



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOTEL İŞLEV BOZUKLUĞUNUN ARTERİYEL SERTLİK, SERUM
ENDOTELİN-1 DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Şeyda GÜNAY

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOTEL İŞLEV BOZUKLUĞUNUN ARTERİYEL SERTLİK, SERUM
ENDOTELİN-1 DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Şeyda GÜNAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İbrahim BARAN

Bursa-2013

İÇİNDEKİLER

1. Özet.....	ii
2. İngilizce Özet.....	iv
3. Giriş.....	1
3.1. Normal Endotel.....	2
3.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	8
3.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tanı Yöntemleri.....	11
3.4. Arteriyel Sertlik.....	13
3.4.1. Arteriyel Sertlik Mekanizmaları.....	13
3.4.2. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri.....	15
3.4.3. Arteriyel Sertliğin Ölçüm Metotları ve Parametreleri....	16
3.5. Koroner Arter Hastalığı ve Sendrom X.....	17
4. Gereç ve Yöntem.....	20
4.1. Çalışma Grupları.....	20
4.2. Çalışma Protokolü.....	20
4.3. Biyokimyasal Çalışmalar.....	21
4.4. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi.....	22
4.5. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi / Gensini Skoru.....	23
4.6. İstatiksel Analiz.....	24
5. Bulgular.....	25
6. Tartışma ve Sonuç.....	33
7. Kaynaklar.....	38
8. Teşekkür.....	49
9. Özgeçmiş.....	50

ÖZET

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar, dünyada birinci sıradaki ölüm sebebidir. Koronerlerde aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel fonksiyon bozukluğunun ortaya çıktığı bilinmektedir. Ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek önemlidir. Bu çalışmanın amacı; endotel fonksiyon bozukluğunun serum endotelin-1 düzeyi, küçük arter elastisitesi ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkisini değerlendirmek ve Sendrom X tedavisinde endotelin antagonistlerinin yeri olabilir mi? sorusuna cevap aramaktır.

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar iskemi açısından efor stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirildi. İskemi saptanan hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Tüm hastaların serum endotelin-1 düzeyi ELISA yöntemiyle ve arter elastisitesi ise radyal arterden tonometre ile ölçüldü. Koroner arter hastalığı öyküsü, iskemi varlığı ve koroner anjiyografi sonuçlarına göre oluşturulan hasta grupları serum endotelin-1 düzeyi, küçük arter elastisite indeksleri, Gensini skorları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 50'si (%62,5) erkek, 30'u (%37,5) kadındı. Tüm grupta yaş ortalaması 58,4 ±10,7 yıldı. Yirmi altı (%32,5) hastada bilinen koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Tüm grupta 55 (%68) hastada iskemi saptandı. Koroner anjiyografi ile değerlendirilen hastaların 21'inde (%38) kritik koroner lezyonu saptandı. Medyan serum endotelin-1 düzeyi, iskemi saptanan grupta 18,9 ng/L (8,5-134,9 ng/L), iskemi saptanmayan grupta 14,8 ng/L (8,4-41,5 ng/L) bulundu. İskemik grupta serum ET-1 düzeyi daha yüksekti (p=0.045). Serum endotelin-1 düzeyi ile koroner arter hastalığı öyküsü, küçük arter elastisitesi ve Gensini skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Koroner arter hastalığı öyküsü olmayan hasta grubunda iskemi saptanıp yapılan koroner anjiyografide kritik koroner lezyon saptanmayan hastaların serum endotelin-1 düzeyi, iskemisi olmayan hastalardan

yüksekti. Bu da kardiyak Sendrom X tedavisinde, endotelin-1 antagonistlerinin kullanılabileceğini düşündürmektedir fakat daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sendrom X, endotelin-1, arteriyel sertlik, iskemi

SUMMARY

Evaluation of the Relationship Between Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness, Serum Endothelin-1 Levels, Coronary Artery Disease Severity

Atherosclerosis is a systemic disease which effects large and medium sized arteries besides coronary arteries. Atherosclerosis and associated diseases are the leading cause of death all over the world. It is known that endothelial dysfunction already starts before atherosclerotic involvement of coronary arteries. To diagnose atherosclerosis before organ damage has occurred is important. The aim of the study is to evaluate the relationship between endothelial dysfunction and serum endothelin-1 level, small artery elasticity, coronary artery disease severity and also to seek an answer if endothelin-1 antagonists may be beneficial for cardiac Syndrome X or not.

Patients with chest pain were evaluated with exercise stress test or myocardial perfusion scintigraphy. Then ischemia detected patients underwent elective coronary angiography. Using ELISA method serum endothelin-1 levels of all patients were measured and a radial artery tonometer was used to measure arterial elasticity of all patients. The patients were grouped according to coronary artery disease history, ischemia existence and coronary angiogram results. The groups were compared with regards to serum endothelin-1 level, small artery elasticity and Gensini scores.

In the study group, 50 patients (62,5%) were male and 30 (37,5%) were female and the average age was $58,4 \pm 10,7$ years. Twenty six (32,5%) of the patients had coronary artery disease history. Ischemia was present in 55 (68%) patients. Critical coronary lesions were present in 21 (38%) patients who underwent coronary angiography. Median serum endothelin-1 level was 18,9 ng/L (8,5-134,9 ng/L) in patients with ischemia

and 14,8 ng/L (8,4-41,5 ng/L) in patients without ischemia. Serum endothelin-1 level of ischemic patients was higher ($p=0.045$). There wasn't a statistically significant relationship between serum endothelin-1 levels and coronary artery disease history, small artery elasticity, Gensini scores.

Because of serum endothelin-1 level of patients without coronary artery disease history but with ischemia and normal coronary angiograms was higher than non-ischemic patients, it is assumed that endothelin-1 antagonists may be beneficial for cardiac Syndrome X. To support this, there is a need for large prospective population based studies.

Key words: Syndrome X, endothelin-1, arterial stiffness, ischemia

GİRİŞ

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki mskler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar, dünya çapında 45 yaş üstü nüfusta birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için çeşitli yöntemler geliştirmektedir. Aterosklerotik hastalığın subklinik döneminde en önemli değişikliklerden biri, tüm arteriyel yatakta görülen endotel fonksiyon bozukluğudur (1). Endotel hücrelerinin fonksiyonel ve mekanik bütünlüğünün bozulmasının vasküler hasarın başlaması ve sürdürülmesine neden olan çok sayıda patofizyolojik olayı tetiklediği saptanmıştır.

Koroner damar yatağında aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel fonksiyon bozukluğu önemli rol oynamaktadır. Aterosklerotik hastalık henüz subklinik dnemdeyken endotel fonksiyon bozukluğunun saptanması sayesinde aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Bu bağlamda, Sendrom X olarak tanımlanan ve angina tarifleyip iskemi araştırmasına yönelik yapılan efor stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanmasına rağmen koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri normal saptanan hasta grubunda aterosklerotik tutulum başlamadan önce ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğu sorumlu olabilir.

Kardiyovasküler sistemdeki büyük damarların fonksiyonları arteriyel sertlik, "distensibilite" ve "kompliyansla" değerlendirilebilir. Arteriyel sertlik, damar duvarının sertliği ya da katılığını, "distensibilite" arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, "kompliyans" ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terim de arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir (2,3). Arteriyel sertliğin artış mekanizmaları; arter duvarındaki elastik yapının

(elastik lifler) tahribatı, düz kas kasılma mekanizmasının bozulması ve ortalama arteriyel basınç artışı olup arteriyel sertlik artışı endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilebilir.

Endotel fonksiyon bozukluğunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, arteriyel sertliğin periferik arterlerde non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmesinin, santral arterler hakkında bilgi vereceği düşünülebilir.

Nabız dalgasının şeklini; kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim (4) ve arteriyel sistemin elastik, geometrik özellikleri (5) belirler. Bu noktada, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ek olarak başka hemodinamik bilgiler içerdiği fark edilmiştir. Bu da nabız dalgası analizini gündeme gelmiştir.

3.1 Normal Endotel

Endotel hücre tabakası; vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelmiştir. Eskiden sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotelin bugün vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir doku olduğu gösterilmiştir (6). Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi, ortalama 1 kg ağırlığında olup yaklaşık 1-7 m²'lik bir yüzey alanı ile en büyük endokrin organımızdır (7). Vücut ile kan arasındaki kritik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır.

Bu genel fonksiyonlara ilaveten endotelyal doku, akciğerlerde gaz değiş tokuşu, kalpte miyokardiyal fonksiyonun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositozis gibi vücudun farklı bölümleri için farklılaşmış rollere de sahiptir.

Normal Endotel Fonksiyonları:

- a) Damar tonusunun kontrolü
- b) Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi
- c) Dolaşan hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi

a) Damar Tonusunun Kontrolü

1980 öncesi, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülmekteydi. Ancak bu görüş; Robert Furchgott ve arkadaşları (ark.) tarafından tavşan aortası üzerinde yapılan deneyle dramatik bir şekilde değişmiştir (8). Bu deneyde araştırmacılar; alfa-1 reseptörler vasıtasıyla düz kaslarda kasılmaya yol açan bir katekolamin olan noradrenalinin bulunduğu ortama, endotel dokusu sağlam bir damar ile endotel dokusu bozulmuş başka bir damar koymuşlar, daha sonra deney ortamına asetilkolin (Ach) eklemiştirler. Ach eklenmesine, sağlam endotel dokusu olan damarlar vazodilatasyonla cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damarlar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir. Araştırmacılar, bu deneyde saptanan farklılığı endotel dokuya bağladılar. Başlangıçta, damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotel dokunun, damar tonusu üzerine bu derece etkili olması olanaksız görüldü. Daha sonra, vazodilatasyon ve difüzyon yeteneği olan bir faktörün, endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara taşınmasının gösterilmesi ile endotel dokusunun söz konusu fonksiyonu kanıtlandı. Diğer bir ifadeyle endotel hücrelerinin vazodilatatör bir molekül üretmekte olduğu sonucuna varıldı. Furchgott bu faktörü; “endotel kaynaklı gevşetici faktör” (EKGF) olarak isimlendirdi (8). Daha sonra, 1986 yılında Louis Ignarro tarafından, EKGF ile nitrik oksit (NO)'in gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olduğu, EKGF'nin, NO olduğu ispatlanmıştır (9).

Bugün vasküler endotelin, dolaşım ile çevre dokular arasında yalnızca yapısal bir bariyer olmadığı, aynı zamanda fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgıladığı bilinmektedir (Tablo-1).

Endotel hücreleri, çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgılayarak hemen altındaki düz kas hücrelerini etkileyip vasküler tonusun lokal düzenlenmesinde anahtar rol oynar, kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar (Tablo-2).

Endotel hücre fonksiyonları kendi ürettiği mediyatörlerin yanı sıra dolaşımda bulunan vazodilatatör ve vazokonstriktörlerce de kontrol edilir. Ach ile endotel dokusundan NO salınımının gösterilmesinin ardından bradikinin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın, endotel dokusundan NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF), prostaglandin I₂ (Pgl₂) salgılattığı gösterilmiştir (10,11).

Tablo-1: Endotelden salınan mediyatörler

Küçük moleküller	Proteinler
<ul style="list-style-type: none"> • Histamin • Serbest radikaller • EKGF = Nitrik Oksit • Endotel kökenli konstriktör faktör • Endotelial kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) • Adenozin • C tipi atriyal natriüretik faktör • Anjiyotensin II • Endotelin-1 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Büyüme faktörleri ❖ Adhezyon moleküller; • ICAM (intraselüler adezyon molekülü) • VCAM (vasküler adezyon molekülü) ❖ PECAM (Platelet endotelial hücre adezyon molekülü) • E-selektin • P-selektin ❖ Matriks proteinleri; • Heparan sülfat ❖ Pıhtılaşma faktörleri; • TF (doku faktörü) • t-PA (doku plazminojen aktivatörü) • PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) • vWF (von Willebrand faktör) ❖ Antijenler: MHC-V (major histocompatibility antijeni-V) ❖ Enzimler: ACE ❖ Reseptörler
Lipidler	
<ul style="list-style-type: none"> • Prostaglandinler (Pgl₂, prostasiklin, tromboksan-A2) • Lökotrienler • PAF (Platelet activating factor) 	

Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptir. Düz kas üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece, birçok vazoaaktif ajanın damar üzerine yaptığı etki, endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar

içindeki endotel hasarlanmışsa veya uygun şekilde işlevini görmüyorsa söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.

