



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİPOPROTEİN A YÜKSELİĞİNİN KORONER
AKIM REZERVİ VE SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Furkan BÖLEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LİPOPROTEİN A YÜKSELİĞİNİN KORONER
AKIM REZERVİ VE SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Furkan BÖLEN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Adem ATICI**

**TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI
Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Furkan BÖLEN'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Lipoprotein (a) Yüksekliğinin Koroner Akım Rezervi ve Subklinik Ateroskleroz Gelişimi Üzerine Etkisi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Adem ATICI
(Kardiyoloji Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN
(Kardiyoloji Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Prof. Dr. Şeref KUL
(Kardiyoloji Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Doç. Dr. Ömer Faruk BAYCAN
(Kardiyoloji Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 13/06/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“LİPOPROTEİN A YÜKSEKLİĞİNİN KORONER AKIM REZERVİ VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Furkan BÖLEN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2024

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Adem ATICI, Hocam Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN ve meslektaşım Dr. Oğuz KONAL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Furkan BÖLEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, hiçbir konuda bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen her daim bizlere kapısının açık olduğunu bildiğim, tez sürecinde her türlü desteği veren çok kıymetli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince hayata ve bilime olan farklı bakışı ve yorumlarıyla, bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI'ya, Hastanede geçirdiğim bu süre boyunca bana bilgilerini, tecrübelerini aktaran güncel ve pratik yaklaşımıyla çalışmayı kolaylaştıran sayın hocam Prof. Dr. Şeref KUL'a,

Yanlarında çalışmaktan keyif aldığım, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çok sevdiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim Doç. Dr. Adem ATICI, Doç. Dr. Ömer Faruk BAYCAN, Doç. Dr. Mustafa Adem TATLISU ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf YILMAZ'a,

Hekimlik hayatımda klinisyenliği öğrendiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşumunda ve gelişmesinde büyük katkıları olan Doç. Dr. Feyza AKSU, Doç. Dr. Gönül AÇIKSARI ve Uzm. Dr. Ahmed Selami TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim esnasında her türlü zorluğu birlikte göğüslediğimiz, her daim yardımını ve desteğini hissettiğim Dr. Oğuz KONAL, Dr. Ayşe PARALI ve eğitimim sürecince tanımaktan mutlu olduğum, isimlerini tek tek sayamadığım hepsinin bende ayrı yeri olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, işini özveri ile yapan hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde, doktor olmamda en fazla emeği geçen, maddi ve manevi olarak hep yanımda olan, benim için hep en iyisini düşünen annem Müzeyyen BÖLEN, babam Şükrü BÖLEN ve ağabeyim Mehmet Cem Bölen'

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Furkan BÖLEN

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. LİPOPROTEİN A	4
2.2. ATEROSKLEROZ	6
2.2.1. Ateroskleroz tanımı.....	6
2.2.2. Ateroskleroz patofizyolojisi.....	6
2.3. KORONER AKIM REZERVİ.....	8
2.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	9
2.5. NABIZ DALGA HIZI.....	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	11
3.1. ETİK KURUL KARARI.....	11
3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ.....	11
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	12
3.3.1. Transtorasik ekokardiyografi.....	12
3.3.2. Akım aracılı dilatasyon.....	13
3.3.3. Koroner akım rezervi	14
3.3.4. Karotis intima media kalınlığı	14
3.3.5. Nabız dalga hızı ölçümü	14
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	24
KAYNAKLAR	25

EKLER.....	31
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	31
EK 2: İNTİHAL RAPORU	33



KISALTMALAR

AAD	:	Akım Aracılı Dilatasyon
HT	:	Hipertansiyon
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KAR	:	Koroner Akım Rezervi
KİMK	:	Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp (a)	:	Lipoprotein (a)
NDH	:	Nabız dalga hızı
NO	:	Nitrik Oksit
OxLDL	:	Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
TGF	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Table 4.1. Demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	16
Table 4.2. Grupların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	18



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Lipoprotein (a) yapısı.....	4
Şekil 2.2.	LDL yapısı.	5
Şekil 2.3.	Ateroskleroz evreleri.....	7
Şekil 2.4.	Karotis arterin intima media ve adventisa tabakalarının ultrasonografik görüntüsü.....	9
Şekil 4.1.	Lipoprotein (a) düzeyi yüksek ve normal olan bireylerin koroner akım rezervi değerleri.	19
Şekil 4.2.	Lipoprotein (a) düzeyi ile koroner akım rezervi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.	19
Şekil 4.3.	Koroner akım rezervi değerine göre lipoprotein (a) düzeyi yüksekliği olan grubun tahmin edilme oranı.	20
Şekil 4.4.	Tahmini yaş değişimi ve Lp (a) düzeyi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.	20

ÖZET

LİPOPROTEİN A YÜKSEKLİĞİNİN KORONER AKIM REZERVİ VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Lipoprotein (Lp) (a) seviyesi yüksek olan hastalarda, normal olan hastalara göre karotis intima media kalınlığı (KİMK), koroner akım rezervi (KAR), akım aracılı dilatasyon (AAD) ve nabız dalga hızı (NDH) gibi yöntemleri kullanarak subklinik ateroskleroz gelişimi üzerine Lp (a) seviyesinin etkili olup olmadığını incelemek istiyoruz.

Etik kurul onamı alınmasının ardından Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan çalışmaya uygun kriterleri karşılayanlar çalışmaya dahil edildi. Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı ile hastaların KAR, Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu kullanılarak hastaların karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon değerleri incelendi.

Lp (a) düzeyi yüksek 25 hasta ve Lp (a) düzeyi normal 30 hasta kriterlere uygun olarak çalışmaya dahil edildi.

Mikrovasküler ve makrovasküler yatakta aterosklerozu gösteren (KAR), akım aracılı dilatasyon (AAD) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Lipoprotein (a) seviyesi yüksek hasta grubunda KAR değeri kontrol grubuna göre azalmış bulunurken AAD ve KİMK değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Ayrıca Lp (a) düzeyi yükseldikçe KAR değerinin düştüğü ve aralarında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü. Son olarak Lp (a) düzeyi yüksek olan grupta non invaziv olarak ölçülen damar yaşı değişim değerinin arttığı ve aralarında pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Çalışmamız, Lp (a) seviyeleri yüksek olan bireylerde belirgin aterosklerotik değişikliklerin varlığını desteklemekte olup, bu durumun koroner arterlerdeki vazomotor fonksiyonların azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, Lp (a) seviyelerinin ateroskleroz patogenezindeki rolünü vurgulayarak, Lp (a) seviyelerinin

düşürülmesinin aterosklerotik hastalık riskini azaltmada potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Konu hakkında çalışmalar yapılmaya devam etmektedir, bu veriler ışığında daha farklı ve geniş çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akım Aracılı Dilatasyon, Koroner Akım Rezervi, Ateroskleroz, Karotis İntima Media Kalınlığı, Nabız Dalga Hızı, Koroner Arter Hastalığı, Lipoprotein (a)



ABSTRACT

THE EFFECT OF ELEVATED LIPOPROTEIN A ON CORONARY FLOW RESERVE AND DEVELOPMENT OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

We sought to examine the impact of elevated levels of lipoprotein (Lp) (a) on the progression of subclinical atherosclerosis in individuals with elevated Lp (a) levels in comparison to those with normal levels. This investigation was conducted utilizing various techniques including coronary flow reserve, carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation, and pulse wave velocity (PWV).

Following the approval from the ethics committee, patients meeting the study criteria were enrolled from the cardiology outpatient clinics of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital. The assessment included the measurement of coronary flow reserve utilizing a Vivid S6 GE echocardiography device, as well as the measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation using the linear probe of a Logiq 5 ultrasound scanner (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, USA).

Twenty-five patients with elevated Lp (a) levels and 30 patients with normal Lp (a) levels were included in the study.

Coronary flow reserve (CFR), flow-mediated dilatation (FAD), and carotid intima-media thickness (CIMT) values, which are indicative of atherosclerosis in the microvascular and macrovascular domains, were compared across the different groups. Within the patient cohort exhibiting elevated levels of Lp (a), a decrease in CFR was observed in comparison to the control group, while no disparity was noted between the groups in terms of FAD and CIMT values. Furthermore, an inverse relationship was detected between the increase in Lp (a) levels and the decrease in CFR value, with a statistically significant negative correlation between the two. Lastly, in the high Lp (a) level group, there was an increase in the non-invasively measured vascular age change value, and a positive correlation was identified between these parameters.

