen ekspresyonunu arttırmaktadır ve artan gen ekspresyonu düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol tarafından indüklenmektedir.^{217,218} Diyabet vazokonstirüktör prostanoidler ve anjiyotensin gibi endotelium türevli vazoaktif maddeleri arttırmaktadır.^{219,220}

İntima içine monosit ve T-lenfositlerin göçü ateroskleroz ile bütünleşmektedir. T hücreler salgıladıkları sitokinlerle bu lezyonun oluşumunu modüle etmektedir. Monositler okside LDL moleküllerini fagositoz edip köpük hücresi haline gelip subendotelyal alanda birirmektedir. Bu bölgeye yerleşen köpük hücreleride yağlı çizgilenme ve aterosklerozun erken lezyonlarının oluşmasına sebep olmaktadır.²²¹ Diyabet bu patolojik süreci hızlandırmaktadır. Hiperglisemi sayesinde NO azalır, oksidatif stres artar ve ileri glikasyon son ürün oluşumu transkripsiyon faktörleri nükleer faktör kB ve aktivasyon protein 1'i arttırmaktadır (Şekil 7).



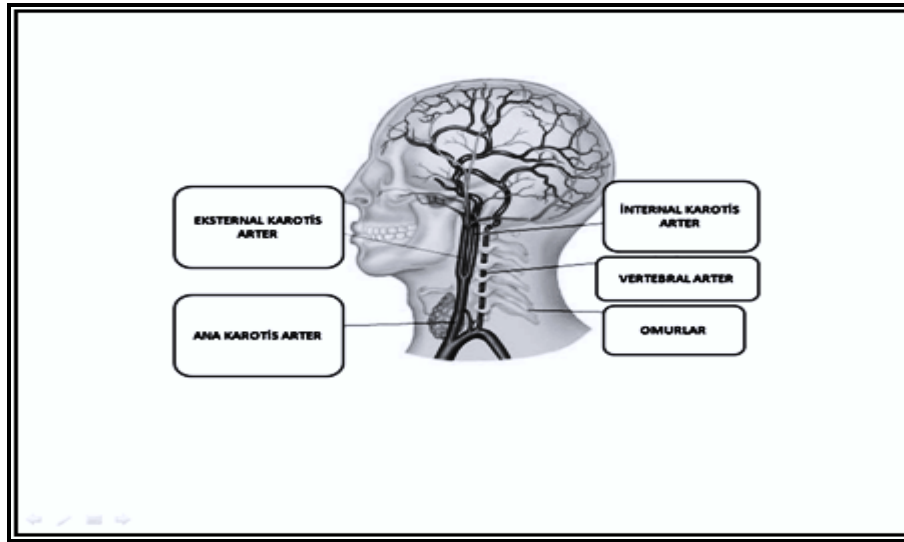
Şekil 7: DM'da ateroskleroz gelişim basamakları

Bu faktörler aterosklerozun mediatörlerinin sayısını kodlayan genlerin ekspresyonunu regüle etmektedir; örneğin, endotel yüzeydeki lökosit hücre adezyon molekülleri, monosit kemoatraktan proteinleri, lökosit-çekici kemokinler, tümör nekrosis faktör içeren aterom da bulunan proinflatuar mediatörler gibi.^{222,223,224} Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), aşırı serbest yağ asitlerinin artışı gibi lipid anormallikleri diyabette gözlenmektedir²²⁵(Şekil 7).

Aterosklerozun başlamasını hızlandırmasının yanı sıra diyabet; plak stabiliteinin bozulmasına ve klinik kalıcı bozukluklara yol açmaktadır. Diyabetik endotel hücreleri vasküler düz kas hücrelerinin

kollojeninin de novo sentezini azaltan sitokinleri düzenlemektedir.²²⁶ Diyabet kollojen yıkımını yol açan matriks metaloproteinaz üretimini arttırmaktadır.²²⁷ Kollojen plağın fibröz başlığının mekanik olarak stabilitesini sağlamaktadır. Kollojen yıkımı olduğunda ve sentezi azaldığında, plak kolayca yırtılabilir ve trombüsü tetiklemektedir. Son olarak, önemli düzeyde olan plak yırtılması trombüsün oluşumuyla vasküler tıkanmaya eğilim artmaktadır. Diyebette, endotel hücrelerde doku faktörü, aterosklerotik plakların çözünebilir koagülasyon ve fibrolitik faktörleriyle birlikte bulunan büyük prokoagulan maddelerin üretimi artmaktadır.²²⁸ (Şekil 7).

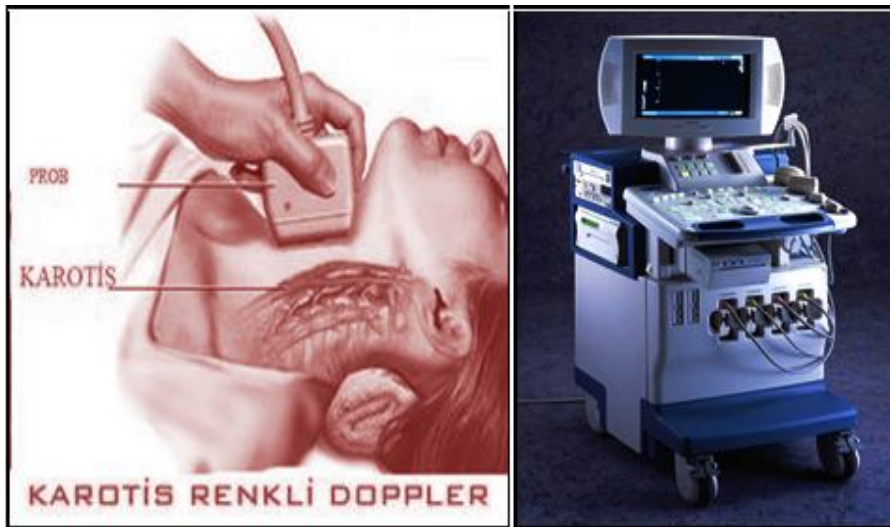
2.8. Karotis Renkli Doopler Ultrason



Şekil 8: Karotis Arterin Lokalizasyonu

Karotis Plaklarının Ultrason İle Değerlendirilmesi:

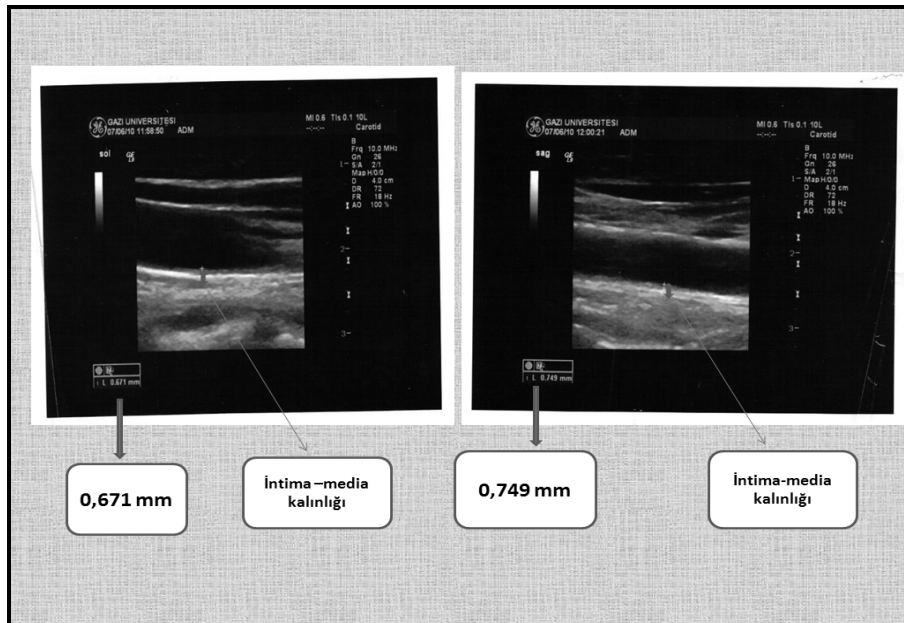
Diyagnostik ultrason, klinik ortamda rutin bir karotis incelemesi sırasında, aterosklerotik plakları kolaylıkla değerlendirilebilir. Manyetik rezonans görüntülemeye de plak kompozisyonu değerlendirilebilir ancak bu inceleme günümüzde sadece yüksek-çözünürlüklü cihazların bulunduğu araştırma ortamlarında yapılmalıdır. Ultrason cihazları plak değerlendirmesinde kullanılabilir olmasına rağmen az sayıda ultrason kullanıcısı karotis plaklarını düzenli olarak değerlendirmektedir ve plak değerlendirme konsepti, bilimsel araştırma gruplarında değişik şekilde tepkilerle karşılanmıştır. Bazıları bunu överken, bazıları değersiz bulmuştur. Bu tartışmanın kökeni, ultrasonun plak değerlendirmesindeki doğruluğu hakkındaki endişe ve karotis plak bulgularının klinik anlamı hakkındaki şüphedir. Uzun yıllardır ultrason ile plak değerlendirmesinin potansiyel değeri medikal literatürde ifade edilmiştir, ancak bu potansiyelin klinik olarak farkına varılması güç olmuştur. Bununla beraber, ultrason cihazları son dekada hatırı sayılır şekilde gelişmiştir ve karotis plak değerlendirmesinin vaat edilen yararının farkedilmesi yakındır (şekil 9). Bu nedenle, bu konuyu detaylıca gözden geçirmeye değerdir.



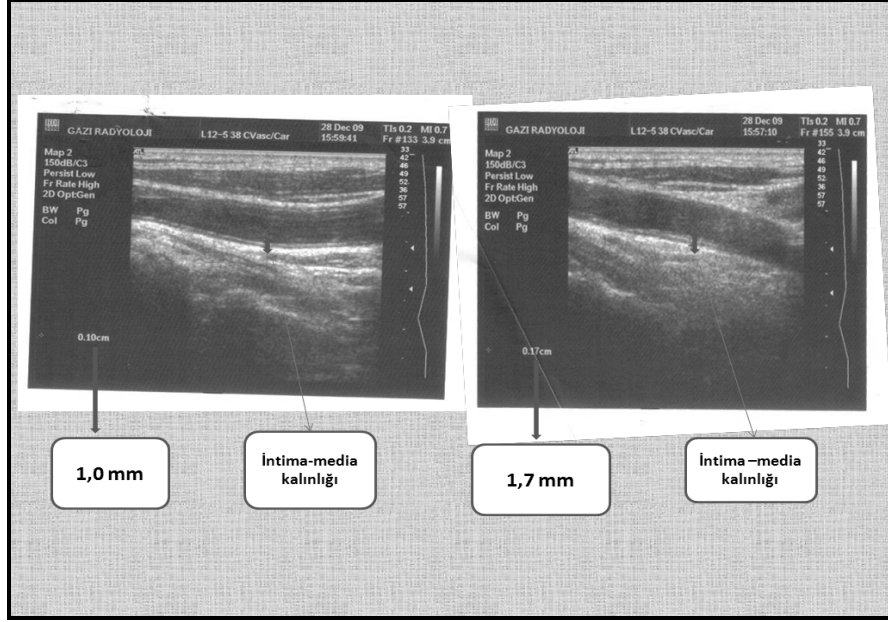
Şekil 9: Karotis Arter İMK Ölçümü ve Kullanılan Cihaz

2.8.1 Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Saptanması

Aterosklerotik plak sonografik olarak, ilk önce intima ve media tabakalarının kombine kalınlığında artış ve daha sonra arteriyel lümene uzanan ekojenik materyal olarak ortaya çıkar.¹²⁴⁻¹³² Homa ve arkadaşları⁸, kommun karotis arterde normal intiam-media kalınlığının, plaksız alanlarda yapılan ölçümlerde; $(0,009 \times \text{Yaş}) + 0,116$ formülüne uyarak, 40 yaşında ortalama 0,48'den, 100 yaşında ortalama 1,02'ye doğru yaş ile lineer olarak arttığını göstermişlerdir. Yaş ile bağlantılı değişime ek olarak, intima-media kalınlığı erken plak oluşumuna cevap olarak da artar, bu nedenle bu ölçüm çeşitli klinik ortamlarda kardiyovasküler risk işareti olarak kullanılır.^{126,128,130,132-136} Çoğunlukla, intima-media ölçümü araştırmalarda kullanılmıştır, ancak klinik ortamda kardiyovasküler risk işareti olarak da kullanılabilir. Litaretürdeki intima-media kalınlığı değişken olarak kommun karotis arterin tübüler ve bulböz parçalarından ve proksimal internal karotis arterden ölçülmüştür (şekil 8).



Şekil 10: Normal Sağ ve Sol İMK Kalınlıkları

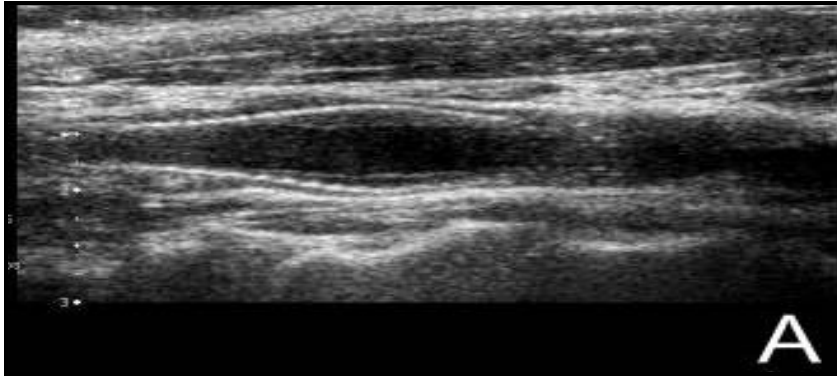


Şekil 11: Patolojik Sağ ve Sol İMK Kalınlıkları

Bildirilen çalışmalarda, normal ve anormal popülasyonlar arasında intima-media kalınlığı için eşik değer farklılık göstermiştir, bu nedenle de anormali tanımlayan tek bir eşik değer saptamak zordur. Ek olarak, daha önce tanımlanan yaşa bağlı değişkenlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununa beraber, intima-media kalınlığının 0,9 mm veya daha fazla olması anormal bir bulgudur ve genellikle bu kalınlıktaki intima-media tabakasına sonografik olarak izlenebilen bir plak da eşlik etmektedir (şekil 11). İntima-media kalınlığı ölçümünde 0,9 mm'nin altındaki değerler için ateroskleroz açısından daha az risk taşıdığı belirtilmektedir (şeki 10). Eski incelemelerin intima-media kalınlığının ölçümüne, artık tavsiye edilmeyen, gözle görülen plak bulunan alanları dahil ettiği unutulmamalıdır. İntima-media kalınlığı ölçümü görünür plakları içermemelidir.^{134,135}

İntima-media kompleksinin kalınlaşması gizli plak oluşumunu işaret eder (şekil 12). Ama elbette plak karotis arter lümenine uzanacak yeterli boyuta ulaştığı zaman ultrason ile direkt olarak görülebilir. Küçük karotis arter plakları 50 yaşın üzerindeki bireylerde oldukça sık bulunur.^{129-131,134,136} ve plak prevalansı yaş ile artar; 80 ile 100 yaş arası erkeklerde prevalans %80'in üzerindedir (prevalan kadınlarda biraz daha azdır). Prevalansı yüzünden, küçük karotis plaklarının önemi belirsizdir. Büyük ve potansiyel olarak tehlikeli plaklar nadiren oluşur, geniş popülasyonlu çalışmalarda 50 yaş ve üzeri erkek ve kadınlarda sıklığın %2 veya daha az olduğu bildirilmiştir.¹²⁹

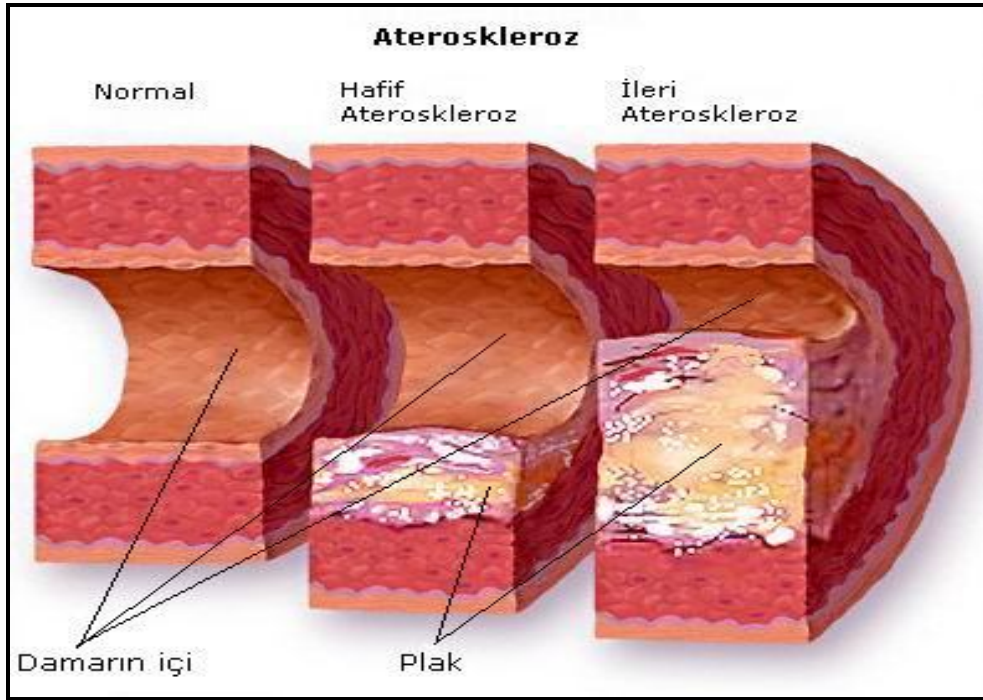
Bildirilen çalışmalarda arasında plak saptanmasında gözlemci varyasyonu orta-iyi arasında değişir.^{133,134,135,136} Bu varyasyonun nedenleri teknolojinin beceri seviyesi, ultrason görüntü kalitesi aynı damar segmentinin incelenmesinde başarısızlık ve plak varlığını işaret eden bulguların benzer olarak tanımlanmasındaki eksikliklerdir. Cihaz ve metodlardaki gelişmelerle, gözlemci varyasyonunun zamanla düzelmesi beklenebilir ancak doğru olarak plak saptanmasının sağlanması için teknik gayret ile kalite teminat metodları gerekmektedir.



