

İzole koroner arter ektazisi olan hastalarda plazma asimetric dimetil arginin düzeyleri

Zehra Küçüktepe*, Mehmet Özaydın*, Yasin Türker**, Ercan Varol*, Doğan Erdoğan*, Abdullah Doğan*, Hicran Hiçyılmaz***, Hüseyin Vural***

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Isparta

**Gülkent Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Isparta

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Isparta

Özet

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, koroner anjiyografide koroner arter ektazisi (KAE) saptanan olgularda asimetric dimetil arginin (ADMA) düzeylerinin koroner arterleri normal olan ve koroner arter hastalığı (KAH) (çap daralması >%50) olan olgular ile karşılaştırılmasıdır. **Metod:** Çalışmaya, Ağustos 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ardışık 88 hasta dahil edildi. Hastalar, KAE, KAH ve normal koroner arter gruplarından birine alındılar. Çalışmaya alınan hastaların serum örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra Hasta serum ADMA düzeyleri ELISA yöntemiyle ve nitrik oksid (NO) metabolitleri fotometrik yöntem ile çalışıldı. **Bulgular:** KAE olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ADMA düzeyleri KAH (p1: 0.058) ve normal koroner gruplarına göre (p2: 0.08) daha düşük bulundu. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile KAH arasında ve KAE ile normal koronerler arasında anlamlı fark tespit edilmedi. **Sonuç:** KAE, KAH ve normal koroner arterleri bulunan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak KAE grubunda KAH ve normal koroner arter gruplarına göre daha düşük olma eğiliminde idi.

Anahtar kelimeler: Koroner arter ektazisi, asimetric dimetil arginin, nitrik oksit

Abstract

Asymmetric dimethylarginine levels in patients with isolated coronary ectasia

Objective: The main objective of this study was to compare the plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels between the patients with isolated coronary artery ectasia (CAE) and individuals with normal coronary arteries or patients with coronary artery disease (CAD) (diameter loss>50%). **Methods** Eighty-eight consecutive patients meeting study inclusion criteria who have undergone coronary angiography between August 2007 and February 2008, were participated in this study. All patients were separated into three groups: CAE, CAD and normal coronary artery. Serum levels of ADMA were measured by using ELISA method and nitric oxide metabolites levels were measured by using photometric method. **Results:** Although statistically insignificant, serum levels of ADMA was lower in patients with CAE than CAD (p1: 0.058) or normal coronary arteries (p2: 0.08). There was no statistically significantly difference between CAE, normal coronary arteries or CAD with regard to nitric oxide levels. **Conclusion:** There was no statistically significant difference between CAE, normal coronary arteries and CAD with regard to plasma ADMA levels but there was a trend of lower plasma ADMA levels in patients with CAE compared to normal coronary arteries or CAD.

Key words: Coronary ectasia, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Özaydın
Kurtuluş Mah, 122. cad. Hatice Halici apt. no: 126/15
32040, Isparta, Türkiye
Tel: 532-413-9528
Fax: (90) 246-232-6280
E-mail: mehmetozaydin@hotmail.com

Müracaat tarihi: 14.07.2009
Kabul tarihi: 17.03.2010

Giriş

Koroner arter ektazi (KAE) ve anevrizmaları koroner anomalilerinin nadir formlarıdır ve konjenital veya kazanılmış kökenli olabilirler (1). Anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1,5-2 kat arasındaki genişleme KAE, 2 kattan daha fazla genişleme ise koroner arter

anevrizması olarak tanımlanmaktadır (2,3). Koroner arter ektazi ve anevrizma etyolojisinde %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital koroner anomaliler, %10-20 inflamatuvar hastalıklar ve %10-20 de konnektif doku hastalıkları yer almaktadır (4). Son yıllarda özellikle ateroskleroz konusunda NO metabolizması yoğun araştırma konusu olmuştur. Bunun nedeni; bir endojen nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) molekülünün tanımlanmasıdır. Bu molekülün endotel disfonksiyonunda ve kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisindeki rolüne ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (5). ADMA'nın, ateroskleroz ve ilgili patolojilerde, endotel disfonksiyonunda etkili olarak hem patogenezde rol alabileceği, hem de bir gösterge olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (6). Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospastik angina ve HT ile ilgili ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir (7). Bildiğimiz kadarı ile literatürde KAE'si olan hastalarda ADMA düzeylerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. KAE'nin en sık sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz ile yüksek ADMA düzeyleri arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle KAE ile ADMA düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği söylenebilir. Bu çalışmanın amacı, koroner anjiyografide KAE saptanan olgularda ADMA düzeylerinin koroner arterleri normal olan ve KAH (>%50 koroner arter darlığı) olan olgular ile karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Hasta Seçimi:

Kliniğimize kararlı angina pectoris ve atipik göğüs ağrısı ile başvuran ve efor testi pozitif çıkması üzerine koroner angiografi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrılmıştır: Grup 1- Tıkaçıcı KAH olmayan koroner arter ektazisi tesbit edilen 31 hasta

Grup 2- %50 ve üzerinde tıkanıklık saptanan KAH tanısı konan 30 hasta

Grup 3- KAH ve KAE saptanmamış, normal koroner arterleri olan 27 hasta

ADMA ve nitrik oksit düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanan, KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olan, antihipertansif tedaviye rağmen TA > 180/110 mmHg olan, karaciğer hastalığı olan, kreatinin düzeyleri 1,8 mg/dl'nin üzerinde olan ve

Tip 2 DM olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan KAE olan 31 hasta, tıkaçıcı KAH tanısı konan 30 hasta ve normal koroner arterleri olan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastaların boy (cm) ve kiloları (kg) ölçülerek BSA (Vücut yüzey alanı) hesaplandı.

Koroner Anjiyografi İşlemi:

Hastaların koroner anjiyografileri Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6 F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Sol ventrikülografi pigtail kateter kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak İopamidol (İopamiro 370 flakon) kullanıldı. Sol koroner sistemi için en az 4, sağ koroner sistemi için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi.

Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması:

EDTA' lı tam kan tüpüne alınan kan örnekleri 5000xg devirde 5 dakika süreyle santrifüj edilip plazmaları ayrıştırıldı. Plazmalar çalışma anına kadar -80 derecede muhafaza edildi. Plasma Nitrit / Nitrat düzeyleri Cayman marka (Michigan, ABD) ticari kit kullanılarak kolorimetrik metodla ölçüldü. ADMA düzeyleri enzim bağlayıcı immunosorbent ölçüm yöntemi (ELISA) ile ticari marka (Immundiagnostik AG, Almanya) kit kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart deviasyon (minimum-maksimum değerler) şeklinde sunuldu. KAE varlığına etkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek yönlü regresyon analizinde p değeri <0.15 olan parametreler çok yönlü regresyon analizine alınarak değerlendirme yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi ve chi-square testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinik özellikleri: Tanımlanan KAE kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması 55,93 ± 11,97 olan 31 hasta, KAH tanısı konan, yaş ortalaması 63,7 ± 12,1 olan 30 hasta ile koronerleri normal olan, yaş ortalaması 54,18 ± 7,8 olan 27 hasta çalışmaya alındı. Statin, ACE inhibitörü ve klopidogrel kullanımı KAH grubunda KAE grubu ve normal koroner grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi. Diğer demografik ve klinik özellikleri arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Tablo-1. Hastaların demografik özellikleri

| | KAE (n:31) | KAH (n:30) | Normal koroner (n:27) | P değeri |
|----------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Yaş ortalaması (yıl) | 55,93±11,97 | 63,7±12,1 | 54,18±7,8 | 0.83 |
| Cinsiyet (Erkek/kadın) | 18 / 13 (%58 / %42) | 17 / 13 (%56,6 / %43,3) | 13 / 14 (%48,1 / %51,8) | 0.12 |
| Klinik | | | | |
| Kararlı angina | 18(%58,1) | 5(%16,1) | 22(%81,5)- | - |
| Unstabil angina | 12(%38,7) | 8(%26,7) | 5(%18,5) | - |
| Atipik göğüs ağrısı | 1(%3,2) | - | - | - |
| Myokard enfarktüsü | - | 17(%56,7) | - | - |
| Risk Faktörleri | | | | |
| Hipertansiyon | 15 (%48,4) | 13 (%43,3) | 17 (%63) | 0.31 |
| Hiperlipidemi | 9 (%29) | 11 (%36,7) | 10 (%37) | 0.76 |
| Heredite | 9 (%29) | 7 (%23,3) | 10 (%37) | 0.88 |
| Sigara içimi | 12 (%38,7) | 15 (%50) | 10 (%37) | 0.42 |
| İlaç Hikayesi | | | | |
| β-Blokerler | 23 (%74,2) | 27 (%90) | 20 (%74,1) | 0.22 |
| Aspirin | 28 (%90,3) | 29 (%96,7) | 22 (%81,5) | 0.17 |
| Statin | 11 (%35,5) | 23 (%76,7) | 7 (%25,9) | 0.001 |
| ACEİ | 6 (%19,4) | 25 (%83,3) | 12 (%44,4) | 0.001 |
| Klopidogrel | 8 (%25,8) | 14 (%46,7) | 1 (%3,7) | 0.001 |
| KKB | 7 (%22,6) | 7 (%23,3) | 4 (%14,8) | 0.68 |