Tablo 2: Endotelden salınan vazoaktif maddeler

Vazodilatatörler	Vazokonstriktörler
Nitrik Oksit (NO)	Endotelin-1 (ET-1)
Prostaglandin I ₂ (PGI ₂)	Anjiyotensin II
Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EKGF)	Endotel Kökenli Konstriktör Faktör (EKKF)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)	Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)
Adenozin	Tromboksan A ₂ (TxA ₂)
Bradikinin	Prostaglandin H ₂ (P _g H ₂)
Adrenomodullin	Serbest radikaller

Nitrik Oksit

NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür ve bu özelliği sayesinde eşsiz bir mesajcıdır. Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşleşmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile hızla reaksiyona girer. Yarı ömrü 20-30 sn'dir. NO, L-argininin guanidin N-terminalinden, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir. NOS'un inhibisyonu çoğu vasküler yatakta vazokonstriksiyona ve sistemik arteriyel kan basıncında artmaya neden olur. NO yapımı, endotele bağımlı relaksasyonun temelini oluşturur. NO, endotel hücrelerinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerine difüzyonla girerek relaksasyon sağlar. Endotel hücreleri, NO'yu sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, aynı zamanda damar lümenine doğru da salgılar. Endotel kaynaklı NO, aynı zamanda "siklik guanozin monofosfat" (cGMP) bağımlı mekanizmayla trombositlerin adezyonunu, aktivasyonunu, sekresyon ve agregasyonlarını inhibe eder. Bu özellik, endotelin NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır (12). Bu etkilerine ek olarak,

endotelyuma lökosit adezyonunu, düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonunu da inhibe eder (13-15). NOS, hücre zarının invajinasyonu ile oluşan “kaveola” olarak isimlendirilen, hücre zarının hemen altında yerleşmiş, keseciklere kimyasal bağlar vasıtası ile tutunur. Hiperkolesterolemi gibi hücre membranının lipid kompozisyonunda değişikliğe yol açan faktörler, kaveolanın fonksiyonunu bozarak NOS aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca TNF- α , okside LDL kolesterol ve hipoksi NOS aktivitesini azaltır. NO'nun salınımı, fiziksel ve humoral uyarılarla regüle edilir. NOS endotelde sürekli olarak sentezlenir. Kan akımının hızlanması veya pulsatil olması ile NO salınımı artar.

Prostasiklin

Prostasiklin (PGI₂), siklooksijenaz enzim aktivasyonu ile endotelden kaynaklanan güçlü bir vazodilatatördür. PGI₂ araşidonik asitten sentezlenir. Esas olarak, endotel hücrelerinde yüzey stresine, hipoksiye ve NO salınımında rol oynayan bazı mediyatörlere yanıt olarak yapılır. PGI₂ hedef hücrede NO ile birlikte ortak etkilerinin yanı sıra, endotel hücrelerinden NO salınımını da artırır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

Vazodilatatör etki gösteren EKHF'nin küçük damarlar (rezistan arterler) üzerine olan etkisi, büyük damarlardan oldukça fazladır. Bunun tersine, NO'nun büyük damarlar üzerine etkisi daha çoktur. Büyük arterlerde, hem NO hem de EKHF endotele bağlı vazodilatasyonda rol alır. Eğer bu arterlerde NO sentezi inhibe olursa, EKHF relaksasyonu korumaya çalışır (16,17).

Adenozin

Adenozin ve nükleotidler (ATP ve ADP), akım artışı veya trombüs gibi uyarılarla endotel dokusundan salgılanırlar. Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması ile vazodilatasyon oluşur. Ayrıca, adenozinin hem endotel hücresinde, hem de düz kas hücresinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması, prostasiklin üretimi ve vazodilatasyon, düz kaslardaki P2 reseptörünün uyarılması ise vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Bu moleküllere (adenozin, ATP, ADP)

damarın vereceği vasküler cevabı, bu moleküllerin miktarı ve fonksiyonel endotelin varlığı belirler.

Bradikinin

Bradikinin, kinin ailesinin bir üyesi olup bir doku hormonudur. Endotel hücrelerinde yerleşmiş B2 kinin reseptörleri ile birleşmesi neticesinde gelişen bir dizi reaksiyonla NO sentezini uyarır. Bu şekilde indirekt olarak vazodilatasyona neden olur (18). Ayrıca, B2 reseptörleri aracılığı ile direkt düz kas gevşemesine neden olabilir.

Endotelinler

3 alt gruptan oluşurlar. Bunlar; ET-1, ET-2 ve ET-3'tür. İlk olarak ET-1, 1988 yılında Yanagisawa ve ark. (19) tarafından vasküler endotel hücrelerinde saptanmış ve bilinen en potent endojen vazokonstriktör olarak tanımlanmıştır. Sadece ET-1 endotelden salgınır. ET-1, düz kaslardaki endotelin-A (ET-A) ve endotelin-B (ET-B) reseptörleri ile vazokonstriksiyon yapar. Endoteldeki ET-B reseptörüne bağlanması ile endotelden NO salgınımına ve vazodilatasyona yol açar. ET-1'in yapımı ve salgınımının en potent düzenleyicisi, fizyolojik bir faktör olan kan akımıdır. Kan akımındaki artış vazodilatasyona neden olur. Bunu endotel hücrelerindeki "yüzey stres" reseptörlerini aktive ederek yapar. Böylece NO sentezlenir ve salgınır. Böylece ET-1 yapımı ve salgınımı azalır (18).

Anjiyotensin II

Anjiyotensin II, endotel hücrelerinde AT-1 reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyon yapar. Anjiyotensin II damar düz kas hücrelerinde katekolaminlere yanıtı ve süperoksit anyon yapımını artırır, NO yapımını ise azaltır. ET-1 sekresyonunu artırır.

Vazokonstriktör Prostaglandinler

Araşidonik asidin siklooksijenaz ile metabolizması sonucu oluşan PGH₂ ve TxA₂ damar düz kas hücrelerindeki endoperoksit ve tromboksan reseptörleri üzerine etki ederek vazokonstriksiyon meydana getirir.

b) Koagülasyon ve Fibrinolizisin Düzenlenmesi

Endotel tabakası trombosit fonksiyonlarını, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizisi etkiler. Endotelin fizyolojik olarak önemli bir fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir (20). Eğer, endotelde hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin antikoagülan etkileri azalır ve protrombotik bir yüzeye dönüşürler. Endotel hücre üzerine prokoagülan etki yapan faktörler; okside lipidler, yüzey stresi, inflamasyon, yaş ve hormonlardır. Endotel hücresi bu faktörlere karşı vasküler homeostazı korumaya çalışır (21).

c) Dolaşan Hücre Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Endotel hücreleri, lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek, dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz ve dokulara göç etmezler. Normal fonksiyonlu bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü düzenler. Bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumlarının aterosklerozun erken lezyonlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (22,23). Ayrıca, normal endotelyum vasküler büyümede, immünolojik regülasyonda, dolaşımdaki aminlerin ve lipoproteinlerin metabolizmasında kan ile taşınan sinyallerin iletiminde önemli bir rol oynar (24).

3.2 Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel yaralanması; fiziksel travma veya daha hafif hücresel zedelenme olarak bilinir ve aterogenezisi başlatan temel olaydır. Yaş, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri aynı zamanda sistemik endotelial fonksiyon bozukluğuyla ve artmış elastik arter sertliğiyle (25-32) de ilişkilidir. Endotel hasarı, endotelin normal düzenleyici özelliklerini bozar ve anormal hücre fonksiyonları (endotel fonksiyon bozukluğu) ile sonuçlanır. Klinik olarak endotel fonksiyon bozukluğu vazospasm, trombus oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir. Ateroskleroz gelişimini açıklamak

amacıyla birçok hipotez ortaya sürülmüştür. Virchow; aterosklerozun, intimanın maruz kaldığı sürekli ve düşük düzeydeki hasara yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar birikim olduğunu ileri sürmüştür (33). Rokitansky; aterom plaklarının, arter duvarının hasar gördüğü yerlerde ortaya çıkan trombüsün, düz kas hücreleriyle kaplanması sonucu oluştuğunu iddia etmiştir. 1973 yılında bu iki hipotezi kapsayacak şekilde “response to injury” (hasarlanmaya cevap) hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezde esas olan, endotel hasarıdır. Bu hipotez, günümüze kadar elde edilen bilgiler çerçevesinde değişikliklere uğramış ve birçok kişi tarafından kabul edilmiştir. İlk olarak 1986’da, ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel fonksiyon bozukluğunun varlığı gösterilmiştir (34). Endotel fonksiyon bozukluğu, koroner risk faktörleri, anjiyografik olarak tanı konmuş koroner arter hastalığı (KAH) ve patofizyolojik olarak akut koroner sendrom ile ilişkili bulunmuştur (35). Koroner arterlerdeki aterosklerozun komplike olmasında endotel fonksiyon bozukluğu önemli rol oynamaktadır. Koroner ve periferik arter hastalarında bozulmuş endotel bağımlı dilatasyonunun kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir (36,37). Endotel tabakasının normal işlev görmesi EKGf ve EKKF arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda endotel fonksiyon bozukluğundan bahsedilir (38).

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstrüktörler artar. Bu dengesizlik, endotel fonksiyon bozukluğunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar.

Endotel fonksiyon bozukluğu terimi, genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağmen, lökosit, trombosit ve düzenleyici maddeler ile endotel arası ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (39). Genel olarak, endotel fonksiyon bozukluğu üzerine yapılan çalışmalar aterosklerozu konu edinse de, endotel fonksiyon bozukluğunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel, kardiyovasküler kontrolde merkezi rol oynar. Bu nedenle,

aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar.

Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde Ach'ye yanıt vazodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda, karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz, ayrıca Ach ile indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu fonksiyon bozukluğunun, bir nedeninin de bozulmuş NOS aktivitesi olduğu öne sürülmüştür (40). NOS mutasyonu; endotel fonksiyon bozukluğu oluşturarak, koroner spazma, miyokard infarktüsüne (MI) ve hipertansiyona (HT) yol açar.

Anormal endotel fizyolojisi, hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Ludmer ve ark. (41) koroner arterlerinde >%50 stenoz bulunan hastalarda intrakoroner Ach infüzyonuna yanıt olarak paradoks vazokonstriksiyon gözlemlemişlerdir. Nabel ve ark.'ın (42) yaptığı bir başka çalışmada da, ateroskerozu olan hastalarda egzersiz, mental stres, soğuğa maruz kalma gibi günlük hayattaki aktivitelere veya kalp hızı artışına cevap olarak paradoks vazokonstriksiyon gelişmiştir. Altta yatan bir koroner stenoz üzerine bu paradoks yanıt eklendiği zaman, vazokonstriksiyon stenozun hemodinamik ciddiyetini arttırmaktadır.

Diğer bir yandan, endotel fonksiyon bozukluğu "Endotelial Aktivasyon" göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (43). Endotel fonksiyon bozukluğu, aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunarak istenmeyen kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olabilir.

Framingham çalışması ile ortaya koyulan ve KAH için geleneksel risk faktörleri olarak tanımlanan; sigara, HT, hiperlipidemi (HL), diabetes mellitüs (DM), obezite gibi risk faktörlerinin klinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilecekleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(44,45) Bu risk faktörleri, oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Kardiyovasküler risk

faktörleri ortaya çıktığında homeostatik denge bozularak vazokonstriksiyon, HT, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç, aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır.