Şekil 12: Karotis Arter Plak Görünümü

2.8.2. Plak Patogenezi

Günümüzdeki geçerli teori aterosklerozun, arterleri döşeyen endotelial hücrelerin rol aldığı hasara bir cevap olduğu temeline dayanır.^{137,143,144,145,146,147} Plak formasyonu (Şekil 13) seyrinde üç süreç meydana gelir. İlk önce kandaki lipidler subendotelde birikir. İkinci olarak lipid materyali makrofajlar tarafından alınır, mikroskopik köpüklü görünümünden adını alan köpük hücreleri oluşur (Şekil 14). Son olarak, düz kas hücreleri musküler tabakadan subendotelial tabakaya göç eder ve fibroblastlara dönüşür. Bunlar plak içerisinde bir kollejenöz (fibröz) matriks ve intimal tabakanın altında plağın luminal kenar yüzünde fibröz bir başlık (fibröz cap) oluşturur. Bu noktaya kadar plak tabakası stabildir.

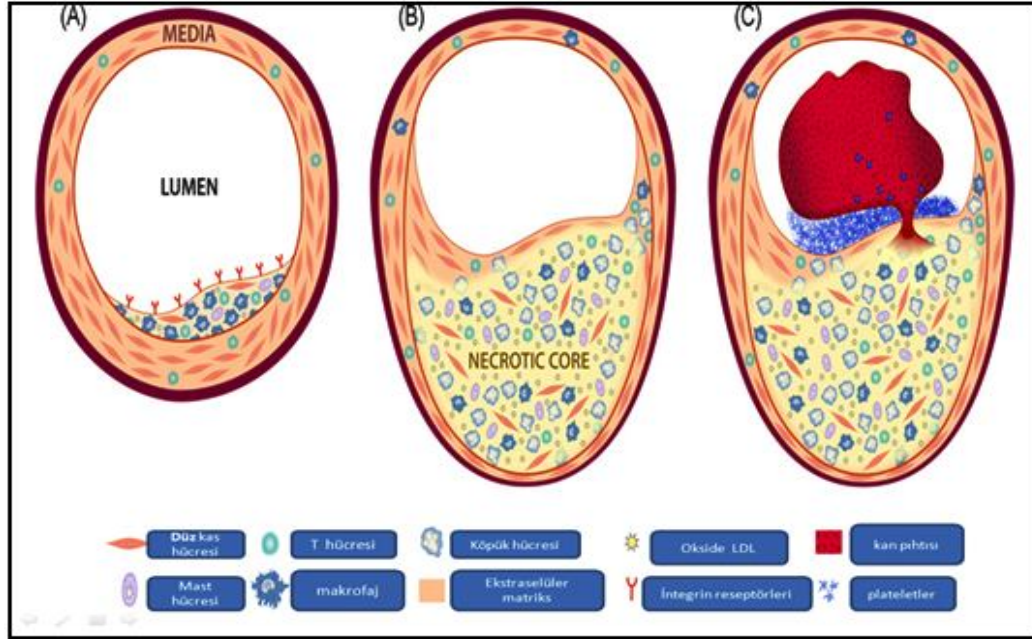


Şekil 13: Aterosklerotik Plak Patogenezi

Plak gelişiminde inflamasyonun önemli patojenik rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. Köpük hücre safhasından başlayarak, inflamasyon sürece katılır. Devam eden inflamasyon köpük hücrelerinin ve plağın diğer komponentlerinin yıkılmasına neden olur ve inflamatuvar olay plağın yapısını parçalar, fibröz başlığı zayıflatır ve intimaya uzanır. Ayrıca son yıllarda plak oluşumunda bakteriyel enfeksiyonun rol oynayabileceğini düşündüren kanıtlar bulunmuştur.^{147,148,149} Enfeksiyonun rolü ve inflamatuvar cevapla enfeksiyonun ilişkisi yakın zamanda tartışılmıştır.

İnflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon incelemesi plak oluşum araştırmalarında heyecan verici birçok gelişmeden ikisidir. Belki de sonunda plak patogenezi anlamaya yaklaşıyoruz ve belki de bu aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde daha iyi metodlara öncülük edecektir.

Ankomplike ve komplike olmak üzere iki geniş aterosklerotik plak kategorisi vardır. Ankomplike veya stabil plağın yapısı büyük oranda uniformdur ve subintimal fibröz başlık ile sarıdır. Komplike plağın yapısı uniform değildir. Bunun yerine plak, inflamasyonun neden olduğu plak nekrozu ile sonuçlanan dejeneratif olaylar ile bozulur, plak yapısı içerisine hemoraji, kalsifikasyon, fibröz başlığın incelmesi veya parçalanması, endotelyal tabakanın parçalanması ve plak ülserasyonu oluşur.



Şekil 14: Aterosklerotik Plak Oluşumunda Etkili Hücreler

Daha önce belirtilen dejeneratif değişiklikler arasında en önemlileri, plak içeriğinin kan akımına dökülmesine ve direkt olarak embolizasyona neden olabilecek fibröz başlığın ve endotelin parçalanmasıdır. Embolizasyona ayrıca trombositlerin veya trombüsün çıplak plak yüzeyine yapışması da neden olabilir. Bu materyal takiben kan akımına dökülür ve oradan da beyne ilerleyip, serebral arterleri oklüde edebilir ve iskemi ya da infarkta neden olabilir.

Plak gelişimi hakkında bugünkü düşüncenin merkezi, stabil-ankomplike plağın, kronik inflamasyon, plak nekrozu ve hemorajiyi içeren bir hasar hadisesi sonrası komplike plağa dönüşme eğiliminde olduğu yönündedir.^{143,146,150,151,152,153} Görünüşe göre, ayrıca tekrar eden hasar ve tamir döngüsü çoğu plakta meydana gelmektedir. Bu nedenle, büyük plaklar histolojik olarak karmaşık olma eğilimindeyken küçük plaklar

ankomplike olma eğilimindedir. Buna uygun olarak da, büyük plaklar emboliye neden olma eğilimindedir, küçük plaklar ise daha az emboliye neden olur. Büyük plaklar stenoza neden olurken küçük plaklar olmaz. Bu nedenle yüksek dereceli karotis stenozunun varlığı komplike olma eğiliminde olan ve embolizasyona yatkın büyük plakların varlığını işaret eder. Bu gerçek, yüksek dereceli karotis stenozu varlığında, fibröz başlık parçalanması ve ülserasyonu gibi plak komplikasyonlarının direkt olarak gözlenmesiyle, histolojik ve sonografik olarak doğrulanmıştır.^{139,142,154,155}

Önemle belirtmek gerekir ki çoğu vasküler laboratuvar, stenozun şiddetine dayanarak plak şiddetini indirekt olarak değerlendirir de, bazı hastalar da büyük plaklar relatif olarak hafif stenoza neden olabilir. Bu durum distal komun karotis arter bulböz parçası ve proksimal internal karotis arterin normalden geniş olduğunda meydana gelir. Geniş karotis bulbus, anlamlı olarak artmış akım hızı yokken, potansiyel olarak komplike ve klinik olarak tehlikeli büyük boyutlu bir plağı barındırabilir. Bu nedenle, sonografik inceleme sırasında, stenoz şiddetinin yanı sıra karotis plak boyutu hakkında da fikir edinmek önemlidir.

2.10. Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

2.10.1. Lipoprotein Bağımlı Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)

2.10.1.1.Genel Özellikleri

50 kDa ağırlığında kalsiyum bağımsız bir serin lipaz olup platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz olarak (PAF-AH) olarak bilinmektedir.^{156,157,158,159} Çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir ve insan plazmasındaki başlıca LDL'ye bağlı bulunmaktadır.¹⁶⁰ Lp-PLA2'nin üretilmesi ve salgılanması aterosklerotik lezyonda makrofaj aktivasyonu süresince ve monositlerinin makrofajlara dönüşümüyle önemli derecede artar.¹⁷⁰ Lp-PLA2 zayıf koroner plağın inflamasyon alanı ve nekrotik merkezde lokalizedir.¹⁷¹ Lp-PLA2'nin LDL de bulunan apolipoprotein B-100'ün C-terminal segmentine bağlı olduğu bildirilmiştir, fakat Lp-PLA2 ve LDL veya oxLDL arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir.¹⁷² Aterosklerozda regülasyonu oldukça fazla değişmektedir ve yükselen plazma seviyeleri KAH ile karşılıklı ilişkilidir. Ayrıca ileride olabilecek herhangi bir koroner arter hastalığının tahmin edilmesinde oldukça yararlı olduğu söylenmektedir. Diğer geleneksel risk faktörlerinden de (obezite, sigara kullanımı vs.) bağımsız olması Lp-PLA2'yi daha iyi bir belirteç yapmaktadır. Lp-PLA2'nin anti-aterojenik yararları ilişkisiz polar fosfolipidlerin bozulması ve LDL'deki biyolojik olarak aktive olan okside fosfolipidlerin enzimatik katabolizması yüzünden ortaya atılmıştır.^{173,174} Lp-PLA2, monositlerin endotel hücrelere bağlanmasında artma olduğunu ve LDL'nin özelliklerinin yitirerek minimal düzeyde biyolojik yararlarının ortadan kalktığını bildirmektedir.¹⁷⁴

2.10.1.2. Genetik Özellikleri

Lp-PLA2 (PLA2G7)'nin geni 6p21.2 kromozomu üzerinde lokalizedir ve 12 ekzona sahiptir. Lp-PLA2'nin kodlama bölgesinde birkaç yanlış anlamlı polimorfizm belirli etnik gruplarda özellikle belirtilen varyantlar ile tanımlanmaktadır (Japon, Türk ve Kırgız halkında yaygın olan Val279Phe varyantı gibi). Fonksiyonel polimorfizm çalışmaları bu

enzimin biyolojik rolü hakkında aydınlatıcı bilgiler vermektedir. Val279Phe varyantı, enzim sekresyon defektiyle kendini gösteren homozigot Japon hastaların %4'ünde Lp-PLA2'nin tamamen yokluğu ve heterozigot Japon hastaların %27'sinde Lp-PLA2 seviyelerinin azalması ile ilişkilidir.^{175,176} Bu çalışmalar Japon halkında bu defekte bağlı kardiyovasküler risk sıklığının arttığını bildirmiştir.^{177,178} PLA2G7 geninde meydana gelen diğer bir polimorfizm Ala279Val varyantıdır ve ekzojen PAF için Lp-PLA2 nin afinitesinde azalma ile karakterizedir.¹⁷⁹

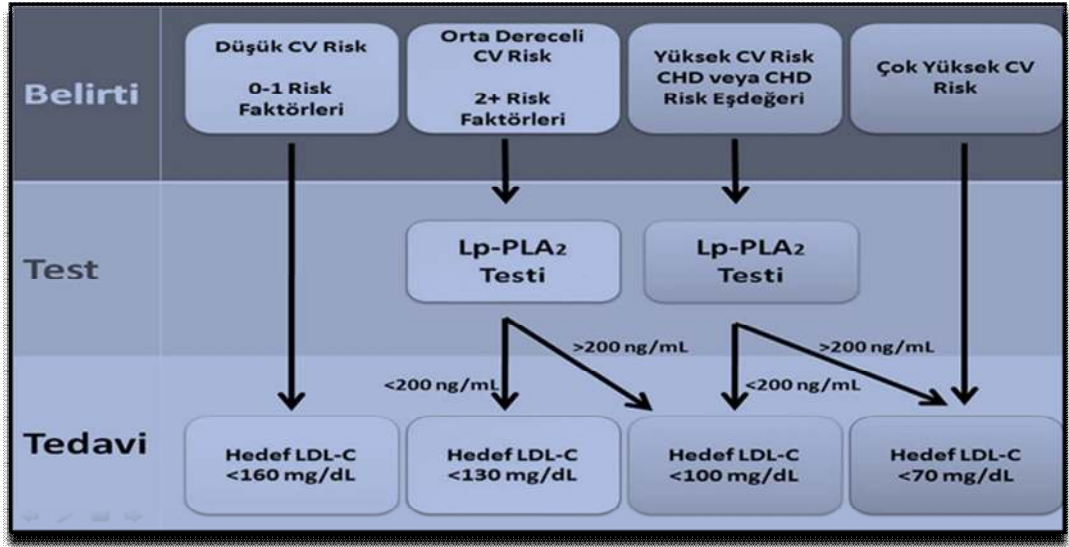
2.10.1.3. Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak Lp-PLA2

Lp-PLA2 temel olarak plazmada LDL-Lp-PLA2 şeklinde bulunmaktadır ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk belirteci olduğu bildirilmektedir. Primer ve sekonder kardiyovasküler riskin yaklaştığını artmış Lp-PLA2 seviyeleri göstermektedir. Birçok çalışmada gelecekte olabilecek inme ve koroner olaylar ile yüksek Lp-PLA2 seviyelerinin ilişkili olduğu ispatlanmıştır. Lp-PLA2 (temel olarak LDL-Lp-PLA2) LDL'nin hedef değerlerinin oluşturulması (Şekil 15), kesin risk durumunun ayarlanması ve temel risk faktörlerine ilave olarak önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmaktadır.^{229,232}