KAE: Koroner ektazi, KAH: Koroner arter hastalığı, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ACEİ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü

Üç grup arasında ortalama ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak KAE grubunda ADMA düzeyleri KAH (p1= 0.058) ve normal koroner gruplarına göre (p2: 0.08) daha düşük idi. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile KAH arasında ve KAE ile normal koronerler arasında anlamlı fark yok iken KAH ile normal koroner grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002) (Tablo 2).

Tablo-2. Hasta gruplarının ADMA ve NO düzeyleri

| | KAE (n:31) | KAH (n:30) | Normal koroner (n:27) | P değeri |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ADMA (µmol/l) | 0,54±0,11 | 0,63±0,18 | 0,63±0,14 | p1: 0.058 p2: 0.08 p3: 0.99 |
| NO (µM) | 13,51±5,25 | 11,52±4,75 | 17,15±7 | p1: 0.39 p2: 0.59 p3: 0.002 |
| BUN (mg/dl) | 18,1±4,6 | 21,4±7,9 | 15,4±4,4 | p1: 0.052 p2: 0.027 p3: 0.001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9±0,11 | 1,0±0,2 | 0,9±0,16 | p1: 0.001 p2: 0.414 p3: 0.005 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 175,4±28,1 | 181,8±42,1 | 191±39,3 | p1: 0.067 p2: 0.156 p3: 0.654 |
| Trigliserid (mg/dl) | 131,5±63,8 | 160,3±81,6 | 151,7±72,6 | p1: 0.185 p2: 0.152 p3: 0.943 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 39,7±7,7 | 39,0±9,7 | 41,4±9,3 | p1: 0.775 p2: 0.284 p3: 0.815 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 101,4±38,6 | 105,6±43,3 | 117,3±34,7 | p1: 0.478 p2: 0.443 p3: 0.353 |

KAE: koroner ektazi, KAH: koroner arter hastalığı, ADMA: Asimetric dimetilarginin, NO: Nitrik oksit, p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Gruplar arasında lipit parametreleri bakımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2). BUN düzeyleri normal koroner arter grubunda KAE (p2=0.027) ve KAH (p=0.001) gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Kreatinin seviyeleri KAH grubunda KAE grubuna göre (p=0.001) ve normal koroner arter grubuna (p=0.005) göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Fakat tüm hasta gruplarının BUN ve kreatin seviyeleri normal sınırlar arasında idi (Tablo 2).

Gruplar arasında boy, kilo ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo-3. Hastaların boy, kilo ve BSA'ları

| | KAE (n:31) | KAH (n:30) | Normal koroner (n:27) | P değeri |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------|
| Boy (cm) | 167,93±7 (152-184 cm) | 168,63±7,28 (149-182 cm) | 167,25±7,3 (158-188 cm) | 0.77 |
| Kilo (kg) | 77,38±12,95 (52-125 kg) | 75,1±9,72 (52-96 kg) | 74,33±12 (50-100 kg) | 0.57 |
| BSA (m²) | 27,6±5,33 (19,33-46,5) | 26,46±3,41 (21,9-35,4) | 26,5±3,76 (18,38-33,97) | 0.52 |

Çalışmaya dahil edilen 31 KAE hastasının %87,1'inde sol ön inen arterde, %54,8'inde sirkumfleks arterde ve %51,6'sında sağ koroner arterde KAE bulunmakta idi. KAE bulunan hastalardan 11'inde tek damarda KAE mevcut iken 20 hastada birden fazla damarda (12'sinde iki damarda, 8'inde üç damarda) KAE vardı (Tablo 4).