3.3 Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tanı Yöntemleri

İdeal olarak, endotel fonksiyon bozukluğunu tespit edecek olan yöntemin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik ateroskleroza tespit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevabı değerlendirebilen özelliklerde olması gerekir. Ayrıca, endotel fonksiyon bozukluğ tek şekilde karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte, çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ve endotel fonksiyonlarının dolaşımdaki belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır. Endotel fonksiyon bozukluğu tanısı için, “endotele bağılı vazodilatatör yanıtın” (EBVY) veya endotelden salınan hücresel ve moleküler ürün düzeylerinin ölçümünün tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (46). Endotel fonksiyon bozukluğu çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilir (Tablo 3).

Endotelinler ve endotelin reseptör antagonistleri

Endothelin-1 hepatik endotel, epitel ve düz kas hücrelerinden sentez edilen, hepatosit tarafından metabolize edilen vazokonstrüktör etkili bir peptittir (47). ET-1 sekresyonu hipoksi, dehidratasyon, endotoksin ve baroreseptör aktivasyonu sonucu uyarılmaktadır. ET-1 ayrıca renin anjiyotensin, atriyal natriüretik peptit, vazopressin, NO ve prostasiklin gibi vazoaktif hormonlardan da etkilenmektedir (48). Sağlıklı kişilerde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında hassas bir denge vardır. ET-1'in büyük kısmı endotelde üretilir ve damar düz kasına parakrin etki gösterir (49). Ayrıca lökosit, makrofaj, düz kas hücreleri, kardiyomiyosit ve mezengial hücreler de ET-1 üretir (50-56) ve ET-1 salınımı otokrin yolla düzenlenir (52-54, 57-61). Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3) G proteinle ilişkili ET-A ve ET-B transmembran reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyon, hücre bölünmesi ve diferansiasyonu, inflamasyon ve anjiogenezi düzenler.

ET-1, vazokonstriksiyon ve mitojenik etkileri ile diyabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında rol oynar.

Tablo-3: Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirme Yöntemleri

1	Plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti
2	NO bağımlı vazomotor aktivitenin fonksiyonel testler ile ölçülmesi
	<ul style="list-style-type: none">✓ İnvazif koroner testi✓ İnvazif ön kol testi: Plestismografi metodu✓ Noninvazif koroner testi: Pozitron emisyon tomografi (PET)✓ Noninvazif ultrason metodu: Akım bağımlı vazodilatasyon
3	Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri
	<ul style="list-style-type: none">✓ Asimetrik dimetilarginin (NOS'ın endojen inhibitörü)✓ Endotelin -1 (ET-1)✓ Von Willebrand Faktör (vWF)✓ Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)✓ Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
4	Adezyon molekülleri
	<ul style="list-style-type: none">✓ Hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1)✓ Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)✓ Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)✓ E-selektin✓ P-selektin

Aktif endotelinler içinde kardiyovasküler sistemde baskın izoform ET-1'dir (62-65). Endotelin dönüştürücü enzim ile prepro ET-1'in önce büyük ET-1 sonra da ET-1'e yıkılmasıyla oluşur. ET-1, endotel hücrelerinde bulunur ve parakrin yolla vasküler düz kas hücrelerini etkiler aynı zamanda düz kas hücreleri ve kardiyomiyositler tarafından da üretilir (62,63). ET-1'in vazokonstriktif ve mitojenik etkileri olup vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin üretimini uyarır (64-68). Kronik ET-1 uyarısı miyokardiyal fibrozis, hipertrofi ve ekstraselüler matriks proliferasyonuna neden olabilir (69). Kan akımı, pulsatil stres, sürtünme stresi ve pH ET-1 üretimini düzenlemektedir (70-72). Hipoksi, düşük LDL kolesterol, glikoz, trombin ET-1 sentezini uyarır (73-75). ET-1 sentezinin endojen inhibitörleri arasında NO, prostasiklin, atriyal natriüretik peptid ve östrojenler yer alır (76-79). ET-1 vasküler etkilerini 2 farklı G

proteini yapısındaki ET-A ve ET-B reseptörleri üzerinden gösterir. ET-A reseptörleri kan damarlarının medial düz kas tabakasında, atriyum ve ventrikül miyokardında bulunur (80) ve uyarıldıklarında intraselüler kalsiyumu artırarak vazokonstriksiyon ve hücre proliferasyonunu indüklerler. ET-B reseptörleri endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunur (81). ET-B reseptörlerinin aktivasyonu ile NO ve prostasiklin salınımı uyarılır, apoptozis önlenir (82). Normalde üretim ve yıkım arasındaki denge dolayısıyla dolaşımda ET-1 düzeyi düşük seviyede kalır. Düz kas hücrelerindeki ET-A reseptörlerinin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve mitojenik etkiler endotel hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılmasıyla dengelenir. Patolojik şartlarda ise düz kas hücrelerinde yerleşik ET-B reseptörlerinin “up-regülasyonu” ve ET-A reseptörlerine benzer şekilde vazokonstriksiyon ve mitojenik etkiler (83) ayrıca endotel hücrelerinde ET-B reseptörlerinin azalması söz konusu olabilir.

3.4 Arteriyel Sertlik

3.4.1. Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları

Arteriyel sertlik, damar duvarının sertliği ya da katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir ve 3 farklı mekanizma ile artar:

- i) arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) bozulması
- ii) endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- iii) ortalama arteriyel basınçta artış

Yaş, menopoz, tuz tüketimi, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve obezite gibi birçok faktör damar sertliğini arttırabilir (84-91). Elastik yapının bozulması, arter “pulsatilitésinin” ve döngülerin “kümülatif” etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı sertlik artışındaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel-düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin sertliğini dinamik olarak kontrol eder ve müsküler arterlerdeki arteriyel sertliğin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin sertliğini artırır. Patolojik olarak arteriyel sertlik oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hiyalinize kollajenle yer

değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur (92). Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matriks (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir. Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (polimorfo nükleer lökosit ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (matriksmetalloproteinaz (MMP)-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (93). Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücresele elementlerden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur. Sert damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, “transforming growth faktör-beta” (TGF- β), artmış MMP, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (94). Kollajen ve elastinde bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial fonksiyon bozukluğu gelişimine sebep olur. Bu da artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiyogeneziste azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar (95-97). Anjiotensin-II (Ag-II) ve ET-1 gibi vazoaaktif ajanlar ve tuz arteriyel sertlikte etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ESM yeniden şekillenmesini tetikler, oksidatif stresi artırır ve NO üretimini deprese eder. Diğer bir vazoaaktif ajan olan ET-1 ise güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar. Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteriyel sertliği artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, NO üretimini azaltarak endotelial fonksiyon bozukluğu yapar (98). Metabolik sendromlu (99,100) ve diyabetik hastalarda (101) arteriyel sertlik artışının ortaya çıkması insülin rezistansı ile arteriyel sertlik arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS)

aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye (102) dolayısıyla da sertlik artışına yol açar.

3.4.2. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

Geleneksel brakial arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Nabız dalgasının şeklini, pompa olarak kalp ve yük olarak arteriyel sistem arasındaki etkileşim (4) ile arteriyel sistemin elastik ve geometrik özellikleri belirler (103). "Sphygmos", Yunanca pulse (nabız) kelimesinden gelmekte olup, "sphygmograph" (nabız dalga şekli grafiği) ve "sphygmocardiograph" (nabız ve ventrikül basınç grafiği) bu kelimedenden türetilmişlerdir. "Sphygmocardiography" ise kan basıncı dalga şeklinin analizi yoluyla sol ventrikül ve arteriyel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi manasına gelmektedir (4).

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 19. yy orta ve geç dönemlerinde yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed adlı hekim, 1872'de "sphygmograph" adlı cihazla elbileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı. Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede kompleks olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hem de teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu saptandı. Arterlerde belirgin anizotropi (eşyönsüzlük) olduğu, "lineer" olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (104,105). Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak diyastolde geri dönüp sekonder dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (92). Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü

dalgalarla üstüste gelirler ve sistolik basınç artar, öte yandan diyastolik dalgaların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibarıyla, arteriyel sertlik artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur.

3.4.3. Arteriyel Sertlik Ölçüm Metotları ve Parametreleri

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan itibaren nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel sertlik değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteriyel sertlik analizi bölgesel, lokal ve sistemik olarak yapılabilir.

Sistemik sertlik sadece dolaşım modellerinden dalga refleksiyon analizi yapılarak tahmin edilebilirken bölgesel ve lokal arteriyel sertlik arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir.

- **Bölgesel Arteriyel Sertlik Ölçümü**

Bölgesel arteriyel sertlik saptanmasında en sık aorta kullanılır. Aortik nabız dalga hızı (NDH) çok çeşitli popülasyonlarda sonuçların bağımsız öngördürücüsüdür (106). Arteriyel sertlik saptanmasında kullanılan en basit, non-invaziv, sağlam, üretilebilir metottur ve "altın standart" olarak kabul edilir (92). NDH ölçümünün temel prensibi arteriyel nabız dalgasının arteriyel tüpün belirlenen 2 farklı noktasına ulaşma hızındaki farklılığın ölçümüdür. Ölçüm için genellikle sağ komon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır (ör: karotis-femoral NDH).

- **Lokal Arteriyel Sertlik Ölçümü**

Lokal arteriyel sertlik ölçümünde ultrason cihazları kullanılır ve bu nedenle esas olarak yüzeysel arterlerde ölçüm yapılabilir. Bununla birlikte, son dönemlerde sinemanyetik rezonans (cine-MRI) teknolojisi kullanılarak daha derin arterlerden de lokal sertlik ölçümü yapılabilmektedir. Ultrason

teknolojisine dayanan metotla lokal sertlik saptanmasında ilgilenilen arterdeki çap değişimi kullanılır.

- **Sistemik Arteriyel Sertlik Ölçümü**

Sistemik arteriyel sertlik ölçümü, çeşitli dolaşım modellerinin kullanıldığı ve bir periferik parametre ölçümünü takiben çok sayıda teorik tahminlere dayanan zor bir ölçümdür. Bu sistem radyal arter seviyesinde arteriyel nabız kaydı ve diyastolde yansımaların tanımlanması esasına dayanır (92).

- **Non-invaziv Dalga Refleksiyonu Analizi**

Santral ve periferik arterler arasındaki amplifikasyon fenomeninden (sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir ve bu fenomene göre periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artar) dolayı brakial arter gibi periferik kan basıncı ölçümleri her zaman santral basınç ve hemodinami hakkında güvenilir bilgi vermez. Oysa sol ventrikül üzerindeki (afterload) ve büyük arterlerin duvarındaki yükün belirlenmesinde, koroner perfüzyonun sürdürülmesinde ve majör kardiyovasküler sistem komplikasyon riskinde, periferik basınç değerlerinden ziyade aort ve karotid gibi santral basınçlar (ör: sistolik, diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı) önemlidir. Dalga refleksiyonu analizinde non-invaziv olarak periferik bir arterden nabız basıncı dalgası elde edilir ve bundan cihaz tarafından otomatik olarak santral nabız dalgası türetilir, daha sonra türetilmiş olan bu nabız dalgası tekrar cihaz tarafından analiz edilerek çok sayıda santral hemodinamik parametre elde edilir.

3.5 Koroner Arter Hastalığı ve Sendrom X

KAH çoğunlukla ateromlar nedeniyle koroner arterlerin kan akımı azalmıştır. Klinik olarak sessiz iskemi, angina pectoris, akut koroner sendromlar ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyette de ölümlerin önde gelen nedenidir. Aterosklerozun yanı sıra koroner vazospazm, koroner emboli, diseksiyon, anevrizma (örneğin Kawasaki hastalığı) ve vaskülitler (örneğin sistemik lupus eritematozus, sifiliz) de etiyolojide rol oynayabilir. KAH'ta altın standart tanı yöntemi koroner

anjyografi (KAG) olmakla birlikte göğüs ağrısı nedeniyle KAG yapılan hastaların, başta kadınlar olmak üzere önemli bir bölümünde anlamlı KAH yoktur (107). Bu hastalarda göğüs ağrısının özellikleri aşağıdaki 3 olasılıktan birini düşündürür.

- (i) anginal olmayan ağrı,
- (ii) vazospastik angina da dahil olmak üzere, atipik angina,
- (iii) kardiyak Sendrom X.