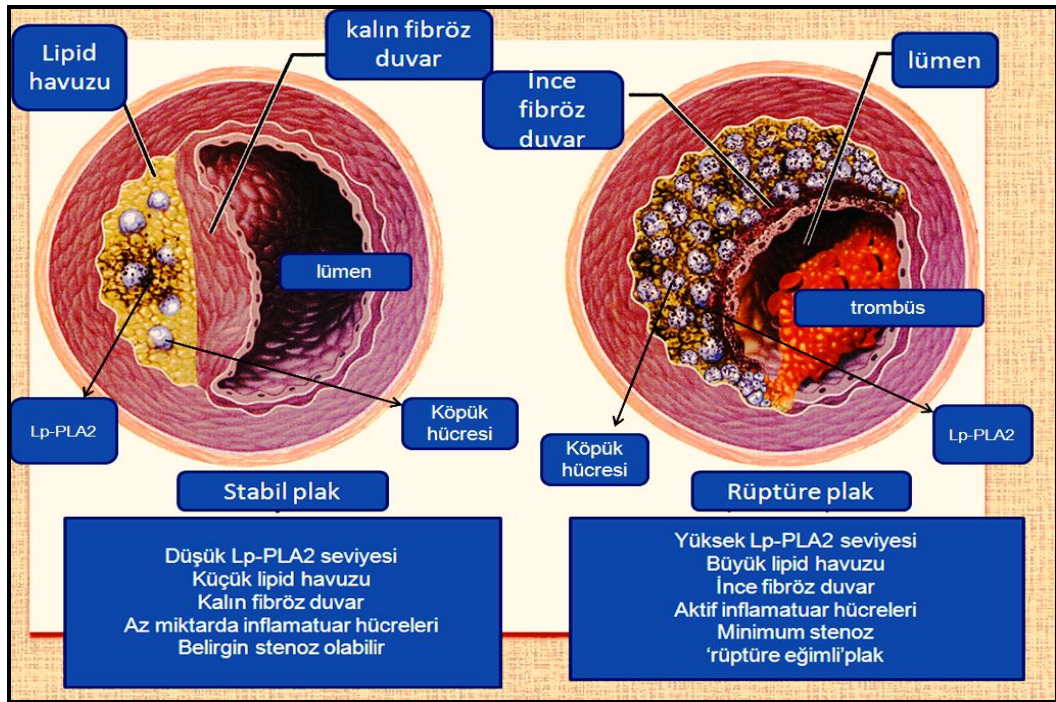
Lp-PLA2 okside fosfolipidleri lizofosfatidilkoline ve serbest okside yağ asitlerine hidrolize etmektedir. Okside LDL'nin aterosklerotik potansiyeli içerdiği yüksek konsantrasyondaki lizofosfatidil kolinden kaynaklanmaktadır. Lizofosfatidil kolon ve okside yağ asitleri, monositler için kemoatraktandır, Okside LDL, makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Bu bilgiler doğrultusunda Lp-

PLA2'nin aterosklerozdaki rolü aşîkârdır.²³³ Lp-PLA2 çoğunlukla LDL'ye bağılı biçimde bulunamaktadır. Bu haliyle aterosklerozdaki rolü şöyledir; LDL-Lp-PLA2 kompleksi lümenden intima-media içerisine geçer ve burada LDL okside olmaktadır. Lp-PLA2, OxLDL'yi hidrolize ederek lizofosfoditilkolin (Lyso-PC) ve okside yağ asitlerini (oxFA) açığa çıkarır.²³⁴ Lizofosfoditilkolin ve okside yağ asitleri inflamatuvar mekanizmayı tetikleyerek lümende dolaşma monositleri intima içerisine çeker. Monositler, intima içerisinde makrofajlara dönüşüp, OxLDL'yi yutarak köpük hücreleri haline gelir. Plak formasyonuna kümeleşen köpük hücreler, sitokin ve proteaz üreterek fibröz duvar matriksini inceltir. Plak oluşumu esnasında makrofajlar ek Lp-PLA2 üretimine ve birikimine katkıda bulunurlar, bu ise daha fazla inflamasyon artışı demektir.^{235,236} Bunların oluşumu ile birlikte plak iyice zayıflar ve rüptüre hale gelir tromboz oluşur. Zayıf, 'rüptüre-eğimli' plağı çoğu zaman uyarı vermez. Eforlu EKG ve koroner anjiyografi ile gözlenebilir. Lp-pla2 enzimi; direkt olarak vasküler inflamasyonu arttırarak zayıf ve 'rüptüre eğimli' plak oluşumundan ve plağı kararsız hale getirmeden sorumludur^{237,238} (Şekil 16).

Kolodgie ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada yeni inflamatuvar biyobelirteç Lp-PLA2'nin antikorlar kullanarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesindeki rolünü göstermişlerdir. Araştırmacılar Lp-PLA2 'nin erken dönemdeki lezyonunda zayıf boyandığını ancak zayıf ve rüptüre plak da makrofajların etrafında ve nekrotik odakta bulunan Lp-PLA2'nin yoğun boyandığını bildirmişlerdir.²³⁹ Bu bulgular apoptotik makrofajlarda bulunan Lp-PLA2'nin artan plak instabilitesinde kuvvetli rol oynadığını ve Lp-PLA2 zayıf ve stabil plaktan çok rüptüre eğimli plakta bulunduğu görüşünü desteklemektedir²⁴⁰ (Şekil 16)



Şekil 15: Koroner Risk Azaltmak İçin LDL Hedef Değeri Oluşturmada Lp-PLA₂'nin Rolü



Şekil 16: Stabil ve rüptüre plak karşılaştırılması

Stabil plak kalın fibröz duvar ile karakterizedir ve çok az miktarda inflamasyon hücresi, küçük lipid havuzu, düşük miktarda Lp-PLA2 bulunmaktadır. Stabil olmayan plak stabil plağın aksine ince fibröz duvar içermektedir ve bu bölgede daha fazla ve aktif inflamasyon hücreleri, geniş lipid havuzu ve yüksek Lp-PLA2 seviyesi bulunmaktadır. Bu veriler stabil ile stabil olmayan plak ayrımında kullanılmaktadır.²³⁹

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet ve Obezite poliklinik hastaları ve sağlıklı gönüllülerden alınan kanlar Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Acil Laboratuvarında çalışıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan bilimsel araştırma izni alındı. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi (01/2009-04 No'lu Proje) tarafından desteklenmiştir.

3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi

Hasta grubu Diyabet ve Obezite polikliniğine gelen diyabeti olan ve aynı zamanda ilk defa antihiperlipidemik tedavi almaya başlayan hastalardan oluşmuştur. Diyabet tanısı hastalar açlık, tokluk kan şekeri değerleriyle HbA1c düzeylerine bakılarak önceden diyabet tanısı almış ve Diyabet-Obezite bölümü tarafından aylık ve üç aylık kontroller ile takip edilmektedir. Kontrol grubu herhangi bir ilaç tedavisi almayan kolesterolü <200 olan sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Diyabet tanısı olup ilk defa antihiperlipidemik tedavi almaya başlayan hastalar.

2. Bilgilendirilmiş onay formunu dolduran hastalar

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınamama Kriterleri

1. Daha önce antihiperlipidemik tedavi almış olanlar
2. Tiroid gibi metabolik hastalığı olanlar

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyabet-Obezite polikliniğine gelen 28 diyabet hastası ve Gazi Üniversitesi Acil Servis Bölümünde çalışan sağlıklı personelden oluşan, sigara kullanmayan, herhangi bir metabolik hastalığı olmayan (diyabet, hipertroidi vs.), ilaç kullanmayan, biyokimyasal testlerde total kolesterolü düşük olan (total kolesterol<200) 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu yer aldı.

3.1.3. Kan Alma ve Serum Hazırlama

Çalışmamızda kontrolden alınan kanlar 1. grup, diyabet olan ve ilk kez antihiperlipidemik tedavi almaya başlayan 28 hastadan antihiperlipidemik tedavi öncesi alınan kanlar 2. grup ve aynı hastalardan 3 ay sonraki tedavi sonrası alınan kanlar 3. grup olarak belirlendi. 2. ve 3. grubumuzda kanlar antihiperlipidemik tedavi almaya başladığı anda, 1. grubumuz kontrol grubundan da 10 cc biyokimya tüplerine alındı. Tüpler 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilip serumları ayrılarak eppendorflara konuldu ve bu kanlar etiketlendi. Daha sonra tüm ölçümler için serumlar -20°C'de analiz zamanına kadar muhafaza edildi.

3.2. Deneyler

3.2.1. Kullanılan Reaktifler ve Aletler

Çalışmamızda aşağıdaki kimyasal maddeler kullanılmıştır.

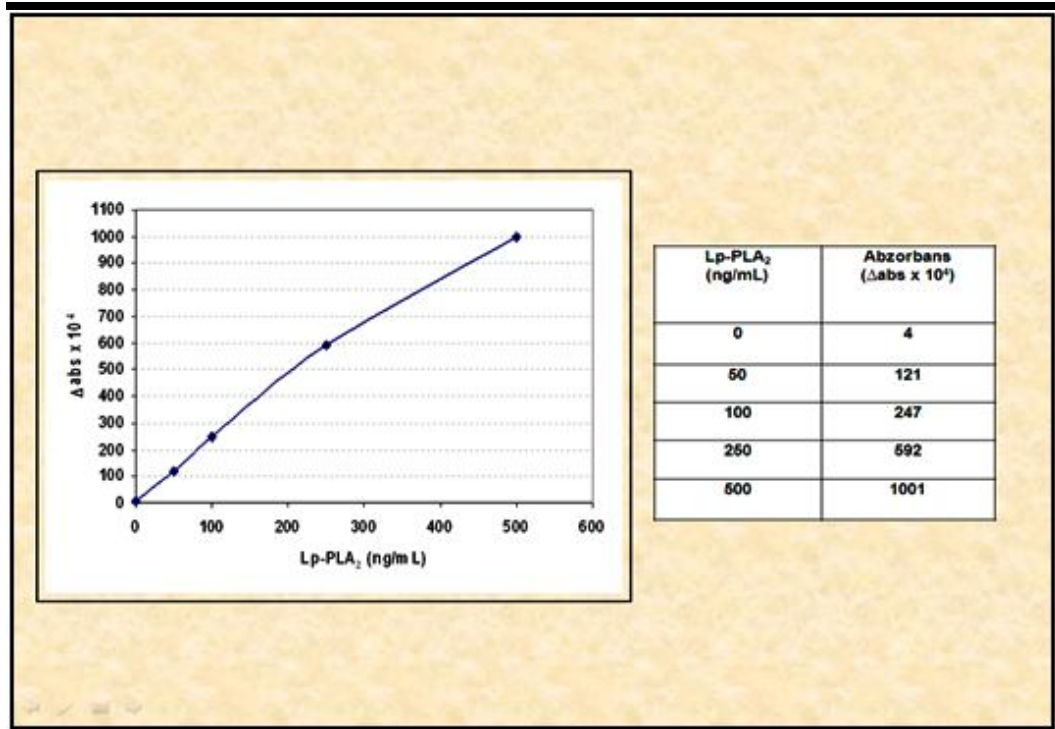
Lp-PLA ₂ Test Reagent Kit	PLAC Test
Lp-PLA ₂ Konrol Kit	PLAC Test
Lp-PLA ₂ Kalibratör Kit	PLAC Test
Nüve NF 1200 marka santrifüj cihazı	
Eppendorf	
Pastör pipet	
Kırmızı biyokimya tüpü	
Olympus AU640 marka biyokimya cihazı	
Arhitect C16000 marka biyokimya cihazı	
Vortex cihazı	
GE LOGIQ 9 marka ultrasonografi cihazı	

3.3. Kullanılan Yöntemler

3.3.1 Lp-PLA₂ Düzeyinin Ölçülmesi

Lp-PLA₂ düzeyi Olympus AU640 marka biyokimya cihazı ile türbidimetrik ümmünosay ile PLAC test Lp-PLA₂ kiti kullanılarak ölçülmüştür. Yöntemde çözeltiye gelen ışık şiddetinde çözeltideki

partiküllerin neden olduğu saçılmadan dolayı çıkan ışık kaybı ölçülür. Bunun için, absorpsiyonun olmadığı dalga boyundaki ışık ve fotometreler veya kolorimetreler kullanılır. Türbidimetri, genellikle numunedeki protein yapısındaki maddelerin ölçümünde kullanılır. Değişik yöntemlerle proteinler denatüre edilerek çözünürlükleri ortadan kaldırılır; bulanıklık oluşturulur ve bu ölçülür. Antikorların kullanıldığı deneylere immünotürbidimetri denir. PLAC Test; insan plazması ve serum içinde Lp-PLA2 konsantrasyonunun direkt ölçümü için iki yüksek spesifik monoklonal antikor (2C10 ve 4B4) kullanan bir immüno türbidimetrik bir testtir.¹⁶³ Hasta numunelerindeki Lp-PLA2 özellikle süspansiyon içerisindeki polimetrik mikro partiküllere bağlı monoklonal antikorlara tutunur. Lp-PLA2 mikro partiküllere tutunduğundan dolayı; süspansiyon bulanıklığında bir değişme meydana gelir, bir klinik kimya analizöründe 570 nm de okunan, ölçülebilir bir absorbans değişimi ile sonuçlanır. Absorbanstaki bu değişim, hasta numunesindeki Lp-PLA2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Lp-PLA2 kalibratörlerinin bir seti, absorbansa karşı interpolasyon ile belirlenen test numunesi içerisindeki Lp-PLA2 konsantrasyonunun bir standart eğrisinin grafiğini çizmek için kullanılır¹⁶³ (Grafik 1).



Grafik 1: Absorbansa karşı Lp-PLA2 konsantrasyonunun standart eğrisi

3.3.2. Lipid Profili (LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigiliserid) ve Açlık Kan Şekeri Düzeyinin Ölçümü

Lipid profili ve Açlık kan şekeri ölçümü ARHİTECT C 16000 cihazı ile enzimatik yöntemle ölçülmüştür. Bu yöntemler şöyledir;

Açlık Kan Şekeri:

Hekzokinaz yöntemi: Hekzokinaz glikozun fosforilasyonunu ATP ile katalize eder ve glikoz-6-fosfat ile ADP oluşur. Reaksiyonun ardından ikinci bir enzim glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, glukoz-6 fosfatın yükseltgenmesinin NADP ile katalize edilmesinde kullanılır ve NADPH oluşur. Oluşan NADPH'nın konsantrasyonu glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış 340 nm'de ölçülerek tayin edilir.^{164,165,166}

Total Kolesterol:

Kolesterol esterler enzimatik olarak kolesterol esteraz tarafından kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilirler. Serbest kolesterol, başlangıçta mevcut olan dahil olmak üzere, kolesterol oksidaz tarafından kolest-4-ene-3-one ve hidrojen peroksit oksitlenir. Hidrojen perokst 500 nm'de 4 kantite edilen kromofor (kuinonimin boyası) oluşturmak için hidroksibenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile birleşir.¹⁶⁷

HDL (Yüksek Dansite Lipoprotein)

Kolesterol oksidaz'la non-HDL kolesteroler renksiz bir bileşik oluştururlar, geriye kalan HDL bir deterjan tarafından çözündürülüp ve renki bir bileşik oluşturma esasına dayanır.^{164,165,166}

Trigliserid

Trigliseridler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitleri ve gliserole hidrolize edilirler. Gliserol gliserol kinazlı adenozin trifosfat (ATP) tarafından gliserol-3-fosfat ve ADP oluşturmak için fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiasetonfosfata oksidize edilir ve hidrojen peroksit üretir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda H_2O_2 kırmızı renkli bir boya oluşturmak için 4-aminoantipirin ve 4-klorofenol ile reaksiyona girer. Bu boyanın absorbansı örnekteki trigliserid varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır.^{167,168,169} (metod: gliserol fosfat oksidaz)

LDL (Düşük Dansite Lipoprotein)

Diğer lipid profil değerleri ölçüldükten sonra otomatik olarak Friedewald formülü ile trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl değerinin altında olduğu durumlarda hesaplanır.^{164,165}

$$LDL\text{-kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (TG/5) - (HDL\text{-kolesterol})$$

3.3.3. Ana Karotis Arter İntima-Media Kalınlığının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Karotis arter intima-media kalınlığının ölçülmesi ve buna bağlı aterosklerozun değerlendirilmesi Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmamızda Grup II

antihiperlipidemik tedavi almaya başlamadan önce Grup III üç aylık statin (Rosuvastatin) tedavisinden sonra Grup I ise bütün hastaların ölçümleri bittikten sonra bu değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun bilateral karotid intima-media ölçümü "GE LOGİQ 9" marka ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (İMK) ölçümü sırasında hasta supin pozisyonda yatırıldı ve hastanın boynu hafif ekstansiyonda ve başı incelenen tarafın tersine çevrili duruma getirildi. İncelemede 10,0 MHz'lik prob kullanıldı. Öncelikle gri skala inceleme ile başlandı. Gri skala inceleme transfer projeksiyonda başlandı. İnceleme her iki supraventriküler çentikten mandibular açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsayacak şekilde yapıldı. Supraventriküler bölgelerde probun inferiora açlandırılması ile ana karotid arterin orijininin görüntülenmesi sağlandı. Gri skala incele ile daha sonra, bilateral longitudinal tarama yapıldı. Longitudinal inceleme, transfer incelemeyle gösterilen damarların seyrine göre yapıldı. Bilateral karotid arterlerde en kalın yerinde intima-media kalınlığı (İMK) ölçüldü.