Our study supports the presence of marked atherosclerotic changes in individuals with elevated Lp (a) levels and suggests that this is associated with decreased vasomotor function in coronary arteries. The results underscore the significance of Lp (a) levels in the development of atherosclerosis and propose that decreasing Lp (a) levels could serve as a promising avenue for mitigating the likelihood of atherosclerotic conditions. Ongoing research is being conducted on this topic, and based on these findings, additional extensive studies are warranted.

Keywords: Flow-Mediated Dilatation, Coronary Flow Reserve, Atherosclerosis, Carotid Intima-Media Thickness, Pulse Wave Velocity, Coronary Artery Disease, Lipoprotein (a).



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) küresel ölçekte mortalitenin birincil etiyolojileri arasında yer almaktadır. KAH olan hastalar ikincil kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Hipertansiyon (HT) (1), obezite (2), diabetes mellitus (DM)(3), hiperkolesterolemi (HLD) (4) ve kronik böbrek hastalığı (KBH)(5) gibi KAH ile ilişkili çeşitli risk faktörleri vardır. Bununla birlikte, mevcut geleneksel risk faktörleri ve prognostik risk modelleri KAH'ın prognozunu tahmin etmekte hala yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, KAH hastalarında daha etkili koruma için geleneksel risk faktörlerinden farklı öngörücü biyobelirteçlerin tanımlanması çok önemlidir. Fiziopatolojisinde temel mekanizmalardan biri olan aterosklerotik sürecin geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra lipoprotein (a) (Lp (a)) gibi düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve büyük bir glikoprotein olan apolipoprotein (a)'dan oluşan kolesterol esterinden zengin partiküllerinde KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6–10).

Lp (a) proinflamatuvar reaksiyonda önemli bir görev almaktadır, dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF) aktivasyonunu inhibe ederek damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve bu hücrelerin endotel hücrelerine göçünü artırarak aterosklerozun gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur(11,12).Aterosklerozda önemli bir rolü olan LDL ile karşılaştırıldığında, Lp (a) damar duvarına ve endotel hücre yüzeyindeki proteoglikanlara ve fibronektine daha büyük bir afiniteye sahiptir (13).

Çeşitli çalışmalar Lp (a)'nın makrofajlar tarafından alınarak köpük hücreleri ürettiğini ve böylece aterosklerotik lezyonların gelişimini desteklediğini göstermiştir (13). Bazı araştırmalar sonucunda Lp (a)'nın vasküler kalsifikasyonda da rol oynadığı gösterilmiştir (14). Ayrıca, KAH olan ve olmayan hastalarda pıhtılaşmada rol oynayan plazma fibrinojen düzeylerinin Lp (a) ile korele olduğu da gösterilmiştir (15). KAH ve aterosklerozun varlığının subklinik aşamada belirlenmesini sağlamak için birçok noninvaziv görüntüleme yöntemi mevcuttur. Bunlardan bazıları koroner akım rezervi (KAR), karotis intima media kalınlığı (KİMK), akım aracılı dilatasyon (AAD) ve nabız dalga hızı (NDH) ölçtük.

KAR, Hem epikardiyal koroner arterleri değerlendirmek hem de koroner mikrovasküler dolaşımın bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Hiperemi sırasındaki koroner kan akımının, istirahat esnasındaki kan akımına oranıdır. Epikardiyal koroner arterinde ciddi darlığı olmayan olgularda mikrovasküler disfonksiyonu göstermektedir. Geçmişte Yapılan çalışmalar ışığında görüldüğü üzere KAR, miyokardın metabolik gereksinimindeki artışa cevaben koroner dolaşımın dilate olabilme miktarını gösterir ve KAR'daki düşüklük koroner endotelial disfonksiyonu göstermektedir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon; intramural ve küçük koroner damarlardaki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin koroner kan akımı otoregulasyonu etkilemesi neticesinde KAR'ın bozulması olarak açıklanabilir(16).

KİMK ölçümü ; kardiyovasküler olayların tahmini için öngördürücü, birtakım aterosklerotik risk faktörlerini değerlendirmek için ulaşımı kolay, noninvaziv ve maliyeti düşük bir ölçümdür. Yapılan çalışmalarda bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile arasında ilişkisi olduğu görülmüştür(17).

AAD, endotel fonksiyonunu görmek amacıyla tercih edilen, fiziksel uyaranlara karşı periferik arterlerin vazodilatasyon yanıtını görmeyi sağlayan, ateroskleroz gelişimi sürecinde erken aterosklerotik değişikliklerin ultrasonografik bulgusudur. Endotelial yapıdaki fonksiyon yetersizliği, aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde görülmeye başlayan bir özelliğidir. Endotel, bazal şartlar altında damarın dilatasyon halini sürdürmeye çalışır.

Bunun yansıra endotelin, shear stres gibi farklı etkenlere yanıt oluşturma kabiliyeti mevcuttur. Damarlar, shear stresine yanıt vererek dilate olurlar ve bu AAD olarak tanımlanır. AAD, endotelial fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kullanılır ve aynı zamanda endotelin nitrik oksit üretebilme yeteneğini göstermektedir. Fiziksel etkenlere brakial arterin dilatasyon cevabı, erken aterosklerotik değişimlerin gösterilmesinde başarılı bir yöntemdir(18).

Kardiyovasküler hastalıkları öngörmede kullanılan bir diğer yöntem NDH ve kardiyovasküler olayların tahmininde yararlı olduğuna dair veriler bulunmaktadır (19). Vasküler değişikliklerin asemptomatik aşamada tanınmasına yardımcı olmaktadır. Damar sertliği ve genişleyebilirliği ile ilgili fikir veren güvenilir bir yöntem olan NDH, invaziv ve non invaziv yollarla ölçülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada dislipidemili hastalarda aort sertliği araştırılmış olup dislipideminin aort sertliğini arttırdığı görülmüştür (20). Ayrıca, aort sertliği ile çeşitli lipit parametreleri arasındaki bağlantıyı inceleyen bir çalışmada aort sertliği ve lipit oranları ile anlamlı bir ilişki görülmüştür (21).

Lp (a) yüksekliği olan insanlarda mikrovasküler değişikliklerin varlığı, yoğunluğunun incelenmesi Lp (a)'nın kardiyak etkilerine dair uygun bilgiler sağlayabilir. Aterosklerozun erken bir aşamada saptanması, kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastaları belirleme olanağı sunabileceğinden önemlidir. Deneysel ve klinik çalışmalar, subklinik koroner aterosklerozun, koroner anjiyografide segmental stenoz belirginleşmeden önce epikardiyal koroner arterlerin anormal direnci ile sıklıkla ilişkili olduğunu, koroner mikrovasküler disfonksiyonun ateroskleroz ve KAH'ın erken belirtisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, Lp (a) yüksekliği olan kişilerde sistemik mikrovasküler akışı ve reaktiviteyi araştırmak için noninvaziv, basit ve tekrarlanabilir bir yöntem olan KAR'ı, aterosklerozun erken belirteçleri olan KİMK, AAD ve NDH'yi ölçmeyi planladık. Aradaki bu ilişkiyi inceleyerek advers kardiyovasküler olay ve ateroskleroz riskini n görmeyi amaçladık.



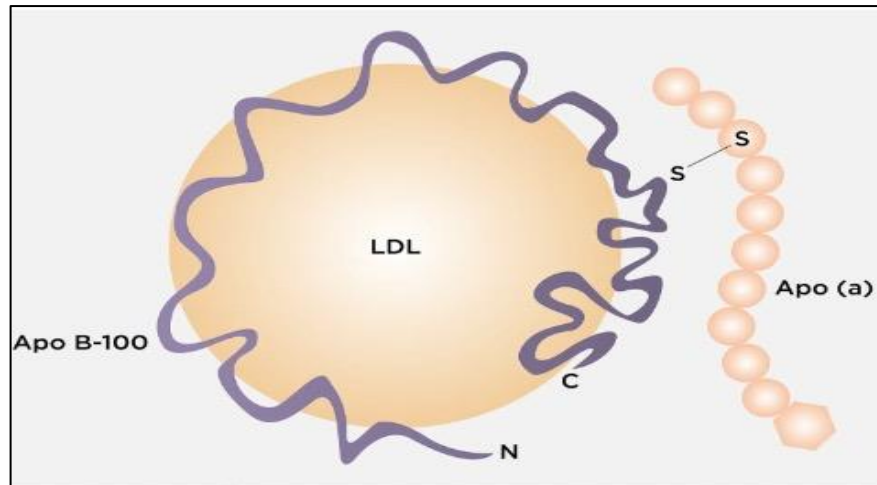
2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPOPROTEİN A

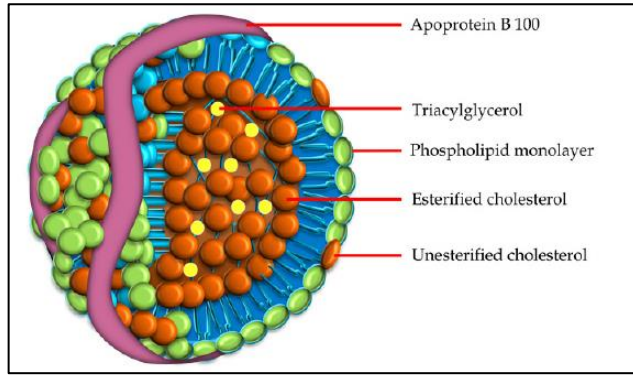
Lp (a)'nın geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda LDL'nin bir çeşidi olduğu görülmüş olup kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri de gözlemlendikten sonra, araştırmaların hedefi haline gelmiştir (22). Lp (a), LDL'nin büyük ve modifiye bir glikoprotein formudur. Lp (a) yapısındaki apolipoprotein (a) (Apo (a)) molekülü, Apo B molekülüne disülfid bağları yardımı ile bağlıdır(23).