Sendrom X için tam anlaşmaya varılmış bir tanım bulunmamakla birlikte, klasik Sendrom X tarifine uymak için şu özellikler bulunmalıdır:

1. Egzersizle ortaya çıkan tipik angina (tek başına veya istirahat anginası ve dispneyle birlikte)
2. Pozitif stres testi
3. Normal koroner arterler
4. Spontan veya provake epikardiyal koroner vasospazmın olmaması

Göğüs ağrısı sık ortaya çıkar ve anginal ataklar genellikle haftada birkaç kez, ancak kararlı bir paternle görülür. Bu nedenle, Sendrom X kronik kararlı anginaya benzer. Ancak Sendrom X çalışmalarında incelenen hastalardaki klinik tablolar çok değişkendir ve genellikle egzersiz sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısının yanında istirahat anginası da bulunur (108). Sendrom X bulunan hastaların bir alt grubunda, mikrovasküler işlev bozukluğu varlığı gösterilebilir ve buna sıklıkla “mikrovasküler angina” adı verilir (109). Göğüs ağrısı ve normal koroner arterleri olan hasta topluluğunda tek başına ya da ventrikuler hipertrofiyle birlikte arteriyel hipertansiyon sık görülmektedir. Hipertansif kalp hastalığında endotel işlev bozukluğu, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik işlev bozukluğuyla birlikte intersitisyel ve perivasküler fibrozis, miyokardiyal ve koroner “ultrastriktürel” değişiklikler ve koroner akım yedeğinde azalma vardır. Bu değişiklikler ayrı ayrı ya da birlikte miyokard oksijen gereksinimine göre koroner kan akışını bozabilir ve

anginaya neden olabilir. Sendrom X olan hastalarda mortalite açısından prognozun olumlu olduğu izlenimi edinilmekle birlikte bu hastalarda morbidite yüksektir (110,116) ve bu durum sıklıkla göğüs ağrısı ataklarının devam etmesi ve yeniden hastaneye başvurmayla ilişkilidir (117). Bu hasta topluluğunda endotel işlev bozukluğu varlığını saptamanın, ileride aterosklerotik koroner hastalık gelişme riski taşıyan (118) ve daha önce düşünüldüğünden daha az selim prognoza sahip bir alt grubu (116) gösterebileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır.

Egzersizle angina ortaya çıkan bir hastada anjiyografide koroner arterler %10-30 oranında normal ya da tıkanmamış bulunur ama egzersize bağlı iskeminin nesnel bulguları (egzersiz EKG'sinde ST çökmesi, sintigrafiyle iskemik değişiklikler) saptanırsa, Sendrom X tanısı konulabilir. Bu ağrının özefageal dismotilite, fibromiyalji ya da kostokondritin neden olduğu kardiyak olmayan göğüs ağrısından ayırt edilmesi gereklidir. Uygun provokasyon testleriyle koroner arter spazmının da dışlanması gerekir. Endotel işlev bozukluğu, Ach'ye epikardiyal koroner arter çap yanıtıyla belirlenebilir. Ach provokasyonu kullanılarak yapılan invaziv test, vazospazmı dışlayarak ve daha kötü bir prognozla ilişkili olabilen endotel işlev bozukluğunu ortaya çıkararak, ikili bir amaca hizmet edebilir. Belirli koşullar altında, örneğin yaygın radyonüklid perfüzyon defekti ya da stres testinde duvar hareketi anormalliği varlığı ve anjiyografik olarak düzensiz bir arter için atlanmış olabilecek obstrüktif lezyonları dışlamak için intrakoroner ultrason düşünülebilir. Endotel işlev bozukluğu bulunmadığında söz konusu olan mükemmel prognoz vurgulanmalı ve hastaya durumun selim seyri konusunda güvence verilmelidir. Sendrom X, koronerlerde mikrovasküler fonksiyon bozukluğu veya anormal ağrı algısıyla karakterizedir. Maseri ve ark. (119) mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun prearteriollerle sınırlı olabileceğini düşünmüştür.

Bu çalışmanın amacı; endotel fonksiyon bozukluğunun serum ET-1 düzeyi ve küçük arter elastisitesi ile ilişki gösterip göstermediğini değerlendirmek ve bu sayede Sendrom X tedavisinde endotelin antagonistlerinin yeri olabilir mi ? sorusuna cevap aramaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

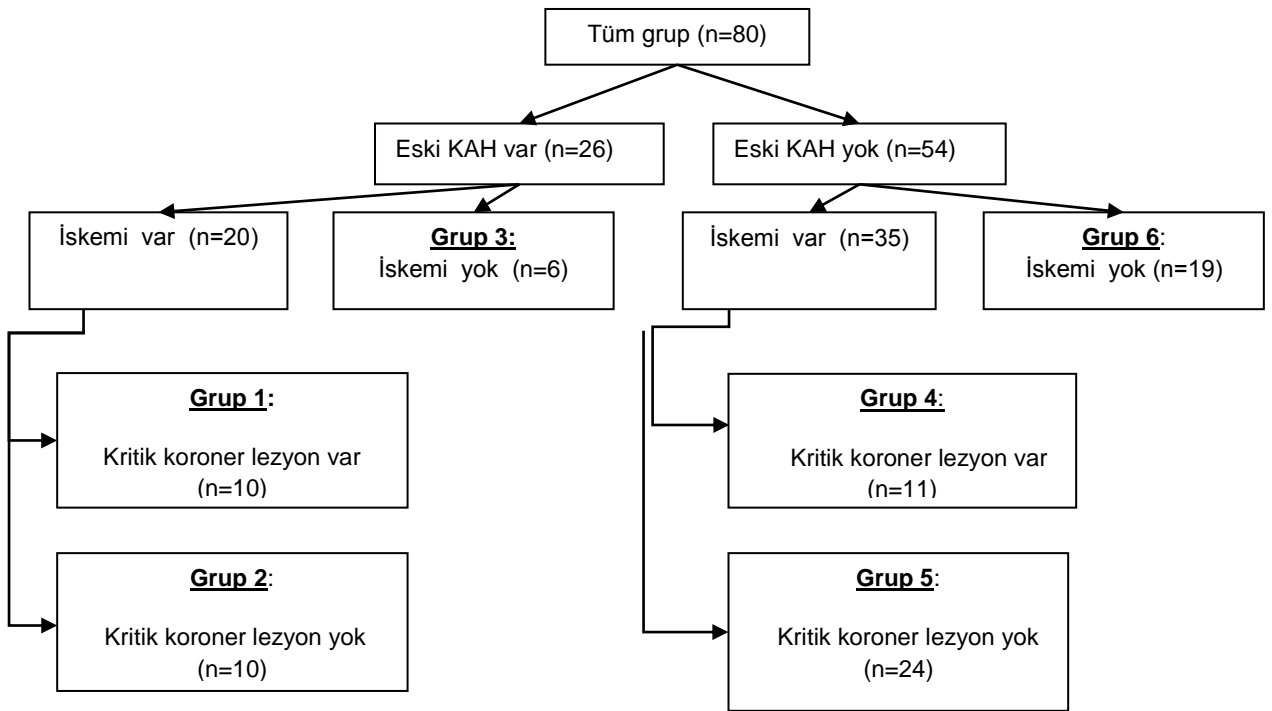
4.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Eylül 2012–Aralık 2012 arasında göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, ayrıntılı anamnez alınıp fizik muayene ve elektrokardiyografi ile değerlendirilerek iskemi dokümantasyonu yapılmasına karar verilen 30-75 yaş arası erkek / kadın hastalar alındı. Endotelin antagonisti ajan kullanmakta olan hastalar, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), akut veya kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı tanısı olan, kalp kapak replasmanı yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 22 Mayıs 2012 tarih ve 2012-11/2 nolu karar ile onaylandı.

4.2. Çalışma Protokolü

Prospektif, randomize nitelikteki çalışmaya alınan hastalardan özgeçmiş bilgilerinde daha önceden KAG yapılarak koronerlerinde kritik lezyon saptanıp koroner stent implantasyonu yapılan veya koroner arter by-pass operasyonu geçirenler “eski koroner hastalığı olanlar” olarak tanımlandı. Efor stres testine (EST) uyum sağlayabilen hastalar EST ile, sağlayamayanlar ise miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile iskemi varlığı açısından değerlendirildi. EST, “Quinton^R Q-Stress^R / Cardiac stres system, Cardiac Science” cihazı ile yapıldı. Güncellenmiş “ American College of Cardiology / American Heart Association” (ACC/AHA) 2002 kılavuzundaki (120) kriterler doğrultusunda iskemi olan ve olmayan hastalar saptandı. MPS ile değerlendirme çalışma dahilinde olmayan nükleer tıp uzmanlarınca yapıldı. İskemi saptanan hastaların işlem hakkında bilgilendirilip onamları alınarak “Siemens Axiom Artis BC” cihazı ile koroner arterleri görüntülendi. Araştırma ekibine dahil olmayan bir kardiyoloji uzmanı tarafından KAG görüntüleri değerlendirilerek herhangi bir koroner arterde \geq %50 darlık oluşturan lezyonlar kritik koroner lezyon olarak tanımlandı. Koroner

lezyonların oluşturdukları darlık yüzdesi ve bu lezyonların koroner arterlerdeki yerleşim yeri değerlendirilerek Gensini skorlaması (121) yapıldı. KAG yapılan hastalar kritik koroner lezyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandı. Buna göre EST veya MPS ile iskemi açısından değerlendirilen ve iskemi saptanması halinde KAG yapılan hastalardan; eski KAH öyküsü olup, iskemi saptanan ve KAG'da kritik lezyon saptanan hastalar grup 1, eski KAH öyküsü olup iskemi saptanan fakat KAG'da kritik lezyon saptanmayan hastalar grup 2, eski KAH öyküsü olup iskemi saptanmayan hastalar grup 3, eski KAH öyküsü olmayan, iskemi saptanan ve KAG'da kritik lezyon saptananlar grup 4, eski KAH öyküsü olmayıp iskemi saptanan fakat KAG'da kritik lezyon saptanmayanlar grup 5, eski KAH öyküsü olmayan iskemi saptanmayan grup ise grup 6 olarak tanımlandı (Şekil-1).



Şekil-1: Çalışma planı

4.3. Biyokimyasal Çalışmalar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, iskemi varlığı açısından EST veya MPS ile değerlendirilmeden önce rutin tetkik için alınan kan örneğinden ET-1 düzeyi çalışmak için 5 ml serum 2 eppendorf tüpüne

alınarak kan -20 °C de saklandı. Serum örneklerinden “ Human endothelin-1 (ET-1) ELISA kit” (Hangzhou Eastbiopharm Co, Ltd) kiti ile ELISA yöntemi kullanılarak ET-1 düzeyi ölçüldü.

4.4. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların küçük ve büyük damar elastisitesi “HDI / pulse wave cr-2000 research cardiovascular profiling system “ cihazı ile değerlendirilerek kaydedildi. Ölçümden 12 saat öncesinde alkol ve sigara kullanımı kesilerek, işlem öncesi 15 dakikalık dinlenmenin ardından sırtüstü yatar pozisyonda hastanın kolu sabitlenerek bileğe yerleştirilen 1.27 cm çaplı paslanmaz çelik ve piezoelektrik yapıdaki tonometre (model CR-2000, Hypertension Diagnostics Inc) ile radial arter dalgaları elde edildi Büyük ve küçük arter elastisite değerleri ölçüldü. Tüm hastaların ölçümleri aynı operatör tarafından yapıldı (Şekil-2).