Çalışmamızda her iki karotoid areterin ölçümleri yapılmıştır. Aynı hastaların üç ay sonra her iki karotid arterlerin ölçümleri tekrarlanmıştır. Çalışmamızda karotid arter intima-media kalınlığının değerlendirilmesi 0,9 mm üzerinin anormal veya patolojik kabul edildi ve her iki arterde ölçülen değerler ikiye bölünerek ortalama değerler İMK olarak belirlenmiştir.

3.4. Verilerin Analizi

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında laboratuvar ölçümleri yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ve t testi ile kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar istatistik olarak $p < 0,05$ kuvvetli anlamlı $p < 0,01$ zayıf anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada antihiperlipidemik tedavi öncesi grup, 3 aylık tedavi sonrası grup ve kontrol grubunun serum Lp-PLA2, LDL, HDL, Total kolesterol, Açlık kan şekeri ve Karotis arter intima media kalınlığı ölçümlerine bakılarak aralarındaki ilişki kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

4.1 Grup I, Grup II, Grup III Hastalarının Lp-PLA2, Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Değerleri

Tablo 7 tüm gruplara ait sonuçların ortalama değerlerini göstermektedir. Tablo 8 kontrol ve tedavi öncesi hasta gruplarına ait ortalama sonuçlarını ve p değerlerini göstermektedir. Tablo 9 kontrol ve tedavi sonrası hasta gruplarına ait ortalama sonuçları ve p değerlerini göstermektedir. Tablo 10 tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grupların ait ortalama sonuçları ve p değerleri göstermektedir.

Tablo 7: Tüm gruplar için testlerin ortalama değerleri

TEST	TÜM GRUPLAR İÇİN ORTALAMALAR		
	Grup II (N=28)	Grup III (N=28)	Grup I (N=20)
LPPLA2 ng/ml	308,20±95,10	220,01±81,87	172,75±59,01
AKŞ mg/dl	171,21±58,86	149,25±	84,8±8,33
KOLESTEROLmg/dl	225,46±34,37	194,21±60,50	165,90±31,29
TRİG mg/dl	178,67±73,52	158,00±82,71	134,75±80,02
HDL mg/dl	45,50±10,07	47,39±9,85	48,60±7,22
LDLmg/dl	144,21±30,59	114,14±50,78	90,50±20,16
İMK mm	0,86±0,20	0,78±0,13	0,64±0,12
BMI kg/m2	29,56±5,46	28,70±4,86	23,74±2,76

Tablo 8: Grup I ve Grup II ortalama ve p değerleri (p<0,01** kuvvetli anlamlı, p<0,05* zayıf anlamlı)

TESTLER	KONTROL VE TEDAVİ ÖNCESİ GRUPLAR		
	Grup II (N=28)	Grup I(N=20)	TEST DEĞERİ;p
LPPLA2 ng/ml	308,20±95,10	172,75±59,01	p: 0,001**
AKŞ mg/dl	171,21±58,86	84,8±8,33	p: 0,001**
KOLESTEROL mg/dl	225,46±34,37	165,90±31,29	p: 0,001**
TRİG mg/dl	178,67±73,52	134,75±80,02	p: 0,055*
HDL mg/dl	45,50±10,07	48,60±7,22	p:0,246
LDL mg/dl	144,21±30,59	90,50±20,16	p: 0,001**
İMK mm	0,86±0,20	0,64±0,12	p: 0,001**
BMI kg/m2	29,56±5,46	23,74±2,76	p: 0,025*

Tablo 9: Grup I ve Grup III ortalama ve p değerleri (p<0,01** kuvvetli anlamlı, p<0,05* zayıf anlamlı)

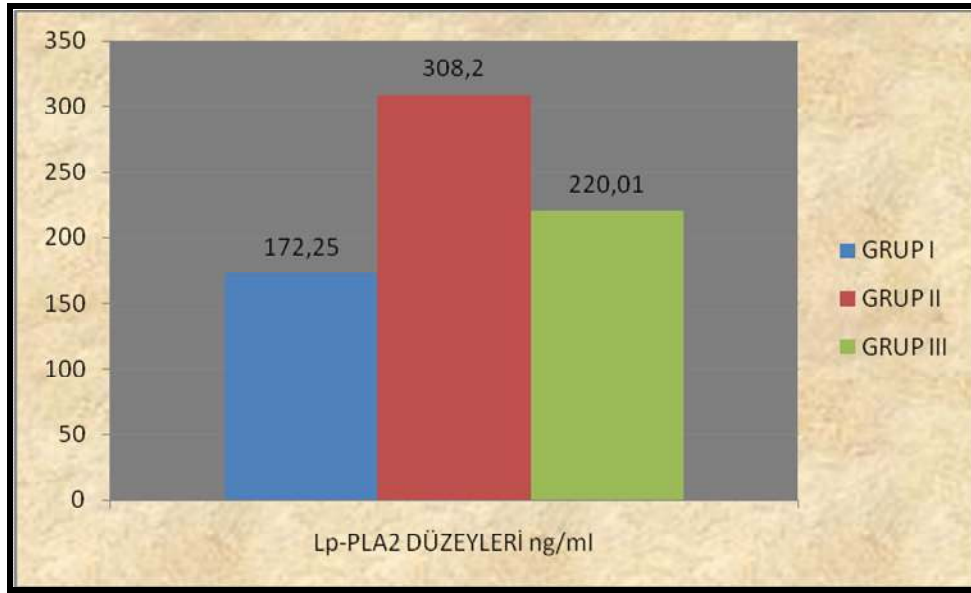
	KONTROL VE TEDAVİ SONRASI GRUPLAR		
TEST	Grup I (N=20)	Grup III (N=28)	TEST DEğERİ; p
LPPLA2 ng/ml	172,75±59,01	220,01±81,87	P: 0,047**
AKŞ mg/dl	84,8±8,33	149,25±	p: 0,001**
KOLESTEROL mg/dl	165,90±31,29	194,21±60,50	p: 0,105
TRİG mg/dl	134,75±80,02	158,00±82,71	P: 0,229
HDL mg/dl	48,60±7,22	47,39±9,85	p: 0,601
LDL mg/dl	90,50±20,16	114,14±50,78	p: 0,117
İMK mm	0,64±0,12	0,78±0,13	p: 0,001**
BMI kg/m2	23,74±2,76	28,70±4,86	p: 0,001**

Tablo 10: Grup II ve Grup III ortalama ve p değerleri (p<0,01** kuvvetli derece anlamlı, p<0,05* zayıf derece anlamlı)

	TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUPLAR		
TEST	Grup II (N=28)	Grup III (N=28)	TEST DEğERİ;p
LPPLA2 ng/ml	308,20±95,10	220,01±81,87	p: 0,001**
AKŞ mg/dl	171,21±58,86	149,25±47,53	p: 0,001**
KOLESTEROL mg/dl	225,46±34,37	194,21±60,50	p: 0,001**
TRİG mg/dl	178,67±73,52	158,00±82,71	p: 0,001**
HDL mg/dl	45,50±10,07	47,39±9,85	p: 0,198
LDLmg/dl	144,21±30,59	114,14±50,78	p: 0,010**
İMK mm	0,86±0,20	0,78±0,13	p: 0,001**
BMI kg/m2	29,56±5,46	28,70±4,86	p: 0,001**

Bu çalışmada tedavi öncesi hastaların ortalama serum Lp-PLA2 değeri (Grup II) 308,20±95,11 mg/dl, tedavi sonrası hastaların ortalama serum Lp-PLA2 değeri (Grup III) 240,07±81,87 mg/dl, kontrol grubunun ortalama serum Lp-PLA2 değeri (Grup I) 172,75±59,01 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Grup II 'nin serum Lp-PLA2

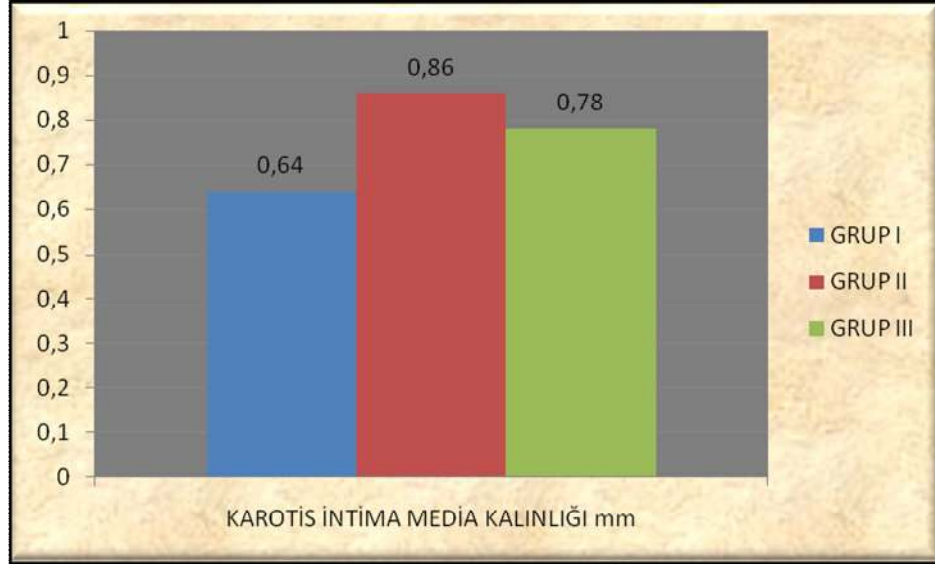
düzeyleri, Grup III'ün serum Lp-PLA2 düzeylerine göre yüksek olduğu saptandı. Ayrıca kontrol grubunun serum LpPLA2 düzeyinin hem tedavi öncesi grubun Lp-PLA2 seviyesinden hem de tedavi sonrası grubun Lp-PLA2 düzeyinden düşük olduğu saptandı. Mann-Whitney U testi ile grupların karşılaştırılması sonucu tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu, tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu, tedavi sonrası ile tedavi öncesi hasta grupları arasında anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 2).



Grafik 2: Tüm hasta grupları için LpPLA2 ortalamaları sütun grafiği

Çalışmamızda Grup II hastaların ortalama ana karotis arter çapı $0,86\pm0,20$ mm, Grup III hastaların ortalama ana karotis arter çapı $0,78\pm0,13$ mm, Grup I ortalama ana karotis arter çapı $0,64\pm0,12$ mm olarak bulunmuştur. Ana karotis arter çaplarının Grup I ve Grup III değerlerinin Grup II değerlerine göre düşük olduğu saptandı. Mann-Whitney U testi ile grupların karşılaştırılması sonucu Grup II ile Grup I,

Grup III ile Grup I, Grup II ile Grup III arasında anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 3).

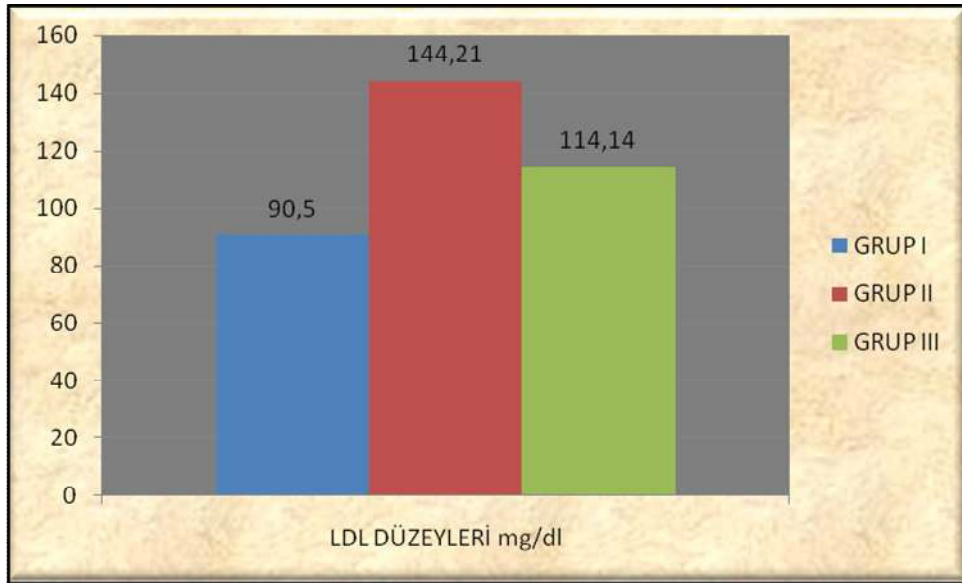


Grafik 3: Tüm hasta grupları için Karotis İntima-Media Kalınlığı (İMK) ortalamaları sütun grafiği



Şekil 17: Aynı hastaya ait statin Tedavi öncesi ve Sonrası İMK Değişimi

Çalışmamızda Grup II hastaların ortalama serum LDL değeri $144,21 \pm 30,59$ mg/dl, Grup III hastaların ortalama serum LDL değeri $114,14 \pm 50,78$ mg/dl, Grup I ortalama serum LDL değeri $90,50 \pm 20,16$ mg/dl olarak bulunmuştur. Kullandığımız lipid profili değerlerinden LDL 'nin gruplar birbiri ile karşılaştırıldığı zaman özellikle Grup III değerlerin Grup II değerlerine göre düşük olduğu saptanmıştır. Mann-Whitney U testi ile Grup I ile Grup II hastaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=0,117$). Yine aynı test ile Grup I ve Grup II hastaları, Grup II ve Grup III hastaları karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 4).



Grafik 4: Tüm hasta grupları için LDL ortalamaları sütun grafiği

Çalışmamızda Grup II hastalarının ortalama serum HDL değeri $45,50 \pm 10,07$ mg/dl, Grup III hastalarının ortalama serum HDL değeri $47,39 \pm 9,85$ mg/dl, Grup I'in ortalama serum HDL değeri $48,60 \pm 7,22$ mg/dl olduğu bulunmuştur. HDL'nin özellikle Grup III değerlerinin Grup

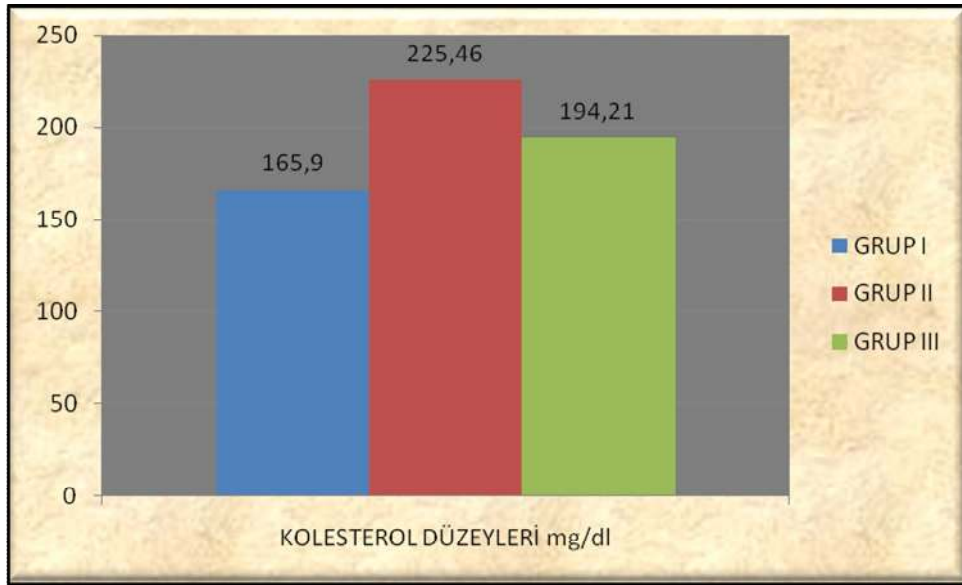
II'ye göre az bir miktar yükseldiği saptanmıştır. Mann-Whitney U testine göre Grup II ve Grup III hastaları karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır ($p=0,198$). Yine aynı teste göre Grup II ve Grup I karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır ($p=0,601$). Aynı teste göre Grup III ve Grup I karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,246$) (Grafik 5).