Yapılan araştırmalarda Apo (a) glikoproteininin, plazminojen molekülü ile aminoasit sıralanma homolojisi olduğu ve Lp (a)'nın plazminojen gen süper ailesinin üyesi olduğu görülmüştür(24). Apo (a) plazminojen molekülüne yapısal olarak benzerliği sebebi ile plazminojen molekülünün bağlandığı bazı hücre ve moleküller ile yarışarak fibrinolizise engel olur. Plazmin oluşumu ve fibrinolizis, plazminojen aktivasyonu bozulduğu için engellenir(25).

Lp (a) yüksekliği farklı risk faktörleriyle birlikteliğinde risk faktörlerinin sayısına bağlı olarak kardiyovasküler olay sıklığı artmaktadır(26,27). Yapılan araştırmalar sonucunda Lp (a)'nın temizlenmesinin çöpçü reseptörler, plazminojen reseptörleri ve böbrek aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir(28).



Şekil 2.1. Lipoprotein (a) yapısı.



Şekil 2.2. LDL yapısı.

Apo (a)'nın yüksek plazma seviyeleri Apo (a) genindeki genetik varyasyonlar yardımıyla şekillenir. Apo (a)'nın en önemli belirleyici yapısı kringle isimli yapılardır(29). Apo (a) molekülü 10 farklı plazminojen kringle 4 tipi bulundurur ve bunlar 1 ile 10 arası numaralandırılırlar. Kringle tip 1 ve tip 3-10 bütün kişilerde bir kopya biçimindedir, kringle tip 2'ye bakılınca 3 ten başlayarak bazen 40'tan fazla kopyaya sahiptir ve bu tekrarların bireyden bireye farklılıkları Lp (a)'nın 200 kilo daltonun altından 800 kilo daltonun üzerine çıkabilen heterojenliğine sebep olur(29).

Aterosklerozda rolü bulunan Lp (a), ateroskleroza çeşitli yollar ile katkıda bulunur; endotel hücrelerinde vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırır, ayrıca damarlarda periferik kan mononükleer hücrelerinin birikimini artırarak oksitlenmiş fosfolipitler aracılığıyla pro-inflamatuar olarak görev yapar(30). Okside fosfolipitler, IL-8 üzerinden monosit kemoatraktan protein-1 artışına neden olur(31). Lp (a) proinflamatuar bir moleküldür ve bu özelliğiyle LDL'ye benzemektedir. Lipoprotein oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde önemli bir görev alır. Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL), vasküler inflamasyonun başlatılmasında ve gelişiminde önemli bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) üretimi gibi vasküler hücrelerde inflammatuar cevabı indükler(32).

Lp (a), dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF) aktivasyonunu inhibe eder ve beraberinde vasküler düz kas hücrelerinin artmasını sağlar ve bu hücrelerin endotelial hücrelere göçünü artırarak aterosklerotik lezyonların büyümesini sağlar(33). Ayrıca bazı araştırmalar sonucunda gösterilmiştir ki Lp (a), lipid oksidasyonuna yüksek derecede duyarlılık sergiler ve makrofajlarca yutularak ateroskleroz gelişimini hızlandırır(34).

Lp (a) plak yapısındaki köpük hücre oluşumunu ve plak gelişimini artırır(35,36). Geçmişte 107 bypass hastası üzerine yapılan bir çalışma neticesinde Lp (a)'nın damar duvarında kısmen lipoprotein benzeri parçacıklar halinde birikim yaptığı, bu sebeple

aterosklerotik plak oluşumuna ve koroner kalp hastalığı gelişimine katkı sağladığı görülmüştür(37).

Lp (a) düzeyinin büyük bir bölümü genetik düzenleme altındadır(38) Bununla birlikte, bazı metabolik bozulmalar, Lp (a)'nin plazma konsantrasyonunu değiştirme kapasitesine sahiptir. Renal patolojilerde, Lp (a) seviyeleri, hem diyabetli hem de diyabeti olmayan bireylerde proteinüri derecesine bağlı olarak bir artış gösterir(39). Lp (a)'nın plazma seviyeleri, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra bir yükseliş gösterir(40,41).

Lp (a) seviyeleri üzerinde beslenme ve çevresel faktörler sıklıkla belirleyici değildir(42). Plazmadaki Lp (a) seviyesi, bireyler yaşlandıkça küçük bir yükselme yaşar ve farklı ırk grupları arasında çeşitlilik sergiler. Örnek verilecek olursa siyahi bireylerde Lp (a) konsantrasyonu beyaz ırk kökenli kişilere kıyasla daha fazladır(43). Niasin (nikotinik asit) tedavisi ile Lp (a) düzeyinde düşüş sağlanabilmektedir(44). Aynı zamanda niasin tedavisi sonrası LDL seviyelerinde düşüş izlenmiştir. Bu etkinin LDL ve Lp (a)'nın yapısında ortak bulunan apo (B) molekülünün sentez inhibisyonuna bağlı olarak geliştiği düşündürmüştür(44). Mipomersen tedavisi, LDL sentezini Lp (a) ile birlikte etkili bir şekilde kısıtlarken, aynı anda serbest apo (a) dolaşımdaki seviyesini yükseltir. Mipomersen uygulanması üzerine Lp (a)'de %25'e kadar belirgin bir azalma gözlenmiştir(45).

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1. Ateroskleroz tanımı

Ateroskleroz, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, monosit-makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresinin ve fibroblast benzeri hücrelerin katılımını kapsayan kronik bir enflamatuvar mekanizmayı temsil eder. Zamanla, arter duvarındaki yağlı çizgilerin varlığı, ateroma ve belirgin plak oluşumuna yol açan bir dönüşüme uğrar(46). Koroner, karotis, serebral, renal, aort ve alt ekstremitte arterleri ile birlikte, ateroskleroz tarafından tutulan arterlerdir. Damarların lümeninin daralması ve müteakip olumsuz olaylar (miyokard enfarktüsü, kararsız anjina, akut inme, ani kardiyak ölüm) aterosklerotik plakların yırtılmasının bir sonucu olarak meydana gelen kan pıhtıları nedeniyle oluşabilir(47).

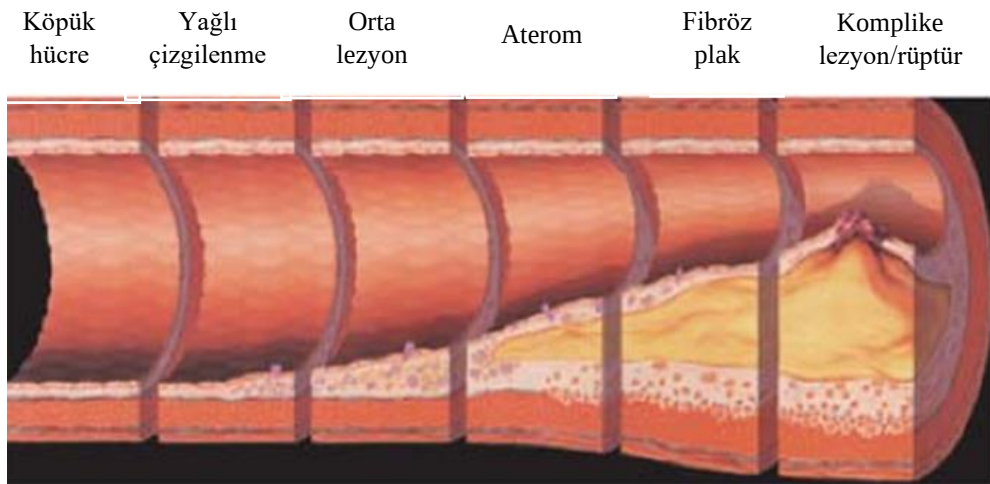
2.2.2. Ateroskleroz patofizyolojisi

Ateroskleroz patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu önemli bir yer alır. Vazodilatasyona meyilli olan endotelin mimarisi, oksidatif stres, mekanik etkiler gibi faktörler nedeniyle fonksiyonel yeteneklerinde bozulma yaşar(48).Endotel, nitrik oksit (NO)

kullanımı üzerinden çok sayıda antikoagülan ve anti-enflamatuar etki sunar. NO salınımındaki aksama sonucu endotelial vazodilatör disfonksiyon aterosklerozun ön safhasını oluşturmaktadır.