Tablo-4. KAE hastalarının anjiyografik karakteristikleri

| Ektazi lokalizasyonu | |
|-----------------------------|------------|
| LAD | 27 (%87,1) |
| Cx | 17 (%54,8) |
| RCA | 16 (%51,6) |
| Ektatik damar sayısı | |
| Tek damar | 11 (%35,5) |
| Çok damar | 20 (%64,5) |
| İki damar | 12 (38,7) |
| Üç damar | 8 (%25,8) |

LAD:sol ön inen koroner arteri, Cx: sirkumfleks koroner arteri, RCA: sağ koroner arteri.

KAE bulunan hastalarda yapılan alt grup analizinde tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ADMA üç koroner arterinde ektazi saptanan hastalarda bir ve iki koroner arterinde ektazi saptanan hastalara göre hafif düşük düzeyde iken, NO düzeyleri bu hastalarda hafif yüksek idi (Tablo 5).

Tablo-5. Ektatik damar sayısı ile ADMA ve NO düzeyleri arasındaki ilişki

| | Tek damar (n:11) | İki damar (n:12) | Üç damar (n:8) | P değeri |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| ADMA ($\mu\text{mol/l}$) | 0,57 \pm 0,94 (0,45-0,76) | 0,55 \pm 0,13 (0,33-0,78) | 0,49 \pm 0,1 (0,31-0,61) | 0.40 |
| NO (μM) | 13,35 \pm 3,46 (8,34-19,48) | 13,08 \pm 4,49 (7,64-23,45) | 14,39 \pm 8,25 (7,35-33,8) | 0.86 |

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, NO: Nitrik oksit

Tartışma

Literatürde KAE KAH'ın bir formu veya varyantı gibi kabul edilmese de KAE'nin en sık nedenlerinden birisi KAH'ıdır (4). KAE'ye sıklıkla eşlik eden KAH ve ektatik segmentlerde ara sıra rastlanan ateromatöz ülserasyonlar KAE'nin major nedeninin ateroskleroz olduğunu düşündürmektedir (8). Ateroskleroz için geçerli risk faktörleri KAE'de farklı değildir (9). Histopatolojik olarak KAE'ye yol açan durumlardaki ortak nokta koroner arterin media tabakasındaki zayıflamadır. KAE'nin patolojik incelemesinde; aterosklerotik reaksiyonun bulguları olan tipik diffüz hyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve media hasarı, fokal kalsifikasyon ve fibrosis, kolesterol kristalleri, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücreleri gösterilmiştir (10).

Yapılan bazı çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile KAE birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir (3, 10). Markis ve ark. hipertansiyonun neden olduğu medial yıkımın KAE oluşumuna yol açtığını bildirmişlerdir (10).

Hem KAH hem de hipertansiyon endotel disfonksiyonuna yol açar ve her iki durumda da plazma NO düzeyleri azalmakta ve ADMA düzeyleri ise artmaktadır (6). KAH ve hipertansiyonun sıklıkla birlikte olduğu KAE'de ise NO düzeyleri daha önceki çalışmalarda yüksek olarak bulunmuştur (11). Ancak KAE tespit edilen hastalarda plazma ADMA düzeylerini değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarı ile yapılmamıştır.

KAH dışında KAE'nin bilinen diğer sebepleri; konjenital koroner anomaliler, inflamatuvar hastalıklar ve konnektif doku hastalıklarıdır (4). KAE gelişimi için bir başka olasılıkta NO'nin endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyonu sonucu koroner dilatasyona neden olabilmesidir. Diğer bir olasılık da, bu hastalarda genellikle KAH vardır ve ateroskleroz endotelden uygunsuz NO salınımı yapmaktadır. Koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, asetilkoline bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (11). Aterosklerotik damarların asetilkolin stimülasyonu ile paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir. Bu NO'ye bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. NO'nin asetilkolin ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (11).

Uzun süreli herbisidlere maruziyet ile KAE arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışmada Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisit sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur (11). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da kronik herbiside maruz kalma oranı KAE tanısı konan hastalarda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (12).

Yapılan bazı çalışmalarda hiperlipidemi ile KAE arasındaki ilişki araştırılmıştır. Krishnankutty ve ark. yaptığı bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE daha fazla oranda saptanmıştır. Düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL kolesterol oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir (13).