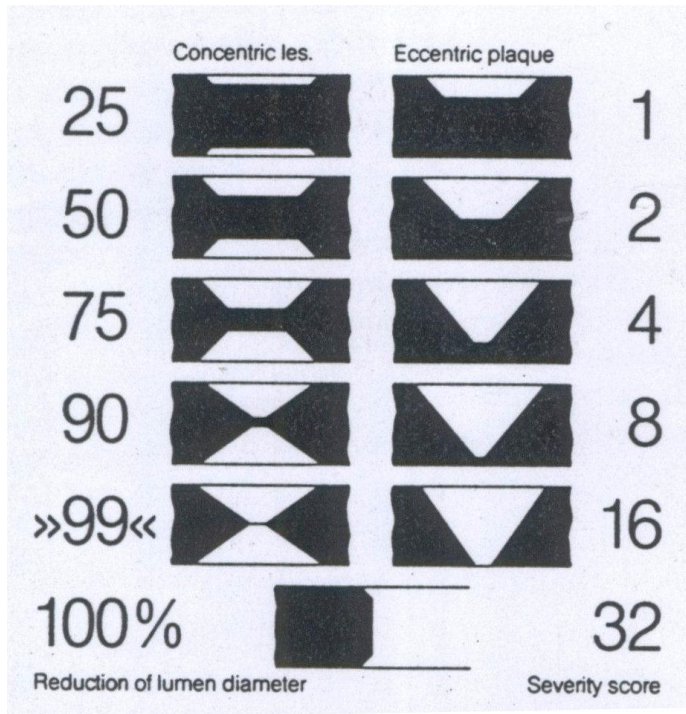


Şekil-2: Arteriyel Sertliğin Ölçülmesi

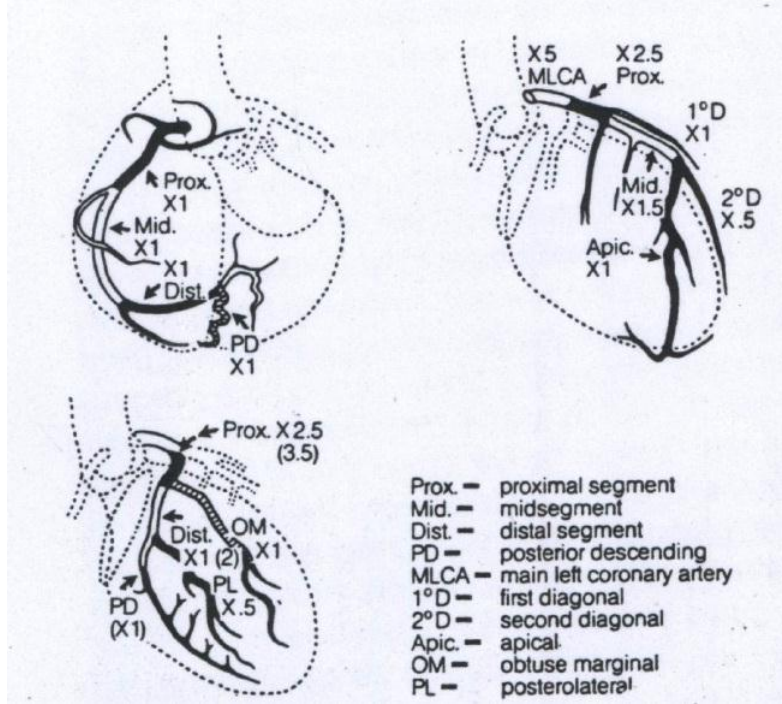
Elastisite sonuçları arteriyel elastisite kılavuzundaki (122) değerler dikkate alınarak büyük ve küçük arter elastisitesi normal, “borderline” ve anormal olarak gruplandığında istatistiksel değerlendirme için gruplara düşen hasta sayısı yeterli olmadığından gruplar arası karşılaştırmalar sadece küçük arter elastisitesine göre yapıldı. “Borderline” ve normal sonuçlar aynı grupta toplanarak küçük arter elastisitesi anormal olmayan grup tanımlandı.

4.5. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi

Bütün KAG işlemleri, femoral arter yoluyla standard Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi donanımı olarak Siemens Axiom Artis BC kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında "compact" disklere kaydedildi ve daha sonra "off-line" ve görsel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi. Herhangi bir koroner arterde, anjiyografik olarak %25 ve üzeri darlık saptanması KAH olarak kabul edildi. Herhangi bir koroner damarda % 50'nin üzerinde darlık varlığı Klinik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi. KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı (121). Buna göre anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildi (Sekil 3). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı ve sonuçlar toplandı (Sekil 4).



Şekil-3: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.



Şekil-4: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

4.6 İstatistiksel Analiz

Eski KAH öyküsü, iskemi varlığı, KAG'da kritik lezyon varlığına göre gruplandırılan hastaların serum ET-1 düzeyleri, Gensini skorlaması ile değerlendirilen KAH yaygınlığı ve küçük arter elastisitesi arasındaki ilişkiler incelendi.

Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistiksel değer olarak ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum), kesikli değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup gruplar arası karşılaştırmalar ilgili test sonucuna göre k-grup testlerinden Kruskal Wallis, grup sayısının iki olması durumunda ise Mann Whitney veya bağımsız çift örneklem t testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup çalışmanın analizleri SPSS 20.0 programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 50'si (%62.5) erkek, 30'u (%37.5) kadındı. Tüm grupta yaş ortalaması 58.4 ± 10.7 yılı. Yirmi altı hastada daha öncesine ait bilinen KAH öyküsü mevcuttu. KAH öyküsü olanların 22'si (%85) erkek, 4'ü (%15) kadın olup KAH öyküsü olan grubun yaş ortalaması 59.7 ± 9.3 yılı. KAH öyküsü olmayanların 28'i (%52) erkek, 26'sı (%48) kadın olup KAH öyküsü olmayan grubun yaş ortalaması 57.8 ± 10.8 yılı. KAH öyküsü olan ve olmayan gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0.460$).

Miyokard perfüzyon intigrafisi (17 hasta, 16'sında iskemi +) veya EST (63 hasta, 39'unda iskemi +) ile iskemi açısından değerlendirilen tüm grupta 55 (%68) hastada iskemi pozitifliği saptandı. İskemi saptanan hastaların 39'u (%71) erkek, 16'sı (%29) kadın olup İskemi (+) olan grupta yaş ortalaması 60.6 ± 10.4 yılı. İskemi saptanmayan hastaların 11'i (% 44) erkek, 14'ü (% 56) kadın olup iskemi (-) grupta yaş ortalaması 53.5 ± 10.0 yılı. İskemi pozitifliği erkek cinsiyette, iskemi negatifliği kadın cinsiyette daha fazlaydı. ($p=0.04$) İskemi saptananlar daha yaşlıydı ($p=0.005$).

İskemi saptanması nedeniyle KAG ile değerlendirilen hastaların 21'inde (%38) kritik koroner lezyon saptandı Kritik koroner lezyonu olanların 17'si (%81) erkek, 4'ü(%19) kadın olup bu grupta yaş ortalaması 63.3 ± 10.8 yıl iken kritik koroner lezyon saptanmayan 34 (%62) hastanın 22'si (%65) erkek, 12'si (%35) kadın olup bu grupta yaş ortalaması 59.0 ± 10.0 yılı. Kritik koroner lezyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.132$, $p=0.325$).

Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) mevcudiyeti açısından 73 hastanın bilgisine ulaşılabildi. Geri kalan 7 hastadan alınan anamnez güvenilirlik açısından şüpheli olup 73 hastanın 26'sında (% 36) DM, 49'unda (% 67) HT, 23'ünde (%31,5) HL mevcuttu.

Hastaların temel özellikleri Tablo 4 ve 5 'de gösterilmektedir.

Tablo-4: Hastaların temel özellikleri

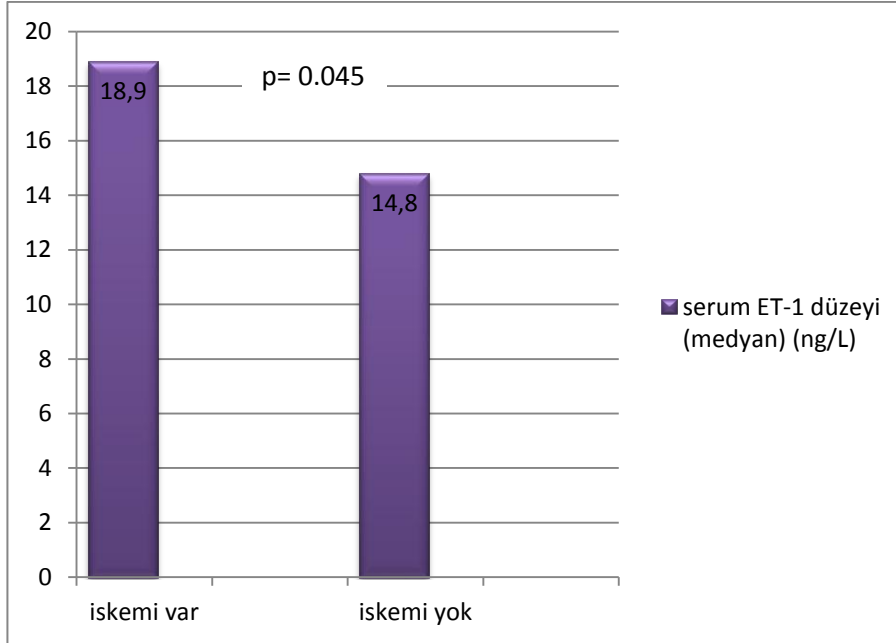
		n (%)
Yaş (yıl)		58,4 ±10,8
Cinsiyet	E	50 (62,5)
	K	30 (37,5)
Eski KAH öyküsü (+)		26 (32,5)
İskemi (+)	EST	39 (48)
	MPS	16 (20)
Kritik koroner lezyon (+)		21 (26)
Ortalama ET-1 düzeyi (ng/L)		18,1 (8,4-134,9)
DM		26 (36)
HT		49 (67)
HL		23 (31,5)

E: erkek **K:** kadın; **EST:** efor stres testi; **MPS:** miyokard perfüzyon sintigrafisi; **ET-1:** endotelin-1; **DM:** diyabetes mellitus; **HT:** hipertansiyon; **HL:** hiperlipidemi
KAH:Koroner Arter Hastalığı

Tablo-5: Yaş ve cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet		Yaş Ortalaması (yıl)
		Erkek (n)	Kadın (n)	
Eski KAH öyküsü	var	22	4	59.7 ± 9.3
	yok	28	26	57.8 ±10.8
İskemi	var	39	16	60.6 ± 10.4
	yok	11	14	53.5 ± 10.0
Kritik koroner lezyon	var	17	4	63.3 ± 10.8
	yok	22	12	59.0 ± 10.0
TOPLAM		80		58.4 ±10.7

Medyan serum ET-1 düzeyi, iskemi saptanan grupta 18,9 ng/L (8,5-134,9 ng/L), iskemi saptanmayan grupta 14,8 ng/L (8,4-41,5 ng/L) saptandı. İskemik grupta serum ET-1 düzeyi daha yüksekti. (p=0.045) (Şekil-5)



Şekil-5: İskemi ve serum ET-1 düzeyi ilişkisi. **ET-1:**Endotelin 1

KAH öyküsünün serum ET-1 düzeyi üzerine etkisi değerlendirildiğinde eski KAH olan grup (medyan 16,4 ng/L; 8,48-129,3 ng/L) ve olmayan grup (medyan 18,2 ng/L; 8,4-134,9 ng/L) arasında fark saptanmadı (p=0.959) (Tablo 6).