Tipik olarak, yüksek düzeyde kolesterol ve doymuş yağ içererek ateroskleroz gelişimini destekleyen bir diyet bağlamında, küçük lipoprotein parçacıkları arter duvarının en iç tabakasında birikir. Bu lipid parçacıkları, arteriyel intimada bulunan proteoglikan moleküllerine bağlanma eğilimindedir. Lipoproteinlerin intima içindeki proteoglikana bağlanması, sonrasında kalış sürelerinin uzamasına ve tutulmalarına neden olur ve aynı zamanda erken ateroskleroz gelişiminde rol oynadığına inanılan oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara duyarlılığın arttığına inanılmaktadır. LDL'nin yüksek olduğu durumlarda ekstrasellüler bir LDL birikimi söz konusu olur. İntimal LDL serbest oksijen radikallerinin aktivitesiyle oksidasyona uğrar. Oksidasyon sürecinin bir sonucu olarak, proinflamatuar lipidler üretilir ve oluşan bu moleküller daha sonra endotelde VCAM-1'in ekspresyonunu indükler. Monositler ve T-lenfositler için VCAM-1 bir reseptördür(49). Sonuç olarak, lipidlerin biriktiği bölgelerde monositlerin ve T lenfositler endotel yüzeyine yapışır. Monositler makrofajlara dönüşür ve bu da oksitlenmiş lipoproteinleri alarak lipid dolu köpük hücreleri haline gelmesine neden olur.

Zamanla köpük hücreleri sağlam endotel içinde birikmeye devam eder ve genellikle yağlı çizgilenme olarak adlandırılan lezyonun oluşumuna yol açar. Fibröz plak oluşumu, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların bu anatomik yapıda çoğalması ve göçünden kaynaklanır. Endotelin daha sonra hasar görmesi, plak üzerine trombüsün birikmesiyle birleştiğinde, damar lümeninin kısmen veya tamamen tıkanmasına yol açar.



Endotelial disfonksiyon

Şekil 2.3. Ateroskleroz evreleri.

2.3. KORONER AKIM REZERVİ

Normal fizyolojik koşullar altında, endotelyal disfonksiyon ve koroner arter stenozu yokluğunda koroner arterler miyokardın oksijen ihtiyacını karşılamak için kan akımını dört ile altı kat arasında arttırabilir. Artan oksijen talebi varlığında, vasküler direncin azalması ve arteriyollerin genişlemesi sayesinde koroner dolaşım artar. Miyokardın koroner arterleri genişletme ve oksijen talebi arttığında kan akışını artırma kapasitesi KAR olarak adlandırılır. KAR'ın hesaplanması, hiperemi sırasında koroner kan akışının miktarı ile dinlenme durumunda koroner kan akışının miktarı arasındaki oranın belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Normal aralıkta kabul etmek için KAR'ın 2 değerinin üzerinde olması gerekir(50).

Hiperemi oluşumu yoluyla koroner akımı artırmak için sıklıkla kullanılan farmakolojik ilaçlar adenosin ve dipiridamoldür. Bu ilaçlar arasında adenosin, dipiridamole kıyasla daha hızlı etki eder ve daha kısa bir yarı ömre sahiptir(51).

- **Adenosin:** Koroner vasküler yatakta, vazodilatasyona sebep olur ve koroner kan akımını arttırır. Adenosin uygulanması baş ağrısı, bulantı ve göğüs ağrısı dahil yan etkilere yol açabilir. A1 reseptörlerine etki ederek, bir AV bloğu başlatılabilir ve A3 reseptörü ile etkileşim yoluyla bronkokonstriksiyon indüklenebilir. Bronkokonstriksiyon durumunda, Aminofilin potansiyel bir tedavi olarak uygulanabilir(52).

- **Dipiridamol:** Adenosin molekülünün hücreye tekrar geri alınmasını engeller. Bu yüzden adenosin ile benzer etki gösterir ve daha uzun ömürlüdür. Yan etki olarak bulantı,yüzde kızarma, göğüs ağrısı görülebilir. Nefes darlığı olması durumunda aminofilin uygulanabilir(52)

KAR, transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ve PET-BT dahil olmak üzere hem invaziv hem de invaziv olmayan yollarla değerlendirilebilir. Bu yöntemler arasında TTE, maliyet etkinliği, erişilebilirlik kolaylığı ve tanısal değerlendirme olarak invaziv olmayan yapısı nedeniyle KAR ölçmek için en sık kullanılan teknik olarak yer almaktadır(53–55).

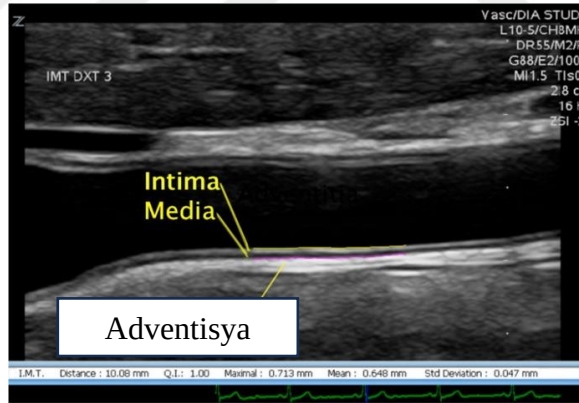
Hasta TTE kullanılarak KAR incelenirken sol lateral dekübit duruşunda konumlandırılır, ardından modifiye parasternal görüntüler kullanılarak LAD mid ve distal bölge akımları değerlendirilir. Modifiye parasternal görüntülerde LAD akımı bulununca önce dinlenme halinde Pulsed-Wave Doppler ile LAD akımı ölçülür ve bazal koroner akım saptanır. Hiperemiyi indüklemek için farmakolojik ilaçlar kullanılır. Hiperemi oluşturulup Pulsed-Wave Doppler ile zirve akım ölçülür. KAR hesaplanırken, hiperemi esnasındaki zirve koroner akım ile istirahat esnasındaki koroner akım oranlanır(54).

2014 yılında koroner arter hastalığı hakkında yapılan bir çalışmada, araştırmacılar tarafından yüksek riskli gruba ait toplam 290 hasta invaziv koroner anjiyografi yapılarak incelenmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda bu hastaların KAR'ın değerlendirmiştir. Sonuç olarak, ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda KAR'ın azaldığını göstermiştir. Normal bir KAR'ın ciddi obstrüktif koroner arter hastalığının varlığını etkili bir şekilde dışladığı ve böylece yüksek bir negatif prediktif değeri olduğu sonucuna varılabilir(56).

Ayrıca, KAR klinik uygulamada sıklıkla kullanılmasına rağmen, en önemli sorun anormal bir KAR değerinin azalmış koroner kan akım kaynağını açıklamakta yetersiz kalmasıdır. Koroner kan akışındaki azalma, mikrovasküler disfonksiyon, obstrüktif koroner arter hastalığı veya hem mikrovasküler disfonksiyon hem de obstrüktif koroner arter hastalığının beraber olması nedeniyle ortaya çıkabilir(57).

2.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Arterler üç farklı katmandan oluşur; bunlar en iç bölgede bulunan intima tabakası, konum olarak ortada konumlandırılmış media tabakası, dış katmanda bulunan adventisya tabakasıdır. B-modu ultrasonografik görüntüleme tekniği, hem intima hem de medya katmanlarını içeren KİMK ölçmek için kullanılır(58).



Şekil 2.4. Karotis arterin intima media ve adventisya tabakalarının ultrasonografik görüntüsü.

Özellikle, karotis arterlerdeki plaklar, bulbus ve internal karotis arter segmentlerinde daha sık oluşma eğilimindedir. Optimal bir ölçüm için, ana karotis arterin hem ön hem de arka duvarlarının lümen-intima, media ve adventisya sınırlarını açıkça görüntülemek önemlidir. Ölçüm yapılırken iki ana karotis arterden hesaplanan intima media kalınlığı ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır(59).