Hiperlipidemi ile serum NO ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda yüksek serum ADMA düzeylerinin oksidatif stresin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada 6 haftalık rosuvastatin tedavisi ile ADMA düzeylerinde azalma sağlanmış ve endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (14). Oğuz ve Uzunlulu'nun yaptığı bir çalışmada ise metabolik sendrom tanısı konan hastalara fluvastatin tedavisi verilmiş ve bu hastalarda endotel fonksiyonlarının göstergesi olan serum ADMA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda serum ADMA düzeylerinin azaltılmasının tedavinin esas amacı olması gerektiği belirtilmiştir (15). Böger ve ark yaptığı çalışmada da genç, asemptomatik hiperkolesterolemili kişilerde serum ADMA düzeyleri yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeylerinin bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ve azalmış idrar nitrat atılımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu kişilere intravenöz L-arginin infüzyonu ile ADMA düzeylerinde azalma ve endotel fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir (16). Çalışmamızda, hiperlipidemi tanısı konan hastaların gruplara dağılımında ve gruplar arası lipit parametreleri arasında anlamlı fark yoktu. Fakat KAH grubunda statin kullanımı KAE ve normal koroner arter grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi. KAH grubunun ADMA düzeyleri statin kullanımının diğer gruplara göre daha yaygın olması nedeniyle daha düşük tespit edilmiş olabilir.

Son yıllarda özellikle ateroskleroz konusunda NO metabolizması yoğun araştırma konusu olmuştur. NO, vazodilatasyonun yanında, trombosit adezyon ve agregasyonunun, monosit ve lökositlerin endotele adezyonunun, vasküler düz kas proliferasyonunun, damar duvarında süperoksit radikallerin birikiminin ve LDL oksidasyonunun inhibe edilmesi gibi fonksiyonları ile vasküler duvarın antitrombotik özelliklerine katkıda bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda NO düzeyleri ya da biyolojik aktivitesi azalmaktadır (16). NO aktivitesinde kronik bir yetersizlik durumunda medial kalınlaşma ve miyo-intimal hiperplazi gelişmektedir (17). NO aktivitesinin kaybı ile vasküler lezyon gelişimi hızlanmaktadır. Aterosklerozun başlaması ve progresyonunda giderek artan oranda NO yetersizliği suçlanmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar endotelial vazodilatör fonksiyonun kaybının kardiyovasküler olayların erken habercisi

olduğunu göstermektedir. Endotelial L-arginin / NO yolağındaki yetersizlik, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikte kardiyovasküler hastalığa neden olan anahtar moleküler mekanizma olarak geniş kabul görmektedir. L-arginin / NO sentez yolağındaki değişikliklerle oluşan endotel disfonksiyonu, NO yarı ömründe kısalma, NO sensitivitesinde azalma, NOS ekspresyonunda azalma ve NOS aktivitesinde azalma gibi farklı mekanizmalara bağlı olabilir (17). Bir NOS inhibitörü olan ADMA'nın endotel disfonksiyonunda ve kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisindeki rolüne ilişkin çalışmalar yapılmaktadır (6). ADMA'nın ateroskleroz ve ilgili patolojilerde, endotel disfonksiyonunda etkili olarak hem patogeneizde rol alabileceği hem de bir gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (6). Plazma ADMA düzeyleri ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve kalp yetersizliğinde yükselmektedir (6). Bu hastalıklarda ADMA düzeylerindeki yükselmenin kesin mekanizması açıklanamasa da ADMA'nın bu hastalıklarda endotel disfonksiyonunun nedenlerinden olduğuna ilişkin veriler giderek artmaktadır. ADMA bu etkilerini NO sentezini inhibe ederek ve NO düzeylerini azaltarak oluşturmaktadır (6). Ayrıca ADMA kronik böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus, hiperhomosisteinemi de yüksek bulunmuştur (6, 18).