Tablo-6: KAH öyküsü ve serum ET-1 düzeyinin ilişkisi

	Eski KAH öyküsü		p değeri
	var	yok	
Serum ET-1 düzeyi (medyan) (ng/L)	16,4	18,2	0,959

KAH: Koroner arter hastalığı, **ET-1:** endotelin-1

Kritik koroner lezyon varlığı ile serum ET-1 düzeyinin ilişkisi değerlendirildiğinde eski KAH olan hastalarda kritik koroner lezyon olanlar

(grup 1, medyan 16 ng/L; 8,8-129,3 ng/L), olmayanlar (grup 2, medyan 23,6 ng/L; 8,5-41,9 ng/L) ve iskemi saptanmayanlar (grup 3, medyan 19,2 ng/L; 13,8-31,5 ng/L) arasında serum ET-1 düzeyi farklı saptanmadı. (p=0.710) (Tablo 7, Şekil-1)

Tablo-7: KAH olanlarda serum ET-1 düzeyi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Serum ET-1 düzeyi (medyan) (ng/L)	16	23,6	19,2	0,710

ET-1: endotelin 1, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Grup 1: eski KAH ve iskemisi olup KAG'da kritik koroner lezyon saptananlar,

Grup 2: eski KAH ve iskemisi olup KAG'da kritik koroner lezyon saptanmayanlar,

Grup 3: eski KAH olup iskemisi olmayanlar

Eski KAH olmayan hastalarda kritik koroner lezyon olanlarla (grup 4, median 20,5 ng/L; 13,6-93,4 ng/L) olmayanların (grup 5, median 19,3 ng/L; 8,7-134,9 ng/L) ET-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p=1.000). (Tablo 8, Şekil-1)

Tablo-8: KAH olmayanlarda kritik koroner lezyon ve serum ET-1 düzeyi ilişkisi

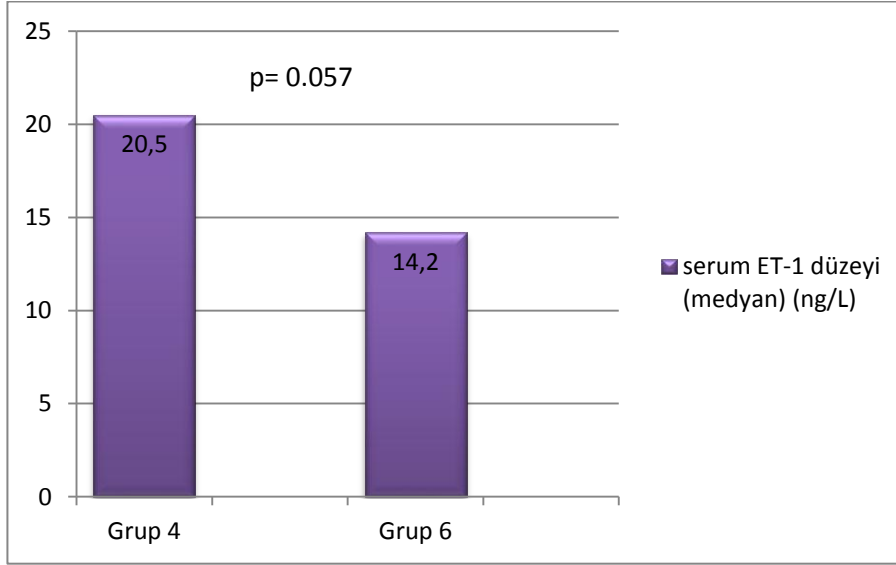
	Grup 4	Grup 5	p değeri
Serum ET-1 düzeyi (medyan) (ng/L)	20,5	19,3	1,000

ET-1: endotelin 1, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Grup 4: KAH öyküsü olmayıp iskemisi olan ve KAG'da kritik koroner lezyon saptananlar, **Grup 5:** KAH öyküsü olmayıp iskemisi olanlar

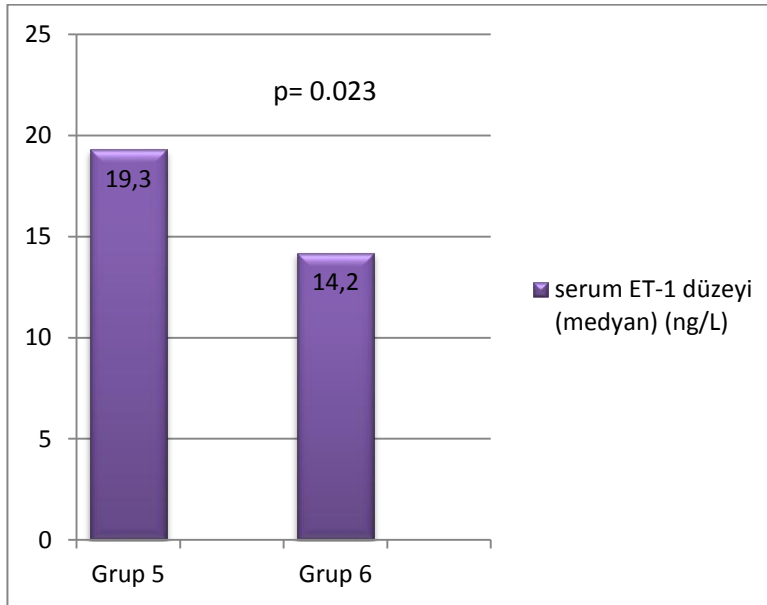
Öte yandan eski KAH olmayıp kritik koroner lezyonu olanlarla (grup 4) eski KAH olmayıp iskemisi de olmayanlar (grup 6, median 14,2 ng/L; 8,4-41,5 ng/L) arasında ET-1 düzeyi açısından fark saptanmazken (p=0.057) (Şekil-6a, Şekil-1), eski KAH olmayıp kritik koroner lezyonu olmayanların

(grup 5) serum ET-1 düzeyi, eski KAH olmayıp iskemisi de olmayanlardan (grup 6) yüksekti. ($p=0.023$) (Şekil-6b, Şekil-1)



Şekil-6a: KAH olmayanlarda iskemi ve kritik koroner lezyon varlığına göre serum ET-1 düzeyleri. **ET-1:** endotelin 1, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Grup 4: KAH öyküsü olmayıp iskemisi olan ve KAG'da kritik koroner lezyon saptananlar, **Grup 6:** KAH öyküsü ve iskemisi olmayanlar



Şekil-6b: KAH olmayanlarda iskemi ve kritik koroner lezyon varlığına göre serum et-1 düzeyleri. **ET-1:** endotelin 1, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Grup 5: KAH öyküsü olmayıp iskemisi olan ve KAG'da kritik koroner lezyon saptanmayanlar, **Grup 6:** KAH öyküsü ve iskemisi olmayanlar

İskemi saptandıktan sonra KAG ile değerlendirilen hastalardan eski KAH öyküsü olan ve olmayanlarda hesaplanan gensini skorları ile serum ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken (sırasıyla $p=0,450$ ve $p=0,565$) (Tablo 9,10) eski KAH öyküsü olmayan ve KAG'da kritik koroner lezyon saptanan hastaların hesaplanan Gensini skoru ile serum ET-1 düzeyi karşılaştırıldığında negatif yönde doğrusal ilişki saptandı. ($p= 0.029$ $r: -0.66$)

Tablo-9: KAH öyküsü olanlarda serum ET-1 düzeyi ve Gensini skorunun ilişkisi

	Gensini skoru	Serum ET-1 düzeyi
Gensini skoru		$r = -0,179$ $p=0,450$
Serum ET-1 düzeyi	$r = -0,179$ $p=0,450$	

KAH: Koroner arter hastalığı, **ET-1:** Endotelin 1

Tablo-10: KAH öyküsü olmayanlarda serum ET-1 düzeyi ve Gensini skorunun ilişkisi

	Gensini skoru	Serum ET-1 düzeyi
Gensini skoru		$r = -0,101$ $p=0,565$
Serum ET-1 düzeyi	$r = -0,101$ $p=0,565$	

KAH: Koroner arter hastalığı, **ET-1:** Endotelin 1

Küçük arter elastisitesi (KAE) ile serum ET-1 düzeyi karşılaştırıldığında KAE anormal saptanan 43 hastanın median serum ET-1 düzeyi 20.5 ng/L (8,6-134,9 ng/L), KAE normal veya "boderline" olan 37 hastanın serum ET-1 düzeyi 16.4 ng/L (8.4 -129.3 ng/L) olmakla birlikte ET-1 düzeylerindeki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.273$). EST veya MPS ile iskemi saptanan 55 hastanın 28'inde (%55), iskemi

saptanmayan 25 hastanın 15'inde (%60) KAE anormal saptanmakla birlikte iskemi ve KAE anormalliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.607).

Eski KAH öyküsü olan 26 hastanın 16'sında (%61,5), eski KAH öyküsü olmayan 54 hastanın 27'sinde (%50) KAE anormalliği olup eski KAH öyküsü ile KAE arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.465).

Eski KAH öyküsü olanlarda iskemi saptanarak KAG yapılan ve kritik koroner lezyon saptananlar ile (grup 1) saptanmayanlar (grup 2) arasında KAE anormalliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.180).

Eski KAH öyküsü olmayanlarda iskemi saptanarak KAG yapılan ve kritik koroner lezyon saptananlar ile (grup 4) saptanmayanlar (grup 5) arasında KAE anormalliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,539).

Büyük arter elastisitesinin (BAE) mi KAE'nin mi daha önce bozulduğunu anlamak için BAE ve KAE birlikte değerlendirildi. Çalışmaya alınan 80 hastanın 6 tanesinde BAE-KAE sırasıyla; normal-normal, 14 tanesinde normal- "borderline", 20 tanesinde normal- anormal, 3 tanesinde "borderline"-normal, 14 tanesinde "borderline"- "borderline", 22 tanesinde "borderline"-anormal ve 1 tanesinde anormal-anormal saptandı. (Tablo-11)

Tablo-11: Büyük ve küçük arter elastisitesi sonuçları

BAE-KAE	Hasta sayısı
N-N	6
N-B	14
N-A	20
B-N	3
B-B	14
B-A	22
A-A	1

BAE: Büyük aretr elastisitesi, **KAE:** Küçük arter elastisitesi, **N:** normal, **B:** "borderline", **A:** anormal

Normal-normal, "borderline"- "borderline", anormal-anormal sonuçları BAE'nin mi KAE'nin mi erken bozulduğuna dair bilgi veremeyeceğinden BAE-KAE normal-normal (n=6), "borderline"- "borderline" (n=14), anormal-anormal (n=1) olan 21 hasta dışlandı. Kalan 59 hastanın 56'sında KAE, BAE 'den daha kötü iken sadece 3 hastada BAE-KAE "borderline"-normal olarak saptandı. Arter elastisindeki bozulmanın önce küçük arterlerde başladığı istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Eforla göğüs ağrısı tarifleyen hastalar egzersiz stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi varlığı açısından değerlendirilebilir. Egzersiz stres testinin duyarlılığı %68, özgüllüğü %77; miyokard perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığı %88, özgüllüğü %77 civarında olup bu testler sonucunda yalancı iskemi pozitiflikleri saptanabilir. İskemi saptanan hastalara KAG ile değerlendirme önerilir. KAG'da kritik koroner lezyon saptanmaması iskemi testlerinin olası yanlış pozitif sonuçlarına bağlı olabileceği gibi bu hastalarda ayırıcı tanıda Sendrom X'i de akla getirir. Sendrom X hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Endotel fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi bu hastaları yalancı pozitif sonuçlardan ayırt etmeye yardımcı olabilir. Çalışmamızda endotel fonksiyon bozukluğunu saptamada serum ET-1 düzeyi ve SAE'nin kullanılabilirliğini değerlendirdik.

Normal koronerlere sahip hastalarda angina varlığı ve koroner mikrovasküler endotel fonksiyon bozukluğu birbiriyle ilişkili bulunmuştur (123-125). Zeiher ve ark (126) hemodinamik olarak anlamlı KAH bulunmayanlarda koroner endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu ile egzersizle tetiklenen miyokard perfüzyon defekti arasında ilişki saptamıştır. Obstruktif KAH olmayan hastalarda intrakoroner Ach uygulamasıyla miyokard iskemisinin tetiklenmesi (127) bunu desteklemektedir.

Koroner arterlerde endotel fonksiyonu, NO salınımını artıran biyolojik ajanların infüzyonu sonrası vasomotor aktivite ölçülerek değerlendirilebilir (128,129). KAH gelişiminin farklı aşamalarında endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu mevcuttur (130-132).

Stres testlerinde (dipiridamol, dobutamin, egzersiz) bölgesel veya "global" duvar hareket bozukluğu olmaksızın ciddi angina ve ST segment depresyonu oluşması büyük olasılıkla semptomların mikrovasküler kaynaklı olduğunu düşündürür (133,134).