Aterosklerozdan sıklıkla etkilenen vasküler yapılardan bazıları koroner arterler ve karotis arterlerdir. Ayrıca, koroner arter hastalığı ve karotis arter hastalığı arasında yakın bir ilişki vardır ve erken evre ateroskleroz belirteçlerinden biri olarak KİMK kullanılabilir(60).

Ateroskleroz için bilinen bazı risk faktörleri KİMK ile de bağlantılıdır. Risk faktörlerinden bazıları yaş, hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara içme alışkanlığını içerir. Ayrıca homosistein, oksitlenmiş HDL ve Lp (a) gibi diğer faktörler de KİMK ile ilişkilidir(61).

KİMK ölçümünden elde edilen bilgiler, vasküler yatağın diğer bölümlerinin durumu hakkında da değerli bilgiler sunabilir. Görüntülenen karotis arterlerin koroner arter hastalığı hakkında dolaylı olarak bilgi sağlayıp sağlayamayacağını araştırmak için Rotterdam kalsifikasyon çalışması yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada hastaların koroner kalsiyum skoru ile karotis intima media kalınlığı ölçümü arasında olan bağlantı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda karotis intima media kalınlığındaki artışın koroner kalsiyum skorundaki artış ile ilişkili olduğu görülmüştür(62).

2.5. NABIZ DALGA HIZI

Arteriyel vuru, kalp kontraksiyonları sonucunda kanın periferik arter duvarları boyunca oluşturduğu dalgalanma şeklinde ifade edilebilir. Sol ventrikülde bulunan kan, aort kapaktan geçerek ve arterial sistemin basıncı, çapı ve akış özellikleri ile etkileşime girerek periferik akar. Sol ventrikülde oluşan kasılma ardından kanın assendan aortaya pompalanması sonucunda vücuttaki arter çeperlerinde basınç dalgası meydana gelir. Oluşan bu basınç dalgasının özellikleri, arterlerin kalple arasındaki mesafeye ve yapısına bağlıdır. Vücudun çeşitli kısımlarında bulunan arterlere başka yapı, hız ve genlikte ulaşır.. Girişimsel olmayan basınç ölçerler, arteriyel sistem içindeki birden fazla yerden kayıt yapılmasına izin verdikleri için önemli avantajlar sunar(63)(64).

Sol ventrikül kasılması sonucunda, sol ventriküldeki kanın assendan aortaya atılması, aortta dilatasyon oluşturur ve arterial sisteme belli miktarlarda hızlarda yayılan bir nabız dalgası meydana getirir. Oluşan bu dalganın hızı nabız dalga hızıdır ve arterial sertliğin bir parametresi olarak hizmet eder. Hızın miktarının fazlalığıyla orantılı olarak arteriyel sertlik o ölçüde yüksek ve arteriyel gerilebilme yeteneği o ölçüde azdır. Gerilebilirlik belirli bir çapta oluşan basınç değişikliğine cevaben meydana gelen rölatif çap/hacim olarak, uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak ifade edilebilir. Elastisite kavramı genişleyebilirliğin kantitatif ölçümüdür. Sertlik kavramı ise özgün bir kavram olmasa da adaptasyon ve genişleyebilirlik kavramlarına anlamca zıttır(64).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2023/0464). Çalışma Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışma 10.08.2023 ve 31.11.2023 tarihleri arasında prospektif vaka kontrollü olacak şekilde tasarlandı. Hastalar kardiyoloji polikliniğe başvuran kişilerden seçildi. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerleri incelendikten sonra hastaların çalışmaya uygunluğu değerlendirildi. Çalışmaya 25 tane Lp (a) yüksekliği olan hasta ile 30 tane Lp (a) düzeyi normal olan hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubundan yazılı ve sözlü onam alındı.

- Dahil edilme kriterleri
 - Lp (a) yüksekliği olması
 - >18 yaş
 - <65 yaş
 - VKİ<30 kg/m² olmak
 - Kronik hastalık öyküsü olmayan
 - Herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayene ve tetkiklerinde patoloji saptanmayan
- Dışlama kriterleri
 - Bilinen koroner arter hastalığı
 - Sekonder Hipertansiyon
 - Periferik arter hastalığı
 - Kalp kapak hastalığı
 - Kalp yetmezliği

- Kardiyak aritmi
- Ek sistemik inflamatuvar hastalığı (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz, tuberkulozis, vb.)
- Kanser hastaları
- Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan
- Çalışmayı kavrayıp onaylayacak bilinç düzeyi veya cezai ehliyeti olmayan
- Gebelik varlığı
- Astım bronşiyale ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Antidiyabetik ilaç kullananlar- Antihipertansif ilaç kullananlar
- Hipotansiyon
- 2. veya 3. Derece kalp bloğu

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Kriterlere uygun 25 tane Lp (a) düzeyi yüksek olan hasta ve 30 tane Lp (a) düzeyi normal olan hastalardan 2 grup oluşturuldu. Hastaların detaylı anamnezleri, fizik muayene bulguları sosyo-demografik verileri, ek hastalıkları, ilaç kullanım hikayeleri, sigara kullanım miktarı ve yılı, alkol gibi alışkanlıkları, egzersiz alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları kaydedildi. Hastane ve e-nabız sistemi üzerinden ürik asit, CRP, lipid paneli, AST, ALT, üre, kreatinin, hemogram değerleri kaydedildi. Hastalara TTE ile görüntüleme yapılarak aynı anda KAR, NDH, AAD ve KİMK ölçümleri yapıldı ve kaydedildi.

3.3.1. Transtorasik ekokardiyografi

Çalışmaya alınan bütün hastaların kardiyak fonksiyonları Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı kullanılarak 7.5 MHz'lık transdüser yardımıyla lateral dekübitis pozisyonunda ölçüldü, parasternal uzun aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntüde aort kapak seviyesinde M-Mod kursorü yerleştirilerek, sistolik fazda, sol atriyal (LA) çap ölçümü yapıldı. Aynı görüntü penceresinde (parasternal uzun aks) M-Mod kursorü mitral kapak uçları seviyesine hizalanarak, sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, intraventriküler septum diyastolik çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESÇ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDÇ) ölçüldü. Apikal dört boşluk penceresinden, Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi diyastolde mitral kapakçık uçları arasında yerleştirilerek PW Doppler kaydı kaydedildi. Bu kayıttan; mitral erken hızlı doluş velositesi (E), mitral geç doluş velositesi (A), deselerasyon zamanı (DT) ölçümü yapıldı. E/A oranı hesaplandı. Apikal dört boşluk penceresinde PW Doppler örnek hacmi sol ventrikül çıkış yolu ve mitral kapak arasına konularak kayıt alındı. Bu kayıttan alınan bilgilerle izovolümetrik relaksasyon (IVRT),

ejeksiyon zamanı (ET), izovolümetrik kontraksiyon zamanı (VCT) ölçüldü. Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme kullanılarak PW Doppler kursorü mitral annulus hizasına konularak bölgesel akım hızları kayıt edildi. Bu kayıttan erken diyastolik annulus hızı (E'), geç diyastolik annulus hızı (A'), sistolik annulus hızı (S'), annulus ejeksiyon zamanı (ET'), annulus izovolümetrik kontraksiyon (IVCT'), annulus izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT') hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülemeye Doku Doppler görüntüleme ile PW Doppler kursorü interventriküler septuma yerleştirilerek septum hızları kaydedildi. Bu kayıttan erken diyastolik septum hızı (sE'), geç diyastolik septum hızı (sA'), sistolik septum hızı (sS'), septum ejeksiyon izovolumetrik kontraksiyon zamanı (sIVCT'), septum izovolümetrik relaksasyon zamanı (sIVRT') ölçüldü.

Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme ile PW Doppler kursorü triküspit lateral annulusa hizalanarak hız kayıtları kaydedildi. Bu kayıttan erken diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aE'), gec diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aA'), sistolik triküspit annulus hızı (tr-aS'), triküspit annulus ejeksiyon zamanı (tr-aET'), triküspit annulus izovolümetrik kontraksiyon zamanı (tr-alVCT'), triküspit annulus izovolumetrik relaksasyon zamanı (tr-alVRT') ölçüldü. Parasternal kısa aks penceresinde Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi sistolde pulmoner kapak annulus hizasına yerleştirilerek hız kaydı alındı. Bu kayıttan alınan bilgilerle pulmoner ejeksiyon zamanı (pET), pulmoner akselerasyon zamanı (pAct) hesaplandı.