Grafik 5: Tüm hasta grupları için HDL ortalamaları sütun grafiği

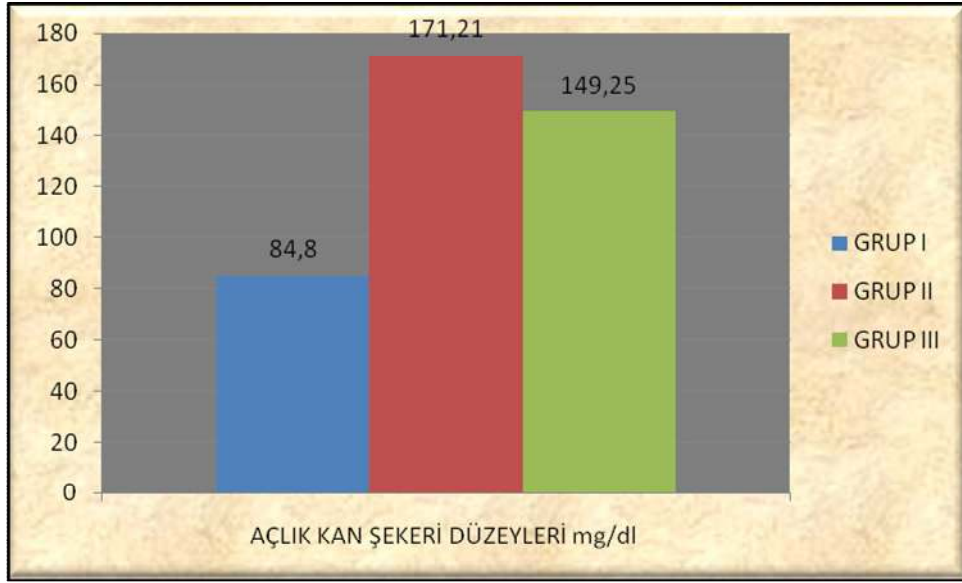
Grup II hastalarının ortalama serum kolesterol değeri $225,46 \pm 34,37$ mg/dl, Grup III hastalarının ortalama serum kolesterol değeri $194,21 \pm 60,50$ mg/dl, Grup I ortalama serum kolesterol değeri $165,90 \pm 31,29$ mg/dl olarak bulunmuştur. Hasta gruplarının kolesterol değerleri göz önüne alındığında Grup III kolesterol değerlerinin Grup II'ye göre bir miktar azaldığı tespit edilmiştir. Mann-Whitney U testine göre Grup III ve Grup II hasta grupları karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Aynı teste göre Grup II ve Grup I

karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$), ancak Grup III ve Grup I karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır ($p=0,105$) (Grafik 6).



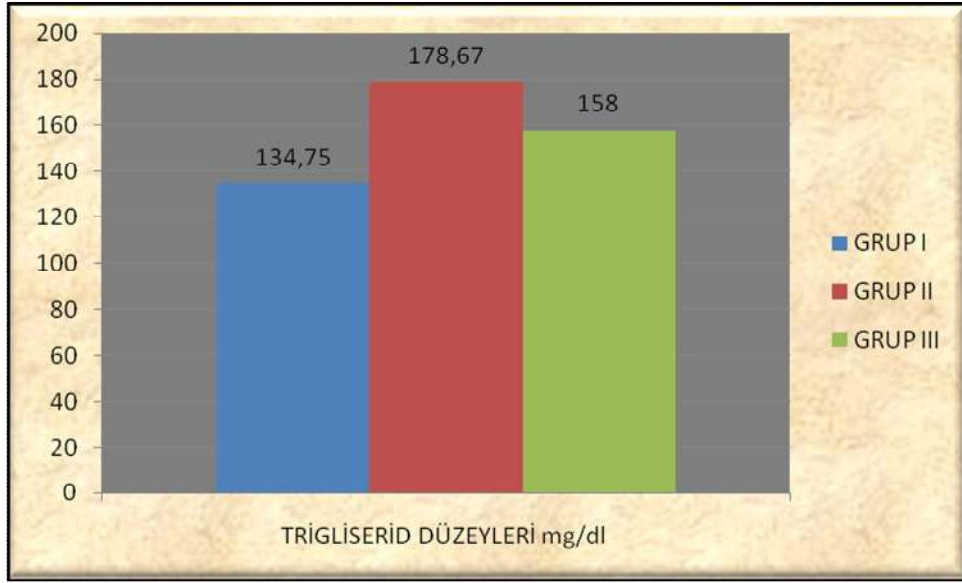
Grafik 6: Tüm hasta grupları için Kolesterol ortalamaları sütun grafiği

Çalışmamızda açlık kan şekeri ortalamaları Grup I $84,8\pm 8,33$ mg/dl, Grup II $171,2\pm 58,86$ mg/dl, Grup III $149,25\pm 47,53$ mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre Grup III değerinin Grup II değerine göre düşük olduğu saptanmıştır. Mann-Whitney U testine göre Grup III ve Grup II değerleri karşılaştırıldığı zaman anlamlı derece fark bulunmuştur ($p<0,001$). Grup I değerinin Grup II değerine göre düşük olduğu saptanmıştır. Mann-Whitney U testine göre Grup I ve Grup II karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0,001$). Grup I değerinin Grup III değerine göre de düşük olduğu saptanmıştır. Mann-Whitney U testine göre Grup I ve Grup III karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p>0,001$) (Grafik 7).



Grafik 7: Tüm hasta grupları için Açlık Kan Şekeri ortalamaları sütun grafiği

Çalışmamızdaki trigliserid ortalamaları Grup I $134,75 \pm 80,02$ mg/dl, Grup II $178,67 \pm 73,52$ mg/dl, Grup III $158,00 \pm 82,71$ mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre Grup I değerinin Grup II değerine göre düşük olduğu bulunmuştur. Mann-Whitney U testine göre Grup I ve Grup II karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0,055$). Grup I değerinin Grup III değerine düşük olduğu bulunmuştur. Mann-Whitney U testine göre Grup I ve Grup III karşılaştırıldığı zaman anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır ($p=0,229$). Grup III değerinin Grup II değerine göre düşük olduğu bulunmuştur. Mann-Whitney U testine göre Grup III ve Grup II karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 8).

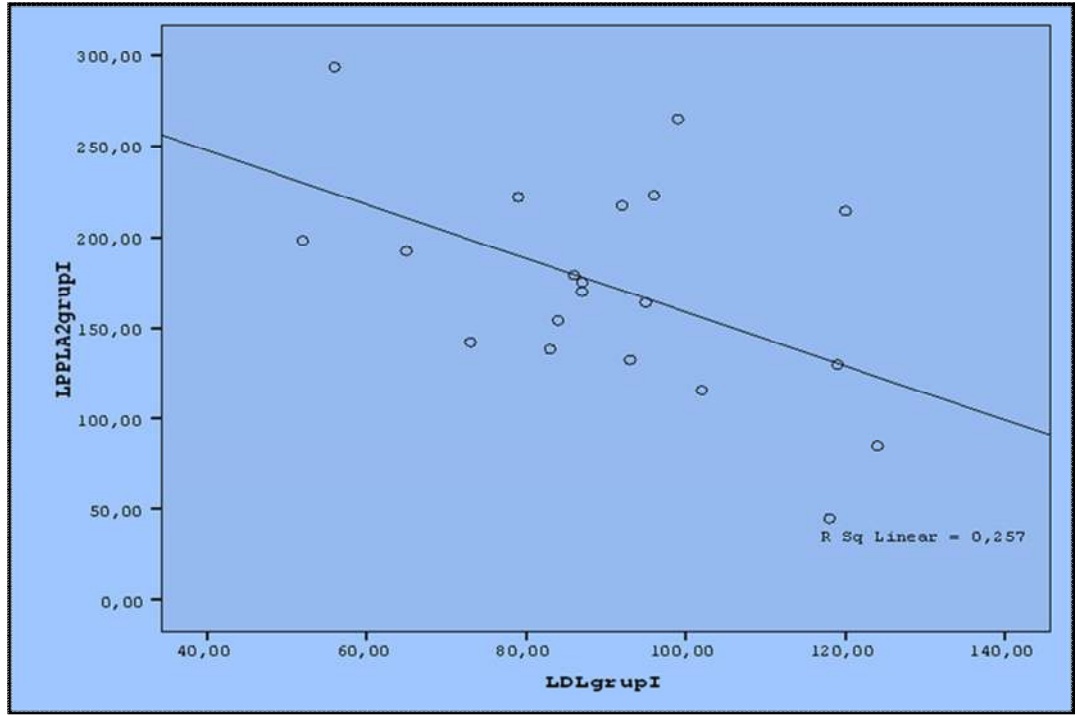


Grafik 8:Tüm hasta grupları için Trigliserid ortalamaları sütun grafiği

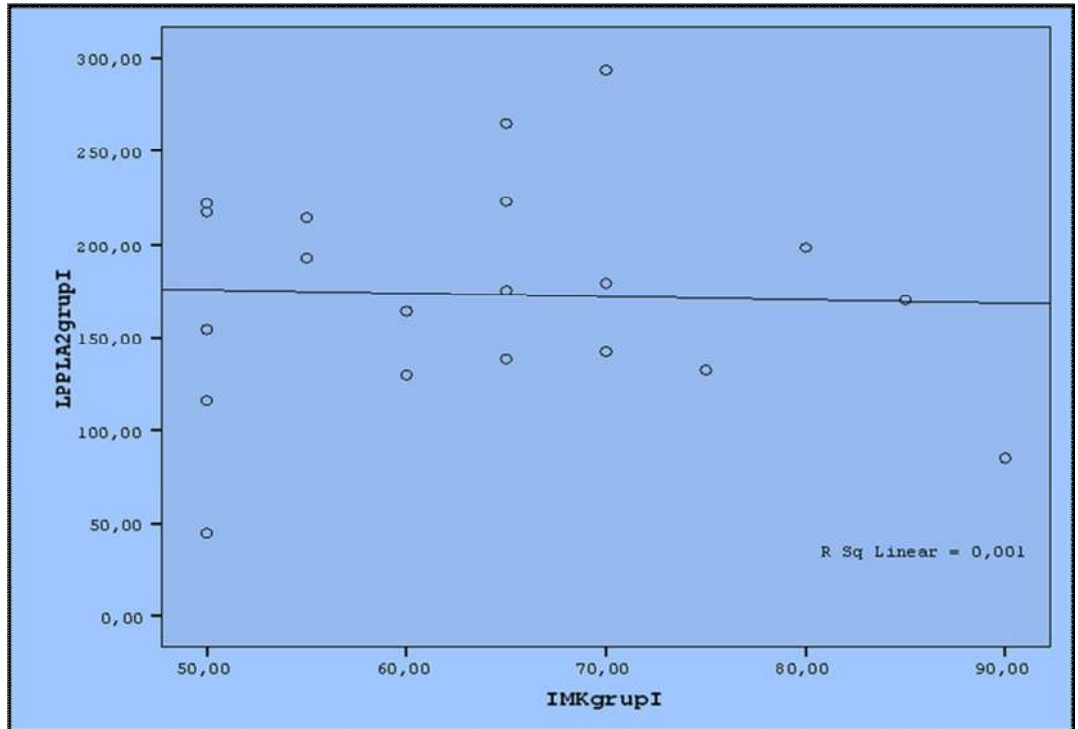
Grup I değerlerinin kendi içindeki korelasyonunu incelendiğinde Lp-PLA2 ile LDL ($r=0,257$) (Grafik 9), Lp-PLA2 ile İMK ($r=0,001$) (Grafik 10) arasında korelasyon olmadığı LDL ile kolesterol ($r=0,754$) (Grafik 11) arasında korelasyon olduğu bulundu.

Grup II değerlerinin kendi içindeki korelasyonunu incelendiğinde Lp-PLA2 ile LDL ($r=0,035$) (Grafik 12), Lp-PLA2 ile İMK ($r=0,009$) (Grafik 13) arasında korelasyon olmadığı, LDL ile kolesterol ($r=0,824$) (Grafik 14) arasında korelasyon olduğu bulundu.

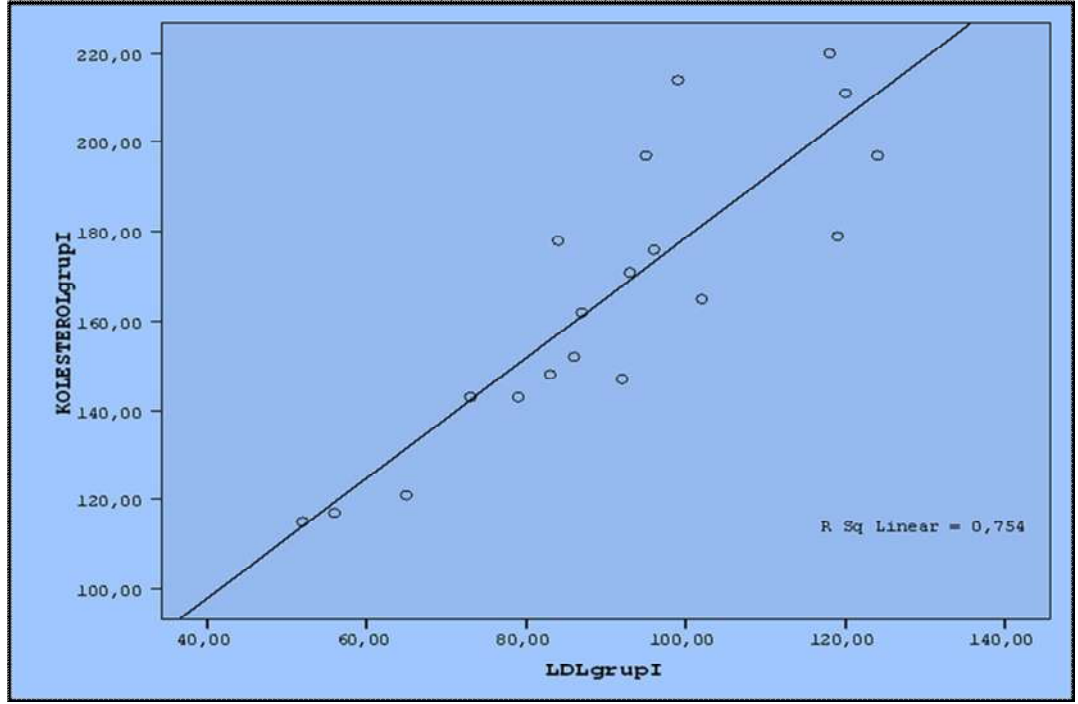
Grup III değerlerinin kendi içindeki korelasyonu incelendiğinde Lp-PLA2 ile LDL ($r=0,017$) (Grafik 15), Lp-PLA2 ile İMK ($r=0,005$) (Grafik 16) arasında korelasyon olmadığı, LDL ile kolesterol ($r=0,923$) (Grafik 17) arasında korelasyon olduğu bulundu.