Bu bilgiler ışığında Sendrom X'teki anormal miyokard perfüzyonu koroner arterlerin bozulmuş vazodilatasyon kapasitesiyle açıklanabilir (135). Koronerlerin bozulmuş vazodilatasyon kapasitesini saptayabilmek tanı ve

tedavide yol gösterici olacaktır. Bu noktada periferik vasküler fonksiyonların koroner arterlerin vasküler fonksiyonlarıyla paralel olup olmadığı ve koroner endotel fonksiyon bozukluğunu saptamada kullanılıp kullanılmayacağı sorusu akla gelir. Yapılmış çalışmalara göre intrakoroner Ach ve ATP infüzyonu sonrası epikardiyal koroner dilatasyon ve brakial arter akım aracılı dilatasyon korelasyon gösterir (136,137). Brakial arter nabız basıncı koroner arterlerle korelasyon gösterse de periferik arter nabız basıncı daima santral (aortik) nabız basıncını yansıtmayabilir (138,139). Öte yandan koroner arterlerdeki aterosklerozun derecesi aorta ve ana dallarındaki ateroskleroz derecesiyle pozitif korelasyon gösterir (140-144). Arteriyel sertlik nabız dalga hızı (NDH) yöntemiyle ölçülebilirken Megnien ve ark.'a göre (145) semptomsuz hastalarda NDH koroner ateroskleroz varlığını göstermez.

Syeda ve ark. (146) KAH olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıklarında KAH'ın erken evrelerinde KAE indeksinin azalmasına rağmen BAE indeksinin normal kaldığını göstermiştir BAE'nin esas belirleyicileri arter duvarındaki yaş ve basınç ilişkili yapısal değişiklikler olduğundan (147,148) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KAH olanlarda BAE indeksinin azalması beklenmez. Ayrıca önceki çalışmalar endojen NO üretiminin inhibisyonunun büyük arterlerde değil küçük arterlerde elastisitede azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (149).

Literatürdeki bu çalışmalar ışığında çalışmamızda yalancı pozitif sonuç veren iskemi testleri dolayısıyla Sendrom X grubuna dahil edilmiş olan ama aslında gerçek Sendrom X olmayan hastaları saptayabilmek için KAE kullanılıp kullanılmayacağı açısından sonuçlar değerlendirildi. Arteriyel elastisite kılavuzundaki (122) KAE değerlerine göre hastalar normal, "borderline", anormal olarak gruplanmakla birlikte çalışmaya alınan hastaların KAE değerlerine göre benzer şekilde normal, "borderline", anormal şeklinde 3 gruba ayırarak değerlendirmek için gruplara düşen hasta sayıları istatistiksel değerlendirmeye uygun olmadığından normal veya "borderline" sonuçları aynı gruba alarak hastaları KAE anormal olanlar ve anormal olmayanlar olarak değerlendirdik.

KAE indeksinin endotel fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede kullanılabilecek non-invaziv bir tanı yöntemi olabileceği gösterilmiş olsa da (150) değerlendirdiğimiz hasta grubunda eski KAH varlığı, iskemi varlığı, Gensini skoru ve serum ET-1 düzeyi ile KAE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaması çalışmaya alınan hasta sayısı dolayısıyla grupta KAE anormal olanlar ve olmayanlar şeklinde değerlendirilmiş olmasına bağlı olabilir. Öte yandan BAE ve KAE birlikte değerlendirildiğinde elastisitedeki azalmanın önce küçük arterlerde başlamış olduğu yönündeki sonuçlar hasta grubumuzda istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu nedenle gerçekte Sendrom X'leri saptamada KAE'nin kullanılabilirliğine yönelik daha fazla sayıda hastanın yer aldığı veya KAE'nin çalışmamızda kullandığımız yöntemden farklı yöntemlerin kullanılarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

İskemi ve mekanik hasar (örneğin balon anjiyoplasti) ET-1 protein ekspresyonunu artırır (151-154). Anginası olan ama koroner anjiyogramları normal olan hastalarda, KAH olanlarda, akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde serum ET-1 düzeyleri yüksektir ayrıca ateroskleroz lezyonlarında da ET-1 ekspresyonu ve EDE (endotelin dönüştürücü enzim) artmıştır (155-160).

ET-1'in vazokonstriksiyon, düz kas proliferasyonu, nötrofil adezyonu ve trombosit agregasyonu yapması KAH gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir. Kolesterolde zengin diyetle beslenen tavşanlarda aortada ET-1 düzeyi belirgin yüksektir (161). İnsan makrofajlarında okside LDL kolesterol ET-1 üretimini ve endotel hücrelerinden ET-1 salınımını artırır (162). Doku ET-1 düzeyinin KAH olanlarda anginanın şiddetiyle korele olduğu ve kararsız anginada arttığı gösterilmiştir (163,164). ET-1'in plazma düzeylerinin akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda arttığı ve 1 yıllık prognozla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (165).

Sendrom X tedavisinde nitratlar, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, trimetazidin, statinler önerilmekle birlikte (166) bu önerilerle yeterli fayda görmeyen hastaların varlığı dikkate alındığında yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Mevcut literatür bilgisine göre endotelin antagonistlerinin faydalı olabileceği düşünülse de ET-1 çoğunlukla endotel hücreleri tarafından abluminal yani damar düz kas hücrelerine doğru (167) salındığından plazma ET-1 düzeyi in vivo vasküler aktiviteyi yansıtmada zayıf bir göstergedir ve kronik aterosklerotik hastalık gelişiminde ET reseptör blokajının etkinliğini değerlendiren klinik araştırma henüz mevcut değildir. Fakat birkaç çalışmada stabil KAH olan hastalara intravenöz bosentan verilince minimal anjiyografik değişiklik gösteren damarlarda koroner çapında artış olduğu saptanmıştır (168). Stabil anginalı hastalara selektif ET-A reseptör antagonisti BQ-123'ün verilmesiyle perkütan transluminal koroner anjiyoplasti sonrası distal vazokonstriksiyonun önlendiği gösterilmiştir (169).

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran grup 1, 2 ve 3 arasında ET-1 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmazken daha öncesine ait bilinen KAH öyküsü olmayan EST veya MPS ile iskemi saptanarak KAG yapılan fakat kritik koroner lezyon saptanmayan hastaların serum ET-1 düzeyinin iskemik olmayanlardan yüksek olması tedavide ET-1 antagonistlerinin yerinin olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan grup 5 ve 6 arasında serum ET-1 düzeyinde anlamlı fark varken grup 4 ve 6 arasında anlamlı bir fark saptanmaması ve hem grup 1 hem de grup 4'te serum ET-1 düzeyi ile Gensini skoru arasında bir ilişkinin olmaması serum ET-1'in özellikle kritik koroner lezyon gelişiminin henüz eşlik etmediği iskemik hastalarda yüksek olduğunu desteklemektedir. Öte yandan grup 4 ve 5 arasında serum ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamış olması şaşırtıcıdır.

Risk faktörlerinden DM, HT, HL'nin serum ET-1 düzeyi üzerine etkisi, bu risk faktörlerinden sadece bir tanesine sahip hastaların sayısı yeterli olmadığından hasta grubumuzda değerlendirilememiştir.

Angina tarifleyen ve koronerleri normal saptanan hastalarda majör kardiyak olay gelişimi (ölüm, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmakla birlikte (170) bazı hastalarda angina devamlılık gösterir ve zamanla ağrı atakları sıklaşarak yaşam kalitesini düşürür, sık hastane başvurularına neden olur ve tekrar

tekrar KAG yapılmasına neden olur. Bu nedenle Sendrom X'in aynı zamanda sosyal ve ekonomik bir boyutu da vardır.

Sonuç olarak Sendrom X yeni ve etkin tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulan bir klinik tablodur. ET-1 antagonistlerinin kullanımı bir tedavi seçeneği olabilir fakat yalancı iskemi pozitifliklerinden gerçek Sendrom X hastalarını ayırt etmek için ek değerlendirmelerin yapılması veya Sendrom X hastalarında ET-1 antagonisti kullanımı için sınır serum ET-1 düzeylerini saptayacak yeterli hasta sayısı içeren yeni çalışmalar gereklidir.

Sınırlamalar:

Çalışma dahilinde KAG yapılarak koronerleri normal saptanan ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünülen hastalarda Ach, ergonovin, papaverin, dipiridamol gibi vasoaktif ajanlara koronerlerin yanıtı değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda gerçekten endotel fonksiyon bozukluğuyla ilişkili bir mikrovasküler fonksiyon bozukluğu mu? olduğu bilinmemektedir ve bu hastalarda ağrı algı bozukluğu gibi açıklayıcı olabilecek başka bir sebebin de olabileceği düşünülmelidir.

Hastaların yapılan arteriyel elastisite ölçümünden ne kadar zaman önce en son vazoaaktif ilaç kullanıldığına dair anamnez bilgilerinin güvenilirliği yetersiz olup elastisite indeksleri ilaçlardan etkilenmiş olabilir.

İskemiyi değerlendiren non-invaziv test sonuçlarından yalancı pozitif olanları gerçek iskemiklerden ayırmak için, eş zamanlı ekokardiyografik değerlendirme ile duvar hareket bozukluğu olup olmamasına göre hasta grupları oluşturularak daha fazla sayıda hasta içeren, KAE'nin daha net değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma dahilindeki grup 4 ve 5 arasında serum ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olması bu kısıtlılıklarla ilişkili olabilir.

Sendrom X hastalarında endotelin antagonistlerinin yeni bir tedavi seçeneği olup olamayacağı, bu hastaların seçiminde serum ET-1 düzeyi veya KAE gibi ek değerlendirmelerin yeri araştırmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
2. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960;8:622-639.
3. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988;77:947-954.
4. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
5. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH et al. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:405-417.
6. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2003;23:168-175.
7. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood compatible container. In Gimbrone MA Jr (ed). *Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986; 1-13.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
9. Palmer RMJ, Ferrige AG. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
10. Gimbrone MA. Culture of vascular endothelium. *Prog Hemost Thromb* 1976;3:1-28.
11. Jaffe EA (ed) *Biology of Endothelial Cell*. Boston: Martinus Nijhoff; 1984.
12. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24.
13. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic Messenger. *Ann Intern Med* 1994;120(3): 227-37.
14. Michel T, Feron O. Perspective series: nitric oxide, nitric oxide synthases. Nitric oxide synthases: Which, Where, How and Why ? *J. Clin Invest* 1997;100(9):2146-52.
15. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG, et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 275:1943-50.
16. Vallance P, Moncada S. Nitric oxide and hypertension: Physiology and pathophysiology In Webb D, Vallance P.(eds) *Endothelial function in hypertension*. Berlin, Springer- Verlag, 1997.
17. Gavras I, Gavras H. Role of bradykinin in hypertension and the antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J. Med Sci* 1998;295(4):305-7.