3.3.2. Akım aracılı dilatasyon

AAD değerlendirilmesi, dominant koldaki brakiyal arterin ultrasonografik ölçümü kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımcılara, prosedürün başlamasından yaklaşık otuz dakika önce yorucu fiziksel aktivite yapmaktan kaçınmaları talimatı verildi. Hastalara ayrıca nikotin ve endotelin işlevini etkileme potansiyeline sahip diğer maddeleri içeren yiyecekleri tüketmekten kaçınmaları talimatı verildi. Ayrıca hastalar sırtüstü duruşta konumlandırıldı. Brakiyal arter longitudinal düzleme gelecek şekilde, antekübital fossada palpe edildi. Ölçümler Vivid S6 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı kullanılarak, 12,5 MHz lineer prop yardımı ile yapıldı. Brakiyal arter, seyri takip edilerek en iyi görüntünün elde edildiği yerde longitudinal olarak görüntülendi. Ardından iki boyutlu görüntüleme için lümen ve damar çeperi arasında anterior ve posterior intimal yüzeylerinin eksiksiz değerlendirebildiği bir bölge seçildi. Ardından brakiyal arterin çapı, kalbin diyastolik fazının sonunda EKG monitörizasyonu yardımı ile üç kez ölçüldü. Daha sonra brakiyal arterin bazal çapını belirlemek için bu üç ölçümün ortalaması alındı. Bazal değerler kaydedilmesinin ardından manşon basıncı 200 mmHg'ye çıkarıldı veya hastanın sistolik kan

basıncı 50 mmHg'nin üzerine çıkarıldı. Daha sonra, manşon 5 dakikalık bir süre boyunca bu duruşta kaldı ve böylece iskemiye sebebiyet verildi. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra, brakiyal arterin görüntüleri kaydedildi. Yapılan üç farklı ölçümün ortalaması alınarak akım sonrası brakiyal arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap =EBVC) şeklinde kaydedildi. AAD bazal damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak tanımlandı ve $AAD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.3.3. Koroner akım rezervi

Araştırmaya alınan tüm hastaların KAR Vivid S6 GE ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lık transdüser kullanılarak lateral dekübitis durumunda ölçüldü. Transtorasik olarak KAR ölçümünde hiperemi oluşturmak için adenozin kullanıldı. Modifiye iki boşluk görüntüleri kullanılarak interventriküler septumda, sol anterior inen arter mid-distal bölümü görüntülendi. Bazal ve adenozin 140 mg/kg/dk miktarında 4 dakika intravenöz olarak verildikten sonraki koroner akım hızları kaydedildi. Her kayıttaki en büyük 3 ölçümün ortalaması alındı. KAR maksimum vazodilatasyon sırasında diyastolik akım hızının bazal diyastolik akım hızına oranı elde edildi. İkiye eşit veya daha büyük ölçümler normal olarak sınıflandırıldı.

3.3.4. Karotis intima media kalınlığı

KİMK hesaplanması öncesi, bireyler, sırtüstü pozisyona getirildi ve oda sıcaklığında 15 dk istirahat ettirildikten sonra KİMK ölçümü yapıldı. KİMK, Vivid S6 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazına bağlı 12.5 mHz doğrusal prop kullanılarak ölçüldü. Sağ ve sol KİMK değerleri ölçülmesinin ardından her katılımcı için ortalama KİMK değeri hesaplandı. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal kısım içinde 1 cm'lik bir segment tanımlanarak ölçümler bu belirtilen alandan yapıldı.

3.3.5. Nabız dalga hızı ölçümü

Arter sertliğinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen NDH, otomatik bir arteriyografi cihazı (TensioMed Ltd, Budapeşte, Macaristan) kullanılarak ölçüldü. Bütün bireylerde ölçümler, katılımcılar supin pozisyona alınarak ve sessiz bir odada 5 dakika istirahat ettirildikten sonra yapılmıştır. Katılımcıların klinik özelliklerine ve bu çalışma hakkında bilgisi olmayan tek bir yetkin araştırmacı ölçümleri inceledi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Örneklem sayısı G-power program kullanılarak, etki büyüklüğü, tip 1 hata ve çalışmanın gücüne göre belirlenecek. Tip hata %5, Çalışmanın gücü %80, etki büyüklüğü literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalardan belirlendi. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (min-max) yüzdelik dilim olarak ifade edilirken kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Bağımlı olmayan sayısal verilerin karşılaştırılması verilerin dağılımına göre Student t-testi ve/veya Mann Whitney U testi ile yapıldı. Benzer şekilde parametreler arasındaki ilişki, verilerin normalliğine göre Pearson veya Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü olacak şekilde p değerinin <0.05 saptanması kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 tane hasta Lp (a) düzeylerinin seviyesine göre normal ve yüksek olarak 2 gruba ayrıldı. Bu hastalardan 25 tanesinde Lp (a) düzeyi referans aralığına göre yüksek ölçülmüşken 30 tanesinde Lp (a) düzeyi referans aralığına göre normal ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmektedir. Lp (a) düzeyi yüksek olan hastaların yaş ortalaması 52.3 ± 11.2 iken normal olan hastaların yaş ortalaması 50.5 ± 8.7 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ($p=0.508$). Lp (a) düzeyi yüksek olan 25 hastanın 17’si erkek (%68) iken, normal olan 30 hastanın 19’u erkek (%63) idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) sıklığı açısından istatistiksel olarak fark yok idi. Subklinik ateroskleroz göstergelerinden olan KİMK ve AAD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yok idi. Benzer şekilde başvuru esnasında kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, NDH ve damar yaşı değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken damar yaşındaki değişim düzeyleri Lp (a) düzeyi yüksek olan grupta sırasıyla daha fazla idi ($5 (0-9)/ 2.5 ((-1)-8)$; $p=0.003$). Her iki grupta açlık kan şekeri düzeyleri benzer idi. Hastaların lipid profili incelendiğinde total kolesterol, LDL, HDL, non-HDL ve trigliserit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Biyokimyasal tetkiklerde gruplar arasında sırasıyla ürik asit, üre, GFR, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, CRP, WBC, hemoglobin ve trombosit değerleri istatistiksel olarak benzer idi.

Table 4.1. Demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Lipoprotein (a) yüksek (n=25)	Lipoprotein (a) normal (n=30)	p
Yaş (yıl)	52.3 ± 11.2	50.5 ± 8.7	0.508
Erkek (n,%)	17 (68)	19 (63)	0.717
VKİ (kg/m ²)	30.0 ± 4.2	28.4 ± 3.4	0.135
Sigara (n,%)	5 (17)	3 (12)	0.625
HT (n,%)	1 (4)	5 (16)	0.134
DM (n,%)	1 (3)	1 (4)	0.895
KİMK (mm)	6.3 ± 1.4	6.4 ± 2.5	0.931
Kalp Hızı (atım/dk)	77.2 ± 10.9	78.1 ± 12.8	0.804
SKB (mmHg)	130.4 ± 23.0	125.6 ± 16.5	0.373

Table 4.1 (devam). Demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Lipoprotein (a) yüksek (n=25)	Lipoprotein (a) normal (n=30)	p
DKB (mmHg)	76.7±11.7	81.0±11.1	0.177
AAD	0.15±0.6	0.13±0.4	0.123
NDH (m/s)	8.1±1.6	7.2±1.2	0.055
Damar Yaşı (yıl)	55.3±13.5	50.2±10.5	0.185
Damar yaşı-biyolojik yaş farkı (yıl)	5 (0-9)	2.5 ((-1)-8)	0.003
Lp (a) (mg/dL), NR<30	83 (33-234)	13 (5-29)	<0.001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	79.4±9.6	85.9±15.9	0.268
Total kolesterol (mg/dL)	203.0±41.0	194.2±40.3	0.448
LDL (mg/dL)	122.7±37.5	113.8±34.1	0.381
HDL (mg/dL)	51.4±13.7	47.8±9.8	0.277
Non-HDL (mg/dL)	148.0±36.9	142.7±37.8	0.650
Trigliserit (mg/dL)	145.8±54.0	156.6±62.8	0.511
Ürikasit (mg/dL)	4.9±1.3	5.4±1.4	0.271
Üre (mg/dL)	29.8±10.3	33.0±14.8	0.393
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	93.7±10.9	99.4±13.7	0.499
Kreatinin (mg/dL)	0.80±0.20	0.80±0.10	0.393
AST (U)	22.4±7.9	25.6±6.9	0.205
ALT (U)	18.8±8.5	21.5±6.0	0.283
Sodyum (mmol/L)	139.3±2.8	139.1±2.7	0.883
Potasyum (mmol/L)	4.5±0.4	4.5±0.3	0.758
CRP (mg/L)	5.1 (1.1-10.0)	3.3 (.5-9.6)	0.477
WBC (10 ³ /µl)	7.3±1.4	7.8±2.1	0.359
Hgb (g/dl)	13.7±1.6	14.3±1.4	0.149
Trombosit (10 ³ /µl)	281.8±62.9	261.3±50.1	0.234

Kısaltmalar: VKİ; Vücut kitle indeksi, HT; Hipertansiyon, DM; Diyabetes mellitus, KİMK; Karotis intima media kalınlığı, SKB; Sistolik kan basıncı, DKB; Diastolik kan basıncı, AAD; Akım aracılı dilatasyon, NDH; Nabız dalga hızı, Lp; Lipoprotein, LDL; Low dansite lipoprotein, HDL; High dansite lipoprotein, GFR; Glomerüler filtrasyon rate, AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein, WBC; White Blood Cell, Hgb; Hemoglobin.