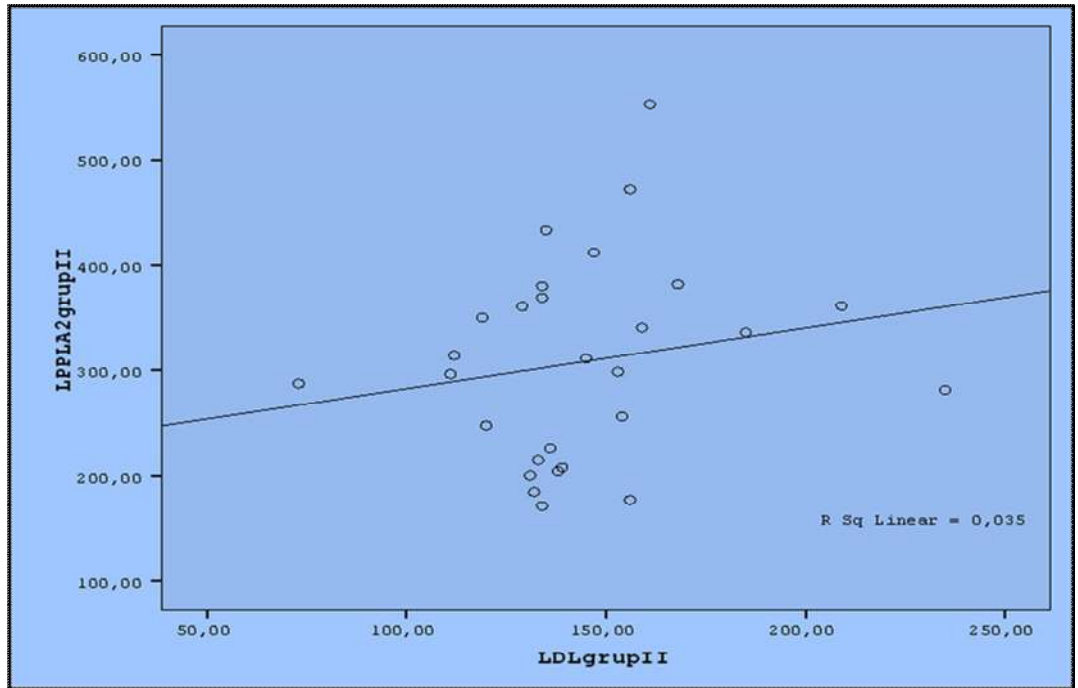
Grafik 9: Grup I için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği



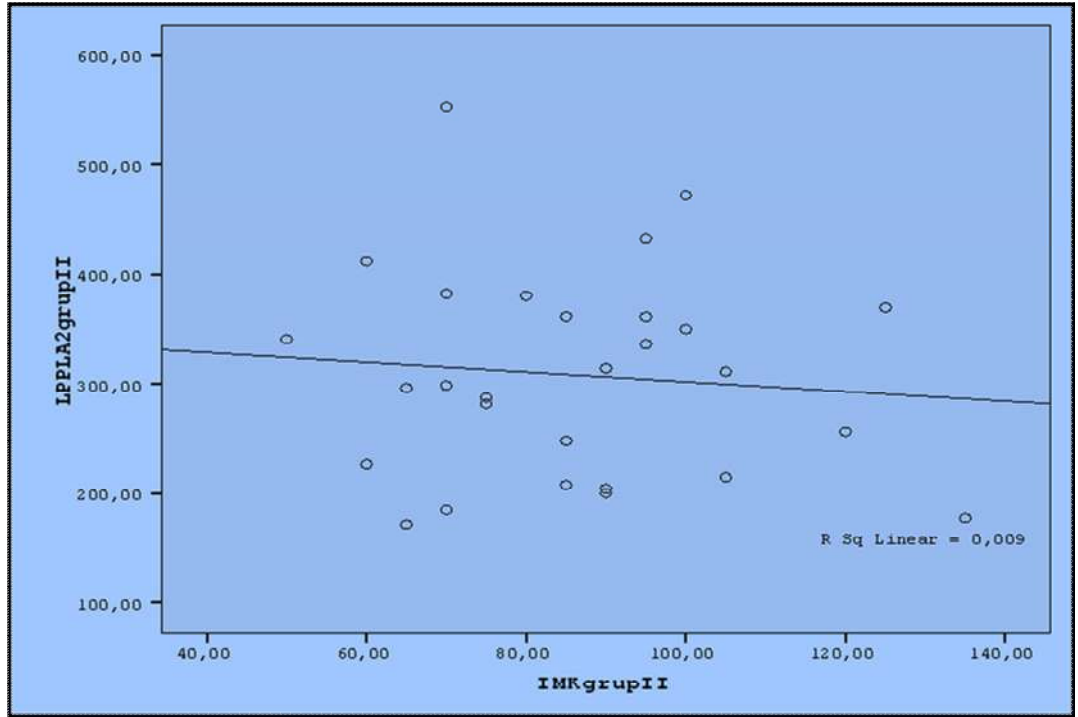
Grafik 10: Grup I için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği



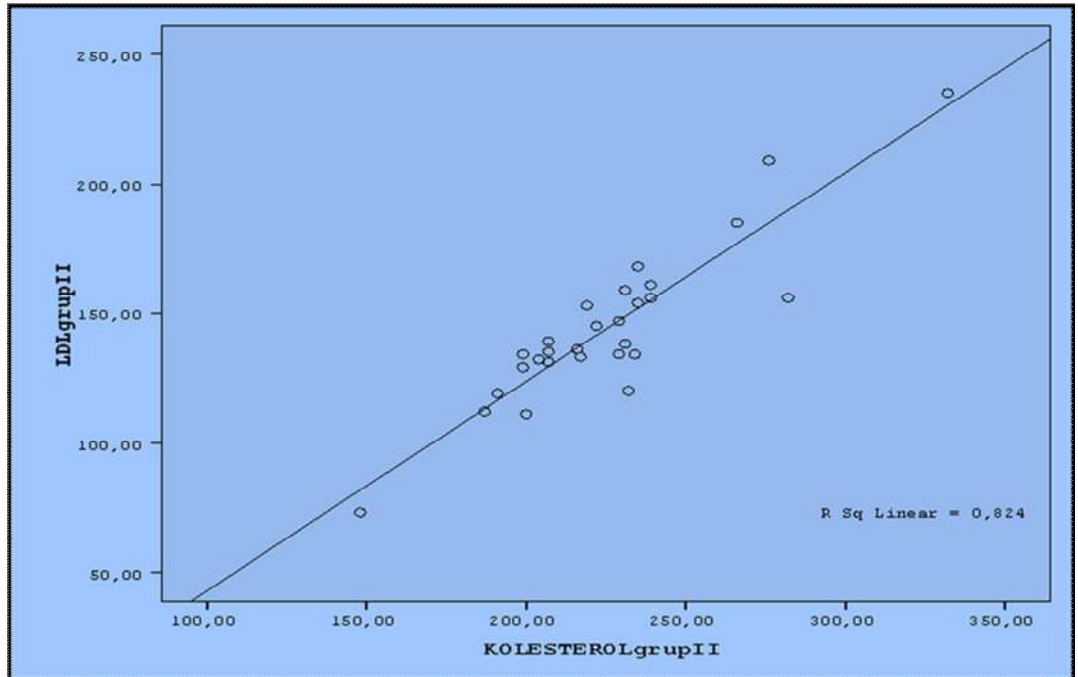
Grafik 11: Grup I için LDL ve kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



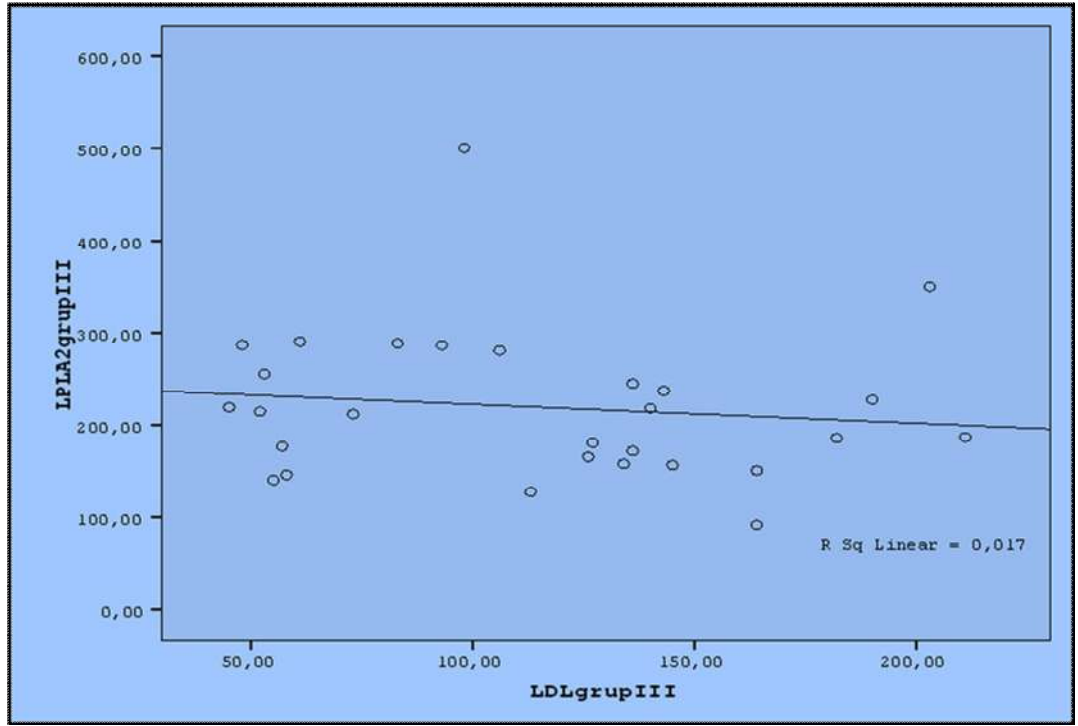
Grafik 12: Grup II için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği



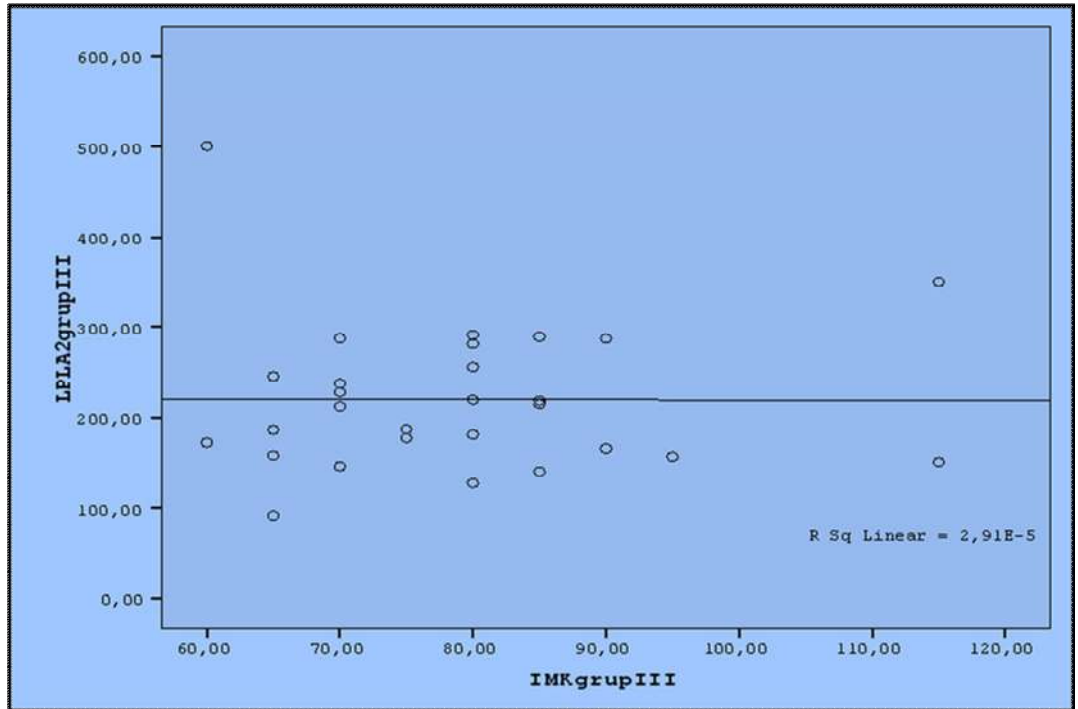
Grafik 13: Grup II için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği



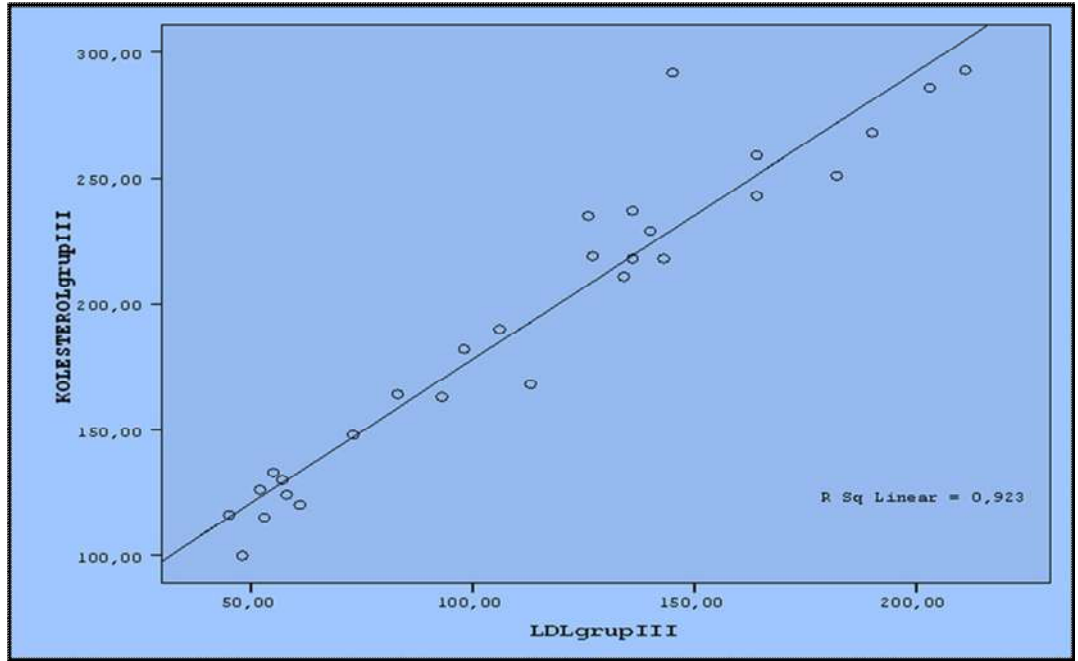
Grafik 14: Grup II için LDL ile kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 15: Grup III için Lp-PLA2 ile LDL arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 16: Grup III için Lp-PLA2 ile İMK arasındaki korelasyon grafiği



Grafik 17: Grup III için LDL ile kolesterol arasındaki korelasyon grafiğı

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur.¹⁸⁰ Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyon ile başlar, arterin intima-media tabakasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere sebep olur.¹⁸¹ Erken dönemde damar lümeni tam tıkanmadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra tespit edilir.¹⁸¹

DM, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. ⁹⁹ Diyabetik hastalarda yüksek LDL seviyeleri makroanjyopati riskini artırdığı için komplikasyonlara yol açmaktadır.^{199,200} Deckelbaum ve arkadaşlarının 1982 yılında yaptıkları çalışmada, insanda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin ateroskleroz açısından güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Campos ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları çalışmada da farklı boyutta ve yoğunluktaki LDL partiküllerinin reseptör bağlama özelliği bakımından farklı olduğunu tespit etmişlerdir.^{201,202}

Çeşitli kanıtlar LDL kolesterol düzeyinin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL kolesterolün düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir.⁴² En önemli

aterogenetik lipoprotein LDL'dir. Bunda küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorumlu etkenlerdendir.²³ Bu nedenle LDL kolesterol seviyesinin düşülmesi amaçlanmış ve statin grubu ilaçlar kullanıma girmiştir.