18. Ferro CJ, Webb D. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs* 1997;53 (1):30-41.
19. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
20. Cines DB, Polak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
21. Muler MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85.
22. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743- 51.
23. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol.* 2000; 402:1-10.
24. Paulus WJ, Vantrimpont PJ. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:2119-26.
25. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471– 6.
26. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104(2):191–6.
27. Suh HS, Park YW, Kang JH, et al. Vascular endothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium dependent vasodilation by salbutamol and its related factors in uncomplicated pre-menopausal obese women. *Int J Obes* 2005;29: 217–22.
28. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium- dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340:1430 –2.
29. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992;90:2548 –54.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149 –55.
31. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, et al. Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:436–441.
32. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005–11.
33. Friesinger G. The natural history of atherosclerotic coronary heart disease: A historical perspective. In *Hurst's The Heart* (9th ed). Alexander RW, Schlant RC, Fuster V(eds). McGraw-Hill 1995; p1127-38

34. Vanhoutte PM, Perrault LP, Vilaine JP. Endothelial dysfunction and vascular disease. In: Rubanyi GM, Dzau VJ (eds). *The Endothelium in Clinical Practice Source and Target of Novel Therapies*. New York, Marcel Dekker, 1997, 265-89.
35. Lerman A, Burnet JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(supply III):III-12-III-19.
36. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez- Porcel M, Holmes DR Jr. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 2001;51:762-6.
37. Aicher A, Heeschen C. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cell. *Nat Med* 2003;9:1370-6.
38. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001;12 (6):485-91.
39. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:3:631-8
40. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
41. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046-51
42. Nabel EG, Selwyn AP. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-56.
43. Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993;88:2923-8
44. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994 Jun 15;139(12):1164-79.
45. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, et al. Burden and Prognostic Importance of Subclinical Cardiovascular Disease in Overweight and Obese Individuals. *Circulation*. 2007; 116: 375-84.
46. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
47. Kuddus HR, Nalesnik AM, Subbotin MV, et al. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes-an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33:725-32.
48. Trevisani F, Colanti A, Gerbes LA, et al. Daily profile of plasma endothelin-1 and -3 in pre-ascitic cirrhosis relationships with the arterial pressure and renal function. *J Hepatol* 1997; 26: 808-15

49. Wagner OF, Christ G, Wojta J, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:16066–8.
50. Sessa WC, Kaw S, Hecker M, et al. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174:613–8.
51. Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH, et al. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med* 1990;172:1741–8.
52. Hahn AW, Resink TJ, Scott-Burden T, et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. *Cell Regul* 1990;1:649–59.
53. Ito H, Hirata Y, Adachi S, et al. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1993;92:398–403.
54. Fujisaki H, Ito H, Hirata Y, et al. Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression. *J Clin Invest* 1995;96:1059–65.
55. Fukunaga M, Fujiwara Y, Ochi S, et al. Stimulatory effect of thrombin on endothelin-1 production in isolated glomeruli and cultured mesangial cells of rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17-Suppl 7:411–3.
56. Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, et al. Renal expression of mRNAs for endothelin-1, endothelin-3 and endothelin receptors in NZB/W F1 mice. *Ren Physiol Biochem* 1993;16:233–43.
57. Eguchi S, Hirata Y, Imai T, et al. Endothelin-1 as an autocrine growth factor for endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S279–83.
58. Alberts GF, Peifley KA, Johns A, et al. Constitutive endothelin-1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem* 1994;269:10112–8.
59. Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, et al. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA-receptors for endothelin regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:861–5.
60. Gomez GD, Ruiz OM, Ortego M, et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996;27:885–92.
61. Iwasaki S, Homma T, Matsuda Y, et al. Endothelin receptor subtype B mediates autoinduction of endothelin-1 in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 1995;270:6997–7003.
62. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
63. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356–63.
64. Ito H, Hirata Y, Tiroe M, et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991;69:209–215.
65. Matsuura A, Yamachi W, Hirata K, et al. Stimulatory interaction between vascular endothelial growth factor and endothelin-1 on gene expression. *Hypertension* 1998;32:89–95

66. Perfley KA, Winkles JA. Angiotensin II and endothelin-1 increase fibroblast growth factor-2 mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:202–8.
67. Weissberg PZ, Witchel C, Davenport AP, et al. The endothelin peptides ET-1, ET-2, ET-3 and sarafloxin S6b are co-mitogenic with platelet derived growth factors for vascular smooth muscles cells. *Atherosclerosis* 1990;83:257–62.
68. Yang Z, Krasniei N, Lüscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation* 1999;100:5–8.
69. Shubeita HE, McDonough PM, Harris AN, et al. Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1990;265:20555–62.
70. MacArthur H, Warner TD, Wood EG, et al. Endothelin-1 release from endothelial cells in culture is elevated both acutely and chronically by short periods of mechanical stretch. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:395–400.
71. Malek A, Izumo S. Physiological fluid shear stress causes down regulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* 1992;263:C389–96.
72. Wesson DE, Simoni J, Green DF. Reduced extracellular pH increases endothelin-1 secretion by human renal microvascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998;101:578–83.
73. Rakugi H, Tabuchi Y, Nakamaru M, et al. Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;169:973–7.
74. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, et al. Oxidized low density lipoproteins induced mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992;70:1191–7.
75. Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, et al. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine endothelial cells. *FEBS Lett* 1990;267:16–8.
76. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587–90.
77. Stewart D, Cernacek P, Mohamed F, et al. Role of cyclic nucleotides in the regulation of endothelial cells. *Am J Physiol* 1994;266:H944-51.
78. Wada A, Tsutamato T, Maeda Y, et al. Endogenous atrial natriuretic peptide inhibits endothelin-1 secretion in dogs with severe congestive heart failure. *Am J Physiol* 1996;270:H1819–24.
79. Morey AK, Razandi M, Pedram A, et al. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J* 1998;330:1097–1105.
80. Hosada K, Nakao K, Arai H, et al. Cloning and expression of human endothelin-1 receptor cDNA. *FEBS Lett* 1991;287:23–26.
81. Ogawa Y, Nakao K, Arai H, et al. Molecular cloning of a non-isopeptideselective human endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:248–55.

82. Niwa Y, Nagata N, Oka M, et al. Production of nitric oxide from endothelial cells by 31-amino-acid length endothelin-1, a novel vasoconstrictive product by human chymase. *Life Sci* 2000;67:1103–09.
83. Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ETA and ETB receptors mediate vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 1995;92:357–63.
84. Bortolotto L, Blacher J, Kondo T, et al. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: Second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2002; 13 :165-71.
85. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5):1374-80.
86. Staessen JA, Van Der Heijden-Spek JJ, Safar ME, et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Human Hypertens* 2001;(15):511-8
87. Draaijer P, Kool MG, Maessen JM, et al. Vascular distensibility and compliance in salt sensitive and salt resistant borderline hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 1199-207.
88. Blacher J, Asmar R, Saliha D, et al. Aortic Pulse Wave Velocity is a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients . *Hypertension* 1999; 33(5):1111-7.
89. Aoun S, Blacher J, Safar ME, et al. Diabetes Mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Human Hypertens* 2001(15):693-700.
90. Yufu K, Takahashi N, Anan F, et al. Brachial Arterial Stiffness predicts Coronary Atherosclerosis in patients at risk for cardiovascular disease. *Jpn Heart J* 2004;45 (2):231-42
91. Widman RP, Mackey RH, Bostom A, et al. Measures of Obesity Are Associated with Vascular Stiffness in Young and Older Adults. *Hypertension* 2003;42:468-73
92. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006; 27:2588–2605.
93. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 2001;38:274–9.
94. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(5): 430–6.
95. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*, 2000 86:E50–4.
96. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 2001; 44: 433– 6.
97. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4: 228 –37.

98. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension* 2004;44: 22–4.
99. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;45: 997–1003.
100. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res* 2006;29: 673–8.
101. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine* 1992;9:114 –9.
102. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98:2453–60.
103. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovasc Res* 1970; 4:405-17.
104. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, Experimental and Clinical Principles* 5th ed., New York, Oxford University Pres, 2005, p.624
105. O'Rourke MF. *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh:Churchill, 1982.
106. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
107. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, et al. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974–1979. The Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1982;66:III16–23.
108. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, wet al. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1468–74.
109. Cannon RO III, Epstein SE. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338–43.
110. Luscher FT. The endothelium and cardiovascular disease—a complex relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081–3.
111. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106–12.
112. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191–202.
113. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431–7.
114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–14.
115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, et al. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22:283–90.

116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–84.
117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993–9.
118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518–23.
119. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X *Heart* 2004;90:457–63.
120. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker T, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. *Circulation* 2002;106:1883-92.
121. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co,1975.
122. Arterial elasticity guidelines, Hypertension Diagnostics, Inc., 2004
123. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996–1003.
124. Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86:1864–71.
125. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659–64.
126. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345–52.
127. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390–5.
128. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383–9.
129. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054–9.
130. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial function. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
131. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse longer-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
132. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. Further evidence esseng existence of the 'vulnerable' patients. *Circulation* 2004; 110: 1926–32.

133. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85:883–92.
134. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87:513–9.
135. Malik I. (ed), *Ischaemic heart diseases*, *Heart*, 2003;89(1):119-20.
136. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
137. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535–9.
138. Wilkinson IB, MacCallum H, Hopperetz PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–50.
139. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.
140. Ishii T, Newman WP III, Guzman MA, et al. Coronary and atherosclerosis in young men from Tokyo and New Orleans. *Lab Invest* 1986; 54: 561-5.
141. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, et al. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968; 18: 509-26.
142. Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 1963; 27: 929-34.
143. Solberg LA, McGarry PA, Moossy J, et al. Distribution of cerebral atherosclerosis by geographic location, race and sex. *Lab Invest* 1968; 18: 604-12.
144. Roberts JC Jr, Moses C, Wilkins RH. Autopsy studies in atherosclerosis: I. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation* 1959; 20: 511-9.
145. Megnien JL, Simon A, Denarie N, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 1998; 11:293-301
146. Syeda B, Gottsauner WM, Denk S, et al. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *Am J Hypertens* 2003;16:356–62.
147. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68: 50–58.
148. Avolin A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 1998; 32:170–5.

149. Mc Veigh GE, Allen PB, Morgan DR, et al. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci* 2001;100: 387–93.
150. Tao J, Liu DH, Wang LC, et al. Arterial elasticity identified by pulse wave analysis and its relation to endothelial function in patients with coronary artery disease *J Hum Hypertens* 2007; 21:149-53
151. Firth JD, Ratcliffe PJ. Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest* 1992;90:1023–31.
152. Brunner F. Tissue endothelin-1 levels in perfused rat heart following stimulation with agonists and in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1953–63.
153. Wang X, Douglas SA, Loudon C, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat. *Circ Res* 1996;78:322–8.
154. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, et al. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty: protective effects of the novel nonpeptide endothelin receptor antagonist SB 209670. *Circ Res* 1994;75:190–7.
155. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995;74:620–4.
156. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991;325:997–1001.
157. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, et al. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:38–43.
158. Minamino T, Kurihara H, Takahashi M, et al. Endothelin-converting enzyme expression in the rat vascular injury model and human coronary atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:221–30.
159. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation* 1999;99:1147–55.
160. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, et al. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet* 1994;344:1405–6.
161. Mitani H, Takimoto M, Bando T, et al. Increases of vascular endothelin converting enzyme activity and endothelin-1 level on atherosclerotic lesions in hyperlipidemic rabbits. *Eur J Pharmacol* 2000;387:313–9.
162. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, et al. Oxidized low-density lipoproteins induced mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992;70:1191–7.
163. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, et al. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet.* 1994;344:1405–6.
164. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, et al. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to

- the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995;91:941–7.
165. Omland T, Terje LeR, Aakvaag A, et al. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of one-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573–9.
 166. Fox K, Ardissino D, Buszman P, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: *Eur Heart J* 2006; 27:1341–81.
 167. Wagner OF, Christ G, Wojta J, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:16066–8.
 168. Wenzel RR, Fleisch M, Shaw S, et al. Hemodynamic and coronary effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2235–40.
 169. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Psychari SN, et al. Coronary vasoconstriction after coronary angioplasty is attenuated by endothelin A receptor antagonism. *Am J Cardiol* 2001;87:1011–3.
 170. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–14.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanın Prof. Dr. İbrahim Baran olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Doç. Dr. Bülent Özdemir, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk ve Uzm. Dr. Saim Sağ'a,

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment Ege nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Emre Sarandöl ve Dr. Ebru Açıkgöz'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. Can Özbek, Uzm. Dr. Mesut Keçebaş, Uzm. Dr. Hakan Yorulmaz ve Araştırma Görevlileri Dr. Selda Doğan ve Dr. Mehmet Hamidi olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve isimlerini saymadığım Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Kardiyoloji branşını seçmemde büyük katkısı olan Uzm. Dr. Sina Ali'ye,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan sevgili annem Nesrin GÜNAY, babam M. Uğur GÜNAY ve ağabeyim M. Kemal GÜNAY'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Şeyda GÜNAY

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Şeyda GÜNAY

ADRES:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa

DOĞUM TARİHİ: 12 Temmuz 1984

DOĞUM YERİ: Erzurum

MEDENİ HALİ: Bekar

e-mail: seydagunaymedical@yahoo.com

YABANCI DİLİ: İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU:

1991-1996 Necmettin Karaduman İlkokulu, Erzurum

1996-2000: Erzurum Anadolu Lisesi

2000-2002: Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi (Okul Birincisi)

2002-2008: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (Yüksek Onur Öğrencisi)

Aralık 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.