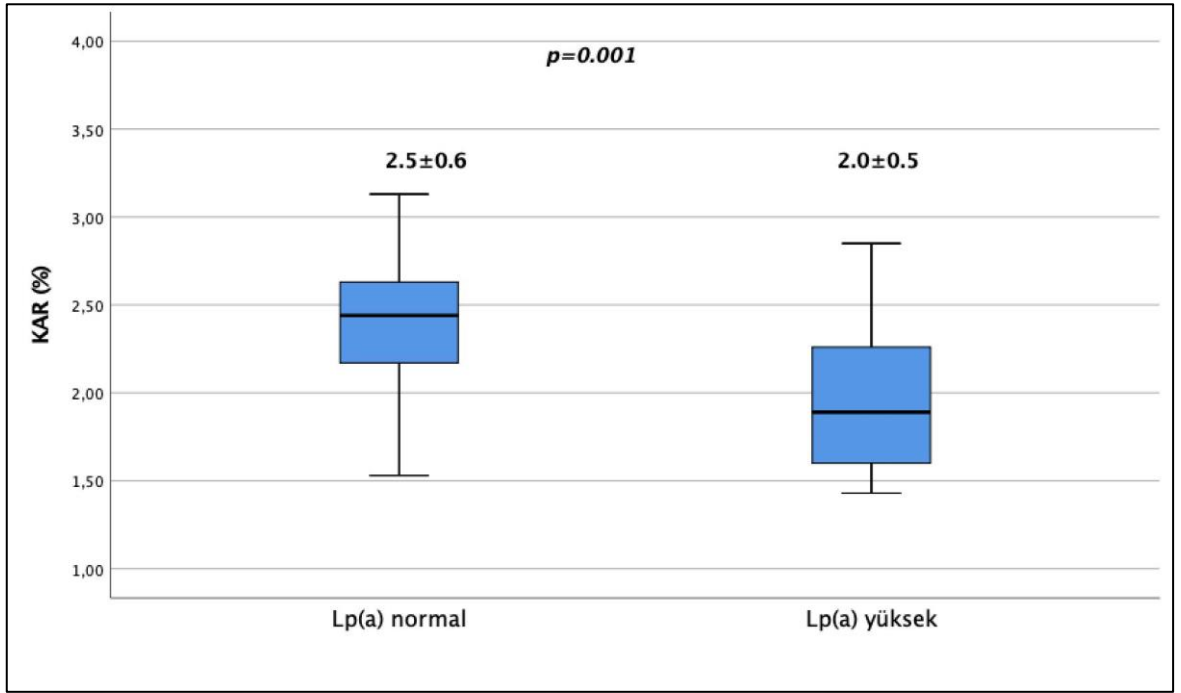
İki gruba ayrılmış olan hastalar konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri açısından Tablo 4.2’de karşılaştırıldı. Yapılan konvansiyonel ekokardiyografik incelemede Lp (a) düzeyi yüksek olan ve normal olan hasta grupları arasında EF, diastolik çap, sistolik çap, septal duvar kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, EYDK ve sol atrium çapı değerleri açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p>0.05$). Diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi veren mitral E, mitral A dalgası, mitral İVKT, mitral İVRT, mitral EZ, mitral DZ düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Diyastolik fonksiyonlar hakkında doku düzeyinde değerlendirme yapıldığında hem septal hem de lateral E, A, S, İVKT, İVRT ve EZ düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p>0.05$). Ayrıca TAPSE değerleri her iki grupta benzer idi ($p>0.05$).

Table 4.2. Grupların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Lipoprotein (a) yüksek (n=25)	Lipoprotein (a) normal (n=30)	p
EF (%)	62.8±3.6	62.8±3.0	0.977
Diastolik çap (mm)	46.0±4.1	46.5±4.2	0.621
Sistolik çap (mm)	28.5±4.0	28.5±2.8	0.983
Septal duvar kalınlığı (mm)	9.4±1.5	9.9±1.0	0.136
Posterior duvar kalınlığı (mm)	8.8±1.3	8.6±1.1	0.691
EYDK (mm)	3.4±1.0	4.0±1.5	0.147
Sol atrium çapı (mm)	34.2±3.0	35.0±4.5	0.460
Mitral E (cm/sn)	69.4±14.4	76.4±17.2	0.114
Mitral A (cm/sn)	73.4±13.6	79.6±18.8	0.177
Mitral İVKT (ms)	67.1±8.5	69.8±11.3	0.332
Mitral İVRT (ms)	97.8±25.7	88.6±16.3	0.114
Mitral EZ (ms)	269.4±34.3	282.2±55.2	0.320
Mitral DZ (ms)	146.3±28.2	160.9±53.3	0.101
Septal E' (cm/s)	9.2±2.3	9.9±2.8	0.303
Septal A' (cm/s)	10.1±2.1	10.9±2.8	0.335
Septal S (cm/s)	7.8±1.7	8.3±2.0	0.341
Septal-IVKT (ms)	68.6±6.5	64.9±9.0	0.128
Septal-IVRT (ms)	84.8±8.6	79.6±9.8	0.154
TDI-EZ (ms)	273.8±20.3	257.7±60.3	0.197
Lateral E' (cm/s)	10.2±2.3	11.0±2.8	0.219
Lateral A' (cm/s)	10.1±2.1	11.9±2.8	0.081
Lateral S (cm/s)	9.8±1.7	9.3±2.0	0.645
Lateral -IVKT (ms)	69.2±10.1	68.1±10.3	0.640
Lateral -IVRT (ms)	79.1±12.0	76.5±10.6	0.445
Lateral- EZ (ms)	275.8±29.7	274.2±27.3	0.848
TAPSE (mm)	23.0±3.0	22.7±4.3	0.780
KAR	2.0±0.5	2.5±0.6	0.001
Basal KH (atım/dk)	74.5±12.1	76.2±11.2	0.606
Post-drug KH (atım/dk)	99.6±11.1	101.5±14.6	0.604

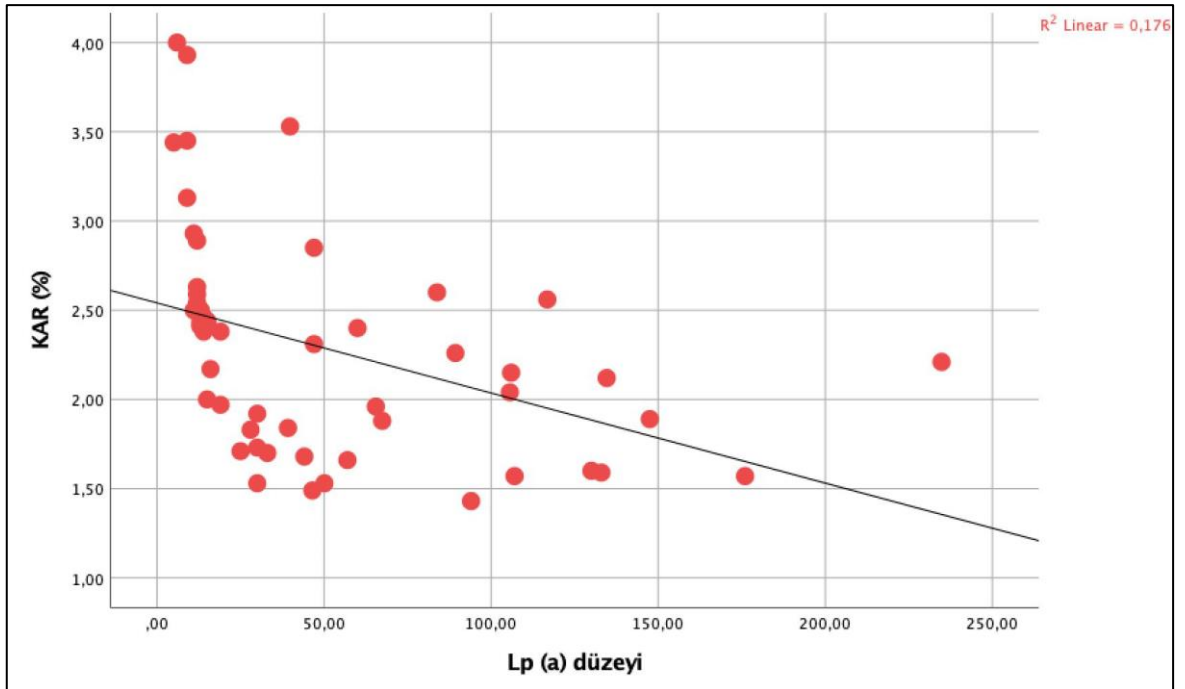
Kısaltmalar: EF; Ejeksiyon fraksiyonu, **EYDK**; Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, **IVKT**; İzovolumik kasılma süresi, **IVRT**; İzovolumetrik gevşeme süresi, **EZ**; Ejeksiyon zamanı, **DZ**; Deselerasyon zamanı, **TAPSE**; Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, **KAR**; Koroner akım rezervi, **KH**; Kalp hızı.