Lp-PLA2, 50 kDa ağırlığında kalsiyum bağımsız bir serin lipaz olup platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz olarak (PAF-AH) olarak bilinmektedir.^{156,157,158,159} Çoğunlukla monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir ve insan plazmasındaki başlıca LDL'ye bağılı bulunmaktadır.¹⁶⁰ Lp-PLA2'nin üretilmesini ve salgılanmasını aterosklerotik lezyonda makrofaj aktivasyonu süresince ve monositlerinin makrofajlara dönüşümüyle önemli derecede artar.¹⁷⁰ Lp-PLA2 zayıf koroner plağın inflamasyon alanı ve nekrotik merkezde lokalizedir.¹⁷¹ Aterosklerozda regülasyonu oldukça fazla değişmektedir ve yükselen plazma seviyeleri KAH ile karşılıklı ilişkilidir. Lp-PLA2 diyabetik hastalarda ateroskleroz gibi inflamatuvar sürecin gelişiminin izlenmesinde kullanılan yararlı bir belirteçtir.¹⁹⁹

Statinler, kolesterol sentesinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metil-3-glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enziminin inhibitörleridir. Günümüzde statinler, dislipidemi tedavisinde sıklıkla reçete edilmektedir ve bu gruptan ülkemizde bulunan ajanlar: atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatindir. Kardiyovasküler olay sıklığı ve mortaliteyi azalttığı pek çok çalışma tarafından gösterilmiştir.¹⁸²⁻¹⁸⁸ Özellikle rosuvastatin ile yapılan çalışmalarda koroner

sendrom risk belirtici olan Lp-PLA2 seviyesinde azalma olduğu bulunmuştur.²⁰⁰

Pignoli ve arkadaşları 1986 yılında yaptıkları çalışmada arterosklerozun sessiz ve yavaş ilerlemesinden kaynaklı iskemik serebrovasküler kalp hastalıklarının morbidite ve mortalitesinin düşürülmesinde, arterosklerozun derecesinin noninvaziv olarak değerlendirilmesinin çok önemli olduğunu saptamışlardır. Bu amaçla, gerçek zamanlı B mod ultrasonografik görüntüleme tekniği ile İMK ölçümünün yararlı olduğunu saptamışlardır.¹⁸⁹ Kawamori ve arkadaşları da, 1992 yılında yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabetli 27 hastada bu teknik ile karotis arter ortalama İMK ve maksimum İMK ölçümü yapılmıştır.¹⁹⁰

Birçok çalışma statin tedavisinin kolesterolü düşürmenin yanı sıra karotis intima media kalınlığını da azalttığını göstermiştir. Fakat, bu çalışmalar oldukça uzun dönemlerde ve yüksek doz statin tedavisiyle gerçekleştirilmiştir. ARBITER çalışması bir yıl boyunca 80 mg/gün doz atorvastatin kullanarak İMK değerlerinde azalma olduğunu saptarken¹⁹¹, METEOR çalışmasında, 2 yıl boyunca rosuvastatin kullanarak İMK değerlerinin dolayısıyla karotid arterosklerozunun azaldığını göstermiştir.¹⁹² Benzer sonuçlar Pravastatin Lipids and Carotid Arteries-II (PLAC-II)¹⁹³ ve Kuopio'nun Arterosklerozu Önleme çalışmasında da bulunmuştur.¹⁹⁴

Lp-PLA2 koroner arter hastalığı risk tahmininde kuvvetli bir biyobelirteçtir.^{196,197} Saougos ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada 10 mg/gün doz rosuvastatin kullanan 50 tip II dislipidemisi olan hasta için Lp-PLA2 ve LDL, Trigliserid ve kolesterol düzeyleri için ölçümler

yapmış ve rosuvastatin tedavisi sonrasında bu belirteçlerin düzeyinde azalma olduğunu saptanmıştır.¹⁹⁸ Joseph ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada 12 hafta boyunca 20 mg/gün doz simvastatin, 160 mg/gün doz fenofibrat veya 20 mg/gün doz simvastatin + 160 mg/gün doz fenofibrat kombinasyonu verdikleri 300 tip 2 diyabetli dislipidemik hastanın Lp-PLA2, LDL, Trigliserid, Total kolesterol düzeylerinin azaldığını ancak, HDL kolesterol değerinin çok az bir miktar artma olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁹⁹

Bizim çalışmamızda ilk defa antihiperlipidemik (statin) tedavi almaya başlayan 28 Tip 2 diyabetli hastanın tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi süresi sonunda eşzamanlı olarak serum Lp-PLA2, LDL, HDL, Trigliserid, kolesterol düzeyleri ve karotis arter intima-media kalınlıkları ölçüldü. Bu ölçümler hem tedavinin nasıl ilerlediğini incelemek hem de koroner kalp hastalığının riskini değerlendirmek için kullanıldı. Çalışmamızda 28 Tip 2 diyabetli hastaya 3 ay boyunca 10 mg/gün doz rosuvastatin tedavisi uygulandı. Buna göre, 3 ay boyunca yapılan 10 mg/gün doz rosuvastatin tedavisinin genel olarak İMK değerlerinde, Lp-PLA2 ve lipid profili değerlerinde azalmaya sebep olduğu bulundu. Özellikle lipid profil değerlerinden LDL, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalma, HDL seviyesinde de artma olduğu görüldü. Benzer sonuçlar, Graziano ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 16 hafta boyunca 10 mg/gün doz rosuvastatin tedavisi uygulanan hastalarda da bulunmuştur.¹⁹⁵

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde ilk defa lipid düşürücü tedavi (statin tedavisi) alan Tip 2 diyabetli hastaların ateroskleroza tetikleyen lipid profili değerlerinin ve koroner sendrom risk tahminde yardımcı bir belirteç olan Lp-PLA2 ve İMK değerlerinin 3 aylık rosuvastatin tedavisi sonrasında azaldığı tespit edildi. Ancak, statin

tedavisi ile azalan Lp-PLA2 ve İMK değerlerinin birbiri ile korelasyon göstermediği izlendi. Benzer şekilde Lp-PLA2 seviyeleri ve Lipid profili değerleri arasında da negatif yada pozitif bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç olarak, üç aylık statin (rosuvastatin) tedavisinin koroner arter hastalığı açısından risk oluşturan lipid profili ve Lp-PLA2 değerlerinin düştüğünü ancak, hasta sayısının, uygulanan ilacın mg/gün dozunun ve tedavi süresinin azlığı gibi nedenlere bağlı olarak değerler arasında pozitif veya negatif bir korelasyon oluşmadığı gözlemlendi. Yukarıda belirtilen hasta sayısı, uygulanan ilacın mg/gün dozu ve tedavi süresi artırılarak daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

6. ÖZET

Ateroskleroz şiddetli inflamasyon ve dislipidemi ile başlayan arter duvarı hastalığıdır. Aterosklerozun erken bulgularından birisi arter duvarının subintimasında düşük dansite lipoprotein (LDL) birikmesi ve bununla okside LDL'ye (oxLDL) dönüşmesidir. LDL kolesterole bağlı bulunan Lp-PLA2 damar duvarında inflamatuvar yanıtı sebeptir. Bu inflamatuvar yanıt sonucunda, plak oluşumu ve intima-media kalınlığında belirgin bir artma meydana gelmektedir. Lp-PLA2 özellikle rüptüre eğimli plak oluşumundan sorumludur. Diyabet kollojen yıkımına yol açan matriks metaloproteinaz üretimini artırmaktadır. Kollojen plağın fibröz başlığının mekanik olarak stabilitesini sağlamaktadır. Kollojen yıkımı olduğunda ve sentezi azaldığında, plak kolayca yırtılabilir ve trombüsü tetiklemektedir. Böylece ateroskleroz hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir.

Bu çalışmada hiperkolesterolemisi olan diyabetik hastalarda serum Lp-PLA2 düzeyi immüno-türbidimetrik metod (plac test kit) ile serum LDL, HDL, trigliserid, kolesterol, açlık kan şekeri düzeyleri enzimatik yöntemler ile ve karotis intima-media kalınlıkları (İMK) B-mod ultrasonografik yöntem ile ölçülmüştür.

Sonuçlarımıza göre Grup II (tedavi öncesi) ve Grup III (tedavi sonrası) hastalarında Lp-PLA2, Lipid profili, İMK değerlerinin Grup I (kontrol grubu) değerlerine göre yüksek olduğu sadece serum HDL değerinin düşük olduğu izlendi. Üç aylık statin tedavisi uygulanan Grup III hastalarının değerlerinin, Grup II hastalarının değerlerine göre azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalmanın iki grup karşılaştırıldığında Lp-PLA2,

LDL, kolesterol, trigliserid düzeyleri ve İMK değerleri için istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında serum HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,198$).

Bu parametrelerin diyabetik hastalarda aterosklerozun tedavi ve takibinde yararlı olabileceği düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, diyabet, statin tedavisi, Lp-PLA2, İMK kalınlığı.

7.SUMMARY

Atherosclerosis is disease of arterial wall, initiated by dyslipidemia and exacerbated by inflammation. An early event in the progression of disease is the accumulation of low-density lipoprotein (LDL) in subintima of arterial wall where it may become oxidized (oxLDL). Lp-PLA2 which is connected to LDL cholesterol is caused by inflammation response in artery wall. As a result of this inflammatory response, plaque formation and intima-media thickness increases significantly. Lp-PLA2 is especially responsible for formation of rupture-prone plaque. Diabetes also enhances the production of matrix metalloproteinases that lead to breakdown of collagen. Collagen confers mechanical stability to the plaque's fibrous cap. When collagen breakdown increases and synthesis decreases, plaque may rupture more readily, a trigger to thrombus formation. So, atherosclerosis also occurs rapidly.

In this study, in diabetes patients with hypercholesterolemia, serum Lp-PLA2 levels by immuno-turbidimetric method (plac test kit), serum LDL, HDL, triglyceride, cholesterol, fasting blood glucose by enzymatic method and carotid intima-media thickness were measured by B-mode ultrasonography method.

According to our results in Group II (before treatment) and Group III (after three months statin therapy) patients, Lp-PLA2, Lipid profile levels and IMT (intima-media thickness) were higher than Group I (control group) and HDL levels only were lower than Group I. Values of Group III patients which were received statin therapy during three months

were lower than values of Group II patients. In decrease, when two groups (Group II and Group III) compare with each other, serum Lp-PLA2, LDL, cholesterol, trigyliserid and IMK were found between the values of means is statistically ($p<0,001$). When the two groups compare with each other, statistically signaficant differance wasn't observed between serum HDL levels ($p=0,198$).

We are suggesting that these parameters should help in treatment and follow-up of the diabetic patients having atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis, diabetes, statin threapy, Lp-PLA2, IMT(intima-media thickness).

8. KAYNAKLAR

1. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Aterogenez ve Belirleyicileri. The Heart 10. Baskı 2002: 1065-1075.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Atherosklerosis. Basic Pathology 6. Edition 1997: 282-288.
3. Tammien M, Mottino G, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apo E deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 847-853
4. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 471-474.
5. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. New England Journal of Medicine, 1999; 340: 115-126.
6. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. New England Journal of Medicine 1976; 295: 420 -425.
7. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. Crawford Kardiyoloji 2003; 3: 1-5.
8. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876-87.
9. Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002.

10. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-69.
11. Schildkraut JM, Myers RH, Cuooles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingh Study. *Am J Cardiol* 1989; 15: 555-59.
12. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first oftwo parts). *NEJM* 1994; 330: 907-12.
13. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998; 115: 242-49.
14. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196- 1204.
15. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560 2572.
16. . Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
17. Vanden Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1-8.

18. Mosca L, Grungy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. Circulation 1999; 99: 2480-84.
19. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002; 287: 2570-81.
20. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. Lancet 1996; 347: 949-50.
21. Kalyoncu U, Gürlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. Türk kardioloji seminerleri, 2003; 3(5): 506-511.
22. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. Circulation 1999; 100: 1481-1492.
23. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
24. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. Crawford Kardiyoloji 2003 ;3: 1-5.
25. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. Pathophysiology of Disease 3. Edition 2000: 269-273.
26. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. JAMA 2001; 285: 2486-2497.
27. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and

mortality from coronary heart disease. NEJM 1998; 328: 1220-25.

28. Onat A, Enocak M, Örnek E ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığının taraması: 4. kanda kolestrol ve trigliserid düzeyleri. Türk Kardiyoloji Dern Ar 1991; 19: 169-77.

29. Boyacı B. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. Lipid Gündemi 2003: 1-3.

30. Gökçel A, Baltalı M, Gümürdülü Y, et al. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Düşük Kolesterolün Klinik Kullanımı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 2002; 15: 165-169.

31. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. Atherosclerosis 1991; 86: 69-83.

32. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999; 159: 1077-80.

33. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet 1993; 342: 1076-81.

34. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. Türk Kardiyoloji Dern Ara 2000; 28: 115-20.

35. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group:

Relation of Creactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol 1996; 144: 537-47.

36. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. NEJM 1985; 313: 1557-60.

37. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. NEJM 1993; 328: 538-45.

38. Onat A, Benocak M, Örnek E ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. Türk Kardiyol Dern Ar 1991; 19: 408.

39. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipids Lipoprotein and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36(4): 839-59.

40. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. J Intern Med 1999; 246: 341-55.

41. Veniant M, Pierotti V, Newland D, et al. Susceptibility to atherosclerosis in mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. J Clin Invest 1997; 100: 80-88.

42. 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, and Blood Institute.

43. Kültürsoy H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma

2001: 101-190.

44. İç Hastalıkları. İliçin İ, Biberoğlu K, Süleymanlar İ, Ünal S. 2003: 449-474.

45. Downs JR, Clearfield S, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels JAMA 1998; 279: 1615.

46. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Eng J Med 1996; 335: 1001.

47. Stephert J, Cobbe SM, Ford I. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Eng J Med 1995; 333: 1301.

48. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper. Sayfa 1377-1387.

49. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease JAMA 2000; 283: 294.

50. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease. Circulation 1997; 95: 1683.

51. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998; 81: 18.

52. Gordon DJ, Probstfelt JL, Garrison JW. High density lipoprotein

cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 8-15.

53. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary arter disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.

54. Haller H. Endothelial Function, general considerations. *Drugs* 1997; 53(1): 1-10

55. Oto M ve ark. Türk Kardioloji Seminerleri 2004; 4(5): 485-495.

56. Minshall RD, et al. Caveolin regulation of endothelial function, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: 1179-1183.

57. Furggott RF, Zadawski JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acethylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.

58. . Chen F, et al. New insights into the role of nuclear factor kappa b, an ubiquitous transcription factor in the initiation of disease. *Clin Chem* 1999; 45: 7-17.

59. Önder MR, Nalbantgil ve ark. Endotel ve fonksiyonları, Ege Ü. Tıp Fak. Kardioloji BD 1997; 7-15.

60. Michiels C. Endotelial cell functions. *J Cell Phisiol* 2003; 196 (3): 430-43.

61. Libby P. Moleculer bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.

62. Önder MR, Nalbantgil ve ark. Endotel ve fonksiyonları, Ege Ü. Tıp Fak Kardioloji BD 1997; 60-66.
63. Ignarro LJ. Endothelium derived NO: actions and properties. FASEB J 1989; 3: 31-36.
64. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükate E. Güncel ve etkin bir transmitter: nitrik oksit. Türk Kardiol Dern Ara 1996; 24: 311-320.
65. Brownlee M. Glycosilation products as toxic mediators of dibetic complications. Annu Rev Med 1991; 42: 159-66.
66. Makita Z, et al. Advanced glycosilation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325:836-41.
67. Year old population: The Northern Sweden Monca Study. JClin Epidemiol 1993; 46: 617-24.
68. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W. Lp (a) in patients with proteinuria. Nephrol Dial Transplant 1993; 7: 597-601.
69. Koroner kalp hastalığı koruma ve tedavi kılavuzu. Türk Kardioloji Derneği; 2002.
70. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). JAMA 2001; 285: 2486-97.
71. Karpuz H. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi 2004; 40: 69-74.

72. Executive summary of Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinic Practise. Eur Hearh J 2003; 24; 1601-10.

73. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3 guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.

74. Crawford MH, DiMarco JP. Hiperlipidemi Tedavisi. Crawford Kardiyoloji 2003; 7: 1-18.

75. Kültürsoy H. Lipid Düşürücü Tedavi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma 2001: 335-358.

76. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. Thrombosis Research 1988; 50: 593-604.

77. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. Am Heart J 1991; 121: 389-394.

78. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. Stroke 1997; 28: 1-15.

79. Betteridge J, Khan M. Statin overview. Statins and Coronary Artery Disease 2001; 11 -16.

80. Stone N, Conrad N. Lipid düşürücü tedavi. Klinik Pratikte Lipid

Bozukluklarına Yaklaşım 2004; 10: 240-260.

81. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821–827.

82. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343–1350.

83. 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) panel report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3121.

84. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med*. 2002; 113 (9): 29.

85. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 8: 582-587.

86. Berne C, Siewert-Delle A, on behalf of the URANUS study investigators. Use of rosuvastatin versus atorvastatin in type 2 diabetes mellitus subjects: result of the URANUS study. 74th European Atherosclerosis Society Congress. April 21, 2004, Sevilla, Spain: *Atherosclerosis* 2004; 5(1): 107.

87. Franken AAM, Wolffenbuttel BHR, Vincent HH, on behalf of the Dutch

CORALL Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes. 74th European Atherosclerosis Society Congress. April 21, 2004, Sevilla, Spain: Atherosclerosis 2004; 5(1): 118.

88. Brown CDA, Windass A, Bleasby K, Lauffart B, Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. Atherosclerosis Suppl 2001; 2: 90.

89. Mc Taggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atherosclerosis Suppl 2003; 4: 9-14.

90. Warwick MJ, Dane AL, Raza A, Schneck DW. Single-and multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522 Atherosclerosis 2000; 151: 39.

91. Burant CF. Medical Management of Type Two Diabetes 5 th. Ed. American Diabetes Association 2004.

92. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.

93. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2006; 44.

94. İliçin İ, Biberoğlu K, Süleymanlar İ, Ünal S. İç hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi; 2003.

95. Koloğlu S. Diabetes mellitus. Temel ve klinik endokrinoloji 1.Baskı. Medikal network ve Nobel Ankara: 1996; 367-386.
96. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical application. Clin Chem 1993; 39: 1764-79.
97. Harker LA, Ross R, Slichter SI, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Invest 1976; 58: 731-41.
98. Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor Biochim Biophys Acta 1987; 917: 337-40.
99. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Edition. 2005 LippincottWilliams-Wilkins.
100. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997.
101. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 1988; 62: 1109-1112.
102. Satman İ, Yılmaz T, Bostar I et all. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First Step Data Results. Diabetes 1998;47: 384,1480.