ADMA konsantrasyonları ve oksidatif stres arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır (19-22). Vasküler yapıdaki oksidatif stres her durumda ADMA üretimini stimüle ederek ya da yıkımını inhibe ederek eNOS aktivitesini önemli oranda inhibe etmektedir. NO vasküler ve kardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisidir. NO sentezinin ADMA düzeylerindeki yükseklik nedeniyle inhibe edilmesi çeşitli hastalıkların vasküler patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (23). Yüksek ADMA konsantrasyonları ile ilişkili bulunan hastalıklardan en sık olanı ve birçok klinik çalışma yapılmış olanı ateroskleroz yani KAH'dır. Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, vazospastik angina ve hipertansiyon ile ilgili ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir (7). Literatürde KAE saptanan hastalarda plazma ADMA düzeylerini değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır. KAE'nin en sık sebebi

aterosklerozdur. Ateroskleroz ile yüksek ADMA düzeyleri arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda KAE olan hastalar ile KAH tanısı konan ve koronerleri normal olanlar arasındaki NO ve ADMA düzeyleri araştırılmıştır. KAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ADMA düzeyleri KAH tanısı konan ve normal koroner grubuna göre daha düşük olarak bulundu. Bunun nedeni KAE grubumuzdaki hastaların etyolojisinde ateroskleroz dışındaki nedenlerin daha baskın olarak rol oynaması olabilir. KAE grubu, koroner anjiyografilerinde aterosklerotik lezyon bulunmayan, sadece ektatik koroner arterlere sahip hastalardan oluşturuldu. Bu da bizim KAE grubumuzdaki hastaların etyolojisinde aterosklerozun dışındaki nedenlerin rol oynama olasılığını desteklemektedir. Ortalama NO düzeyleri açısından KAE ile KAH tanısı konan gruplar arasında ve KAE ile normal koroner grupları arasında anlamlı fark yok iken KAH tanısı konan grup ile normal koroner grubu karşılaştırıldığında KAH tanısı konan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. KAE grubundaki hastaların alt grup analizinde tek bir koroner arterinde ektazi saptanan hastalar ile iki ve üç koroner arterinde ektazi saptanan hastaların ADMA ve NO düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. ADMA üç koroner arterinde ektazi saptanan hastalarda bir ve iki koroner arterinde ektazi saptanan hastalara göre hafif düşük düzeyde iken, NO düzeyleri bu hastalarda hafif yüksek olarak saptandı. Bu çalışmada KAE ve birlikte koroner darlığı olan hastalar tamamen dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan KAE grubundaki hastalarda KAE etyolojisinde muhtemelen KAH dışındaki faktörler rol almaktadır ve dolayısıyla KAE grubundaki hastalarda ADMA düzeylerinin düşük, NO düzeylerinin ise yüksek olarak saptanması doğaldır. KAE ve ADMA arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kısıtlamalar

Hasta sayısının az olması, KAE ile birlikte koroner arter darlığı olan hastaların KAE grubuna dâhil edilmemesi, tamamen çalışmadan dışlanması, serum glukoz, hemogram ve CRP düzeylerine bakılmaması çalışmanın kısıtlamalarıdır.

Sonuç

KAE tespit edilen hastalarda ektatik damarların sayısı ile korele olarak ADMA düzeyleri daha düşük ve NO düzeyleri ise daha yüksek olarak saptandı.

Kaynaklar

1. Swanton RH, Lea, Thomas M, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia, a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
2. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-36.
3. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
4. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("Dilate coronaropathy"). *Am J Cardiol* 1999; 34:461-70.
5. Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia?. *Medical Hypotheses* 2007;69:678-683.
6. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003;59:824-833.
7. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T et al. Significance of asymmetric dimethylarginine(ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003;67:305-311.
8. Williams MJA, Stewart RAH. Coronary artery ectasia, local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33: 116-119.
9. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78: 136-41.
10. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37:217-22.
11. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347:136-37.
12. Özyayın M, Kahraman H, Varol E, Aslan SM, Doğan A, Altınbaş A. Herbisidlere maruz kalma ile koroner arter ektazisi arasındaki ilişki. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007;14(3): 13-16.
13. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-80.
14. Lu T-M, Ding Y-A, Leu H-B et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology.* 2004;94:157-161.
15. Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J.* 2008;49:303-311.

16. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-1847.
17. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-2037.
18. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Annals of medicine* 2006;38:126-136.
19. Wang D, Strandgaard S, Iversen JS, Wilcox CS. Asymmetric Dimethylarginine, Oxidative Stress and Vascular Nitric Oxide Synthase in Essential Hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296: R195-R200.
20. Yada T, Kaji S, Akasaka T et al. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37;269-76.
21. Böger RH, Schwedhelm E, Maas R, Quispe-Bravo S, Skamira C. ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. *Vasc Med*. 2005;10:97-102.
22. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl*. 2003;4:41-51.
23. Lentz AR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003;4:61-65.