103. Zimmet P, Mccarthy D. Diabetes 1994 to 2010 Global Estimations and Projections. Melbourne: International Diabetes Institute; 1994.
104. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Williams Textbooks of Endokrinology 9.th edition WB. Saunders Company.
105. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classication of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27(1): 5-10.
106. Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3th edition Türkçe çevirisi. Blackwell Publishing Company; 2004.
107. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of İnternal Medicine 15. Edisyon Türkçe çeviri Nobel tıp kitabevleri ltd; 2004.
108. Yenigün M. Her yönüyle Diyabetes Mellitus İstanbul; 2001.
109. Sencer E, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi; 2001:274.
110. Hatemi H. Diyabetes Mellitus Tanı ve Tedavi. Yüce matbaacılık A.Ş. İstanbul; 1989.
111. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Relationship between insulin resistance and nonmodulating hypertension. Diabetes 1999; 48: 1623-30.
112. Decker T, Norgorad K et al. Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovascular Disease. Diabetes Care 1992: 1181-91.

113. Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes. Hoechst Marion Rousel. Bridgewater NJ 1996; 3-12.
114. Mogensen CE. Microalbuminuria, Blood Pressure and Development on Ideas. Diabetologica 1999; 41: 736-41.
115. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd edition. Brussels, International Diabetes Federation Publ; 2003.
116. Skordis N, Hadjiloizou S. Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Grek Cypriot children and adolescents,1990-1994. Journal of pediatric endokrinology&Metabolizm 1997; 10: 203-207.
117. Keleştimur F, Çetin M, Paşaoğlu H, Çoksevim B, Ünlühizarcı K. The prevalance and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired gucose tolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. Acta Diabetologica 1999; 36: 85-91.
118. Sodeman WA, Sodeman TM: Sodemans Pathologic Physiology mechanism of disease. Çevirenler: V. Cesur, N.Kemal 1.Baskı Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi Ankara; 1992.
119. Onkarno P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999; 42(12): 1395-403.
120. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005; 28: 37-42.

121. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
122. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus* 14th Edition. Section 3, Ch 23. Lippincott Williams & Wilkins 2005; 399, 424-33.
123. Andrew T. Hattersley. Maturity onset diabetes of the young. *Textbook of diabetes*. ed. John C. Pickup, Gareth Williams, Blackwell Science, Chapter 2003; 24.
124. Streiffler JY, Benavante AJ, Fox AJ: The accuracy of angiographic detection of carotid plaque ulceration: Result from the NASCET study [abstract]. *Stroke* 1991; 22: 149.
125. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 6: 1399-1406.
126. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al: Ultrasonographic measurement of the common carotid arterial wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1998; 70: 253-261.
127. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, et al: Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 1992; 23: 1062-1068.
128. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, et al: Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-36.

129. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
130. Sun Y, Cheng-Huai L, Chien-Jung L, et al: Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164: 89-94.
131. Homa S, Nobuyoshi H, Ishida H, et al: Carotid plaque an intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjets ranging from young aduls to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-835.
132. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al: Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 367-371.
133. Li R, Cai J, Tegeler C, et al: Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesion assessed by B-mode ultrasound: The atherosclerosis risk in communities study. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 791-799.
134. Salomen R, Seppanen K, Rauremaa R, Salomen JT: Prevalance of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 788-792.
135. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Thompson T, Kelsoey SF: Measurement variability in Duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992; 23: 215-220.

136. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al: Prevalance and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23: 1705-1711.
137. Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
138. Wijeyaratne SM, Jarvis S, Stead LA, et al: A new method for characterizing carotis plaque: multiple cross-sectional view echomorphology. *J Vasc Surg* 2003; 37: 778-784.
139. Schminke U, Motsch L, Hilker L, Kessler C: thress-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke* 2000; 31: 1651-1655.
140. Kazakova M, Morizzo C, Andreucetti F, et al: Quantification of extracranial carotid artery stenosis by ultrafast three-dimensional ultrasound. *J Am Soc Echocardiography* 14: 1203-1211, 2000.
141. Yao J, van Sambeek MR, Dall'Agata A, et al: Three-dimensional ultrasound study ok carotid arteries before and after endarterectomy; analysis of stenotic lesion an surgial impact on the vessel. *Stroke* 1998; 29: 5026-2031.
142. Polombo C, Kazakova M, Morizzo c, et al: Ultrafast three-dimensional ultrasound: Application to carotid artery imaging. *Stroke* 1998; 29: 1631-1637.
143. Libby P: The fire within. *Scientific Americian* 2002; 286: 46-55.

144. Ross R, Glomset JA: The patogenesis of atherosclerosis (part 1). N Engl Med 1976; 295: 369-377.
145. Ross R, Glomset JA: The patogenesis of atherosclerosis (part 2). N Engl Med 1976; 295: 420-425.
146. O'Leary D, Glagov S, Zarins C, Giddens D: Carotid artery disease in Rifkin MD, Charboneau JW, Laing FC (eds): Ultrasound 1991: Special Course Syllabus, 77th Scientific Assembly and Annual Meeting. Oak Park, IL, RSNA Publication 1991; 189-200.
147. Neureiter D, Heuschmann P, Stintzing S, et al: detection of Chlamydia pneumoniae but not of Helicobacter pylori in symptomatic atherosclerotic carotids associated with enhanced serum antibodies, inflammation and apoptosis rate. Atherosclerosis 2003; 168: 153-162.
148. Ezzahiri R, Stassen FR, Kurvers HA, et al: Chlamydia pneumoniae infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 26:88-95.
149. Sessa R, Di Pietro M, Schiavoni G, et al: Chlamydia pneumoniae DNA in patients with symptomatic carotid atherosclerotic disease. J Vasc Surg 2003; 37: 1027-1031.
150. O'Donnell TR Jr, Erodoes L, Mackey WC, et al: Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. Arch Surg 1985; 120: 443-449.
151. Lusby RJ, Ferrel LD, Ehrenfeld WK, et al: Carotid plaque hemorrhage. Arch Surg 1981; 117: 1479-1487.

152. Reilly LM: Importance of carotid plaque morphology. In Bernstein EF (ed): Vascular Diagnosis, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book 1993; 333-340.
153. Bassionuny HS, Sakagucgi Y, Mikucki SA, et al: Juxtaluminal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. J Vasc Surg 1977; 26: 585-594.
154. AbuRahma AF, Wulu JT Jr, Crotty B: Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. Stroke 2002; 33: 1772-1775.
155. Pedro LM, Fernandes e Fernandes J, Pedro MM: Ultrasonographic risk of carotid plaques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 24: 492-498.
156. Stafforini D.M., Elstad M.R., McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM, Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. J Biol Chem 1990; 265: 9682-9687.
157. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, Shiomi T, Mori T, Iwata M, Ikeda Y, Yamaguchi K, Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. Biochem Biophys Res Commun 1999; 261: 511-514.
158. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, Tsimihodimos V, Elisaf M, Tselepis AD, Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. Clin Chem 2005; 51: 2264-2273.
159. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction. IACC, 51-2; 2008: 210-247.

160. Management of acute myocardial infraction in patients with persistent ST-segment elevation European Heart journal 2008; 29: 2909-2945.
161. On behalf of the Task Force, Sans S. Kesteloot H. Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-1248.
162. Thomas F. Lüscher, MD; Matthias Barton, MD. Endothelins and Endothelin Receptör Antagonist Therapeutic Consideration for a Novel Class of Cardiovascular Drugs. 2000; 102: 2434-2440.
- 163.Dada N, Kim NW and Wolfert RL. Expert Rev Mol Diagn 2002; 2: 17-22.
164. US Depatment of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910,1030. Bloodborne Pathogens.
165. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. Washington, DC: US Goverment Printing Office, January 2007.
166. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
167. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide Clin Chem 1982; 28: 2077-80.

168. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem 1983; 29: 538-42.
169. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high density-lipoprotein cholesterol. Selected Methods for Clinical Chemistry 1983; 10: 91-9.
170. Elstad MR, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, and Zimmerman GA. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. J Biol Chem 1989; 264: 8467-8470.
171. Kolodgie FD, Burke AP, Skoriya KS, Ladich E, Kutys R, Makura AT, and Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in natural progression of human coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2523-2529.
172. Stafforini DM, Tjoelker LW, McCormick SP, Vaitkus D, McIntyre TM, Gray PW, Young SG, and Prescott SM. Molecular basis of interaction between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase and low density lipoprotein. J Biol Chem 1999; 274: 7018-7024.
173. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolases. J Biol Chem 1997; 272: 17895-17898.
174. Watson AD, Navab M, Hama SY, Sevanian A, Prescott SM, Stafforini DM, McIntyre TM, Du BN, Fogelman AM, Berliner JA. Effect of platelet-activating factor acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 95: 774-782.

175. Safforini DM, Satoh K, Atkinson DL, Tjoelker LW, Eberhardt C, Yoshida H, Imaizumi T, Takamatsu S, Zimmerman GA, McIntyre TM, Gray PW, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the activite site of an anti-inflammatory phospolipase. *J Clin Invest* 1996; 97: 2784-2791.
176. Ishihara M, Iwasaki T, Nagano M, Ishii J, Takano M, Kujiraoka T, Tsuji M, Hattori H, Emi M. Functional impairment of two novel mutations detected in lipoprotein-associated phospolipase A2 (Lp-PLA2) deficiency patients. *J Hum Genet* 2004; 49: 302-307.
177. Hiramoto M, Yoshida H, Imaizumi T, Yoshimizu N, Satoh K. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydlose (Val279→Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke* 1997; 28: 2417-2420.
178. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, Yokota M. Identification of the G994→ T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* 1998; 47: 177-181.
179. Unno N, Nakamura T, Kaneko H, Uchiyama T, Yamamoto N, Sugatani J, Miwa M, Nakamura S. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency is associated with atherosclerotic occlusive disease in japan. *J Vasc Surg* 2000; 32: 263-267.
180. Unno N, Nakamura T, Mitsuoka H, Uchiyama T, Yamamoto N, Saito T, Sugatani J, Miwa M, Nakamura S. Association of a G994→T missense mutation in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with risk of abdominal aortic aneurysm in Japanese. *Ann Surg* 2002; 235: 297-302.

181. Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, Blattmann S, Roberts MH, Braun S, Gao PS, Forster J, Kuehr J, Hopkin JM, Shirakawa T, Deichmann KA. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatric PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1522-1530.
182. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review, *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 159-165.
189. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, & Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
190. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, & Kamata T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetic Care* 1992; 15: 1290-1294.
191. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low risk individuals with subclinical atherosclerosis the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
192. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: arterial Biology for the Investigation the Treatment Effect of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effect of atorvastatin and pravastatin on intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.

193. Crouse JR, Byington RP, Bond MG. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
194. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
195. Riccioni G, Bazzano LA, Bucciarelli T, Mancini B, Ilio ED & D'Orazio N. Rosuvastatin reduces intima-media thickness in hypercholesterolemic subjects with asymptomatic carotid artery disease: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease in Manfredonia (ACADIM) Study 2008; 9(14): 2403-2408.
196. Yang EH, McConnel JP, Lennon RJ, Barsness GW, Pumper G, Hartman SJ, Rihal CS, Lerman A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2006; 26: 106-111.
197. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factor, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1586-1593.
198. Saougos VG, Tambaki Ap, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2007; 27: 2236-43.

199. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Walfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD, Anderson JL. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: The DIACOR study. *J Am Cardiol* 2006; 10: 1016.
200. Braun LT, Davidson MH. Lp-PLA2: A new target for statin therapy. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 29-33.
201. Deckelbaum RJ, Eisenberg S, Oschry Y, Butbul E, Sharon I, Olivecrona. Reversible modification of human plasma low density lipoproteins toward triglyceride-rich precursors. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257: 6509-6517.
202. Campos H, Arnold KS, Balesta ME, Innerarity TL, Krauss RM. Differences in receptor binding of LDL subfractions. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1996; 16: 794-801.
203. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2005; 287: 2570-2581.
204. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1327-1334.
205. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993; 88: 837-845.

206. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 24: 1433-1437.
207. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 5-Year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27-36.
208. Fabris F, Zancocci M, Bo M, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. *Stroke* 1994; 25: 1133-1140.
209. Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral med Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 420-424.
210. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574.
211. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
212. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-974.
213. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 681-684.

214. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28: 120-126.
215. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-independent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939-1945.
216. Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V. Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 343-349.
217. Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor- κ B in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes* 2000; 49: 1561-1570.
218. Achmad TH, Winterscheidt A, Lindemann C, Rao GS. Oxidized low density lipoprotein acts on endothelial cells in culture to enhance endothelin secretion and monocyte migration. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 153-159.
219. Xie H, Bevan JA. Oxidized low-density lipoprotein enhances myogenic tone in the rabbit posterior cerebral artery through the release of endothelin-1. *Stroke* 1999; 30: 2423-2429.
220. Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, et al. Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes* 1976; 25: 268-274.

221. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 85: 929-932.
222. Liby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
223. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 430-436.
224. Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 189-212.
225. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980-986.
226. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res* 1999; 84: 1085-1094.
227. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum level of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 60-69.
228. Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity. *Circ Res* 2001; 88: 1291-1298.
229. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphie CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe

GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl Med 2000; 343: 1148-1155.

230. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 level and the risk of future cardiovascular events in woman. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1302-1306.

231. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2004; 109: 837-842.

232. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR, Wu KK, Myerson M, Chambless LE, Boerwinkle E. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 2004; 110: III-641. Abstract.

233. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonist in atherothrombosis. FASEB J 2001; 15: 2073-2084.

234. Subbanagounder G, Watson AD, Berliner JA. Bioactive products of phospholipid oxidation: isolation, identification, measurement and activity. Free Rad Biol Med 2000; 28: 1751-1761.

235. Kolodgie FD, Burke AP, Skorjia KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in

the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2523-2529.

236. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.

237. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity –induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-1788.

238. McLaughlin TM, Abbasi F, Wolfert R, Lamendola C, Reaven G, Reaven P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is not increased in association with insulin resistance [abstract]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: E-67.

239. Carlquist JF, Muhlestein JB, Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 511-517.

240. Persson M, Hedblad B, Nelson J, Berglund G. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1411-1416.

9.TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ayşe Banu ÇAYCI'ya;

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na;

Yüksek Lisans eğitimim boyunca teorik derslerimde değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. İlhan YETKİN'e ve Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e;

Tez çalışmam süresince her türlü sorunun çözümünde yardımlarını esirgemeyen Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Uzm. Dr. Mehmet Çölbay'a;

Tez çalışmam sırasında özellikle numunelerin toplanmasında büyük destek veren ve yardımlarını esirgemeyen teşekkürü bir borç bildiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanlarından Sayın Dr. Gözde SAVAŞ'a, Sayın Dr. Burcu ASLAN CANDIR'a ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi Sayın Dr. Erhan ÇELENK'e;

Çalışmamın en zor zamanlarında destek ve yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis te görev yapan değerli arkadaşlarıma, kan alma ünitesindeki hemşire arkadaşlarıma ve Gazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı sekreteri Sayın Nuray ÇALIK'a;

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında manevi desteğini esirgemeyen dönem arkadaşım olmasından büyük mutluluk duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimini tamamlayan değerli arkadaşım Biyolog Elif YÜKSEL'e;

Tez çalışmamın en son aşamasında desteklerini esirgemeyen Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı asistanları Sayın Dr. Medine BİTİGİÇ'e, Dr. Mehmet ERYILMAZ'a, Dr. Damla KAYALP'e ve Sayın Uzm. Dr. Mehmet ŞENEŞ'e;

Tez çalışmasında gerektiğinde yardımları esirgemeyen Gazi Üniversite Hastanesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında

Yüksek Lisans Eğitime devam eden değerli arkadaşlarım Biyolog Seher YÜKSEL ve Uzman Biyolog Adem EKTİ'ye;

Dostluğumuz boyunca manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Gazi üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Eğitime devam eden değerli dostum Biyolog Erdem KAHRAMAN'a;

Yaşamım boyunca desteklerini her ne olursa olsun esirgemeyen ve bu günlere gelmemde çok büyük öneme sahip olan değerli aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Durmuş Ayan

Doğum Yeri : TOKAT

Doğum Tarihi : 03/01/1985

EĞİTİM DURUMU

2007- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Yüksek Lisans

2002-2007 : Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Kimya Bölümü (İngilizce)

1998-2002 : Gazi Çiftliği Lisesi

1990-1998 : Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu

YABANCI DİL : İngilizce