Elde edilen KAR değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Lp (a) düzeyi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($2.0 \pm 0.5 / 2.5 \pm 0.6$; $p=0.001$) (Şekil 4.1). Son olarak hastaların bazal kalp hızları ve ilaç sonrası kalp hızları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

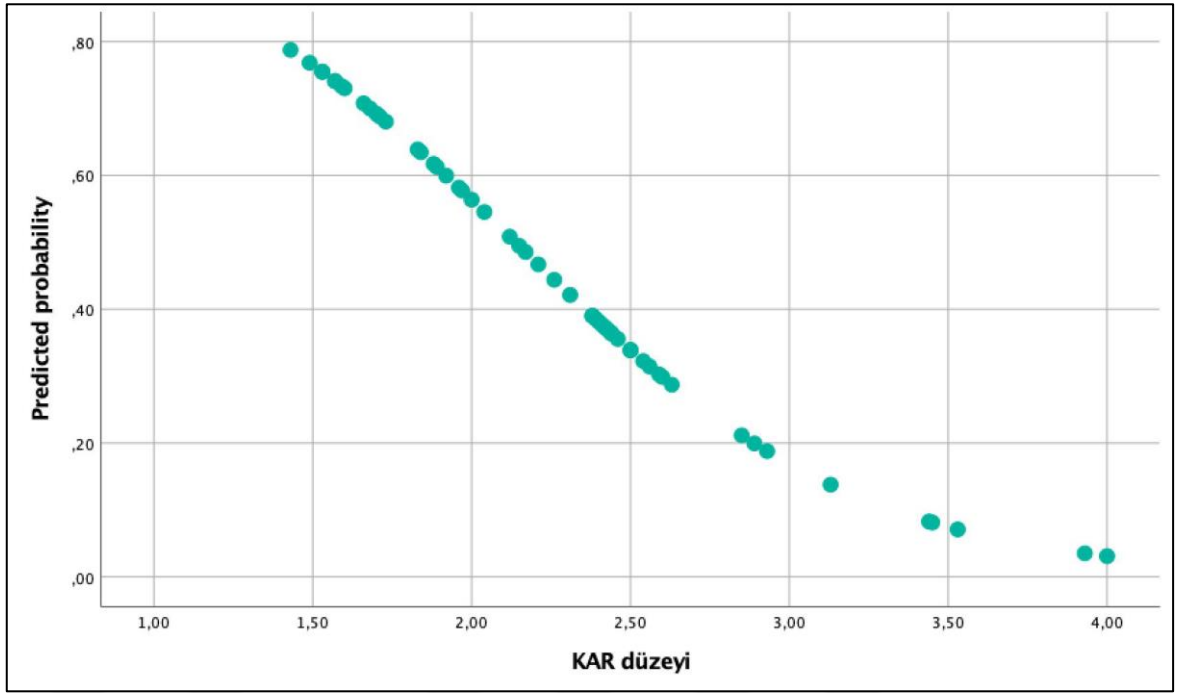


Şekil 4.1. Lipoprotein (a) düzeyi yüksek ve normal olan bireylerin koroner akım rezervi değerleri.

Tüm hastalarda KAR değeri ile Lp (a) değeri arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Lp (a) değeri arttıkça KAR değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (r : -0.657/ p <0.001). Lp (a) değeri ve KAR değeri arasında iyi düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptandı (Şekil 4.2, Şekil 4.3).

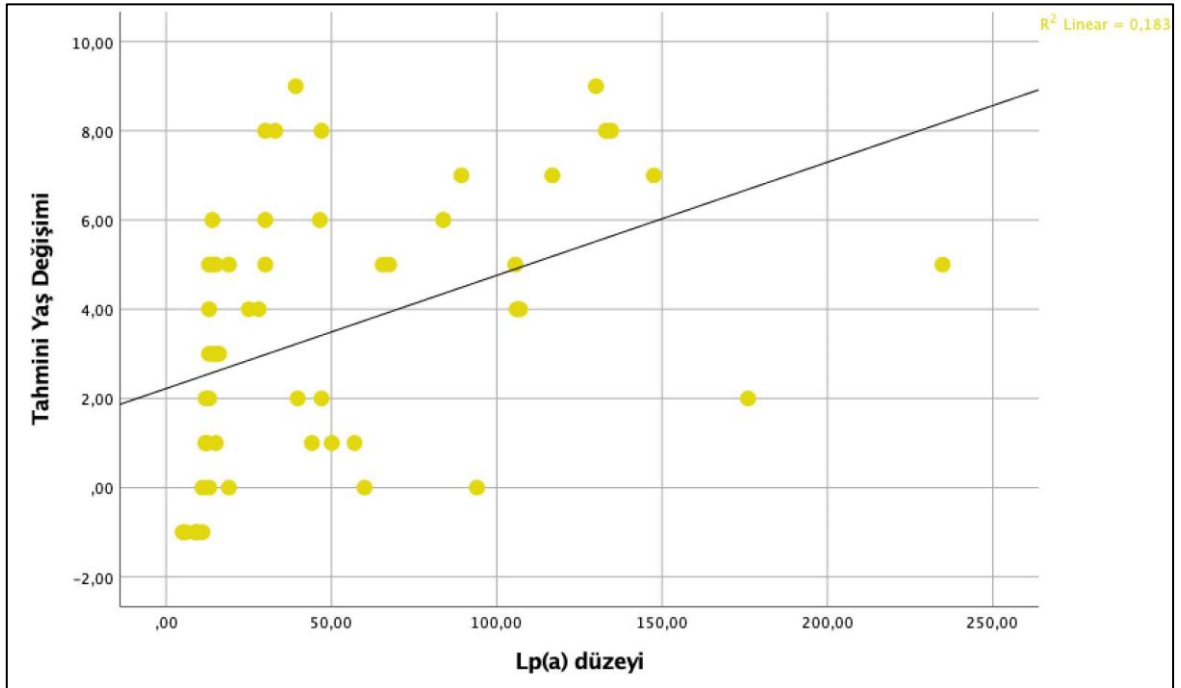


Şekil 4.2. Lipoprotein (a) düzeyi ile koroner akım rezervi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.



Şekil 4.3. Koroner akım rezervi değerine göre lipoprotein (a) düzeyi yüksekliği olan grubun tahmin edilme oranı.

Ayrıca damar yaşı arasındaki değişim ve Lp (a) düzeyi arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Lp (a) değeri arttıkça damar yaşı değişim değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($r: 0.589/ p<0.001$). Lp (a) değeri ve damar yaşı değişim değeri arasında iyi düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tahmini yaş değişimi ve Lp (a) düzeyi arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Lp (a) düzeyinin koroner akım rezervi üzerine etkisini inceledik:

- 1) Lp (a) düzeyleri yüksek olan grupta KAR değerinin düşük olduğu görüldü ($2.0 \pm 0.5 / 2.5 \pm 0.6$; $p=0.001$).
- 2) Lp (a) değeri ve KAR değeri arasında iyi düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptandı ($r: 0.589 / p<0.001$).
- 3) Lp (a) değeri ve damar yaşı değişim değeri arasında iyi düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r: 0.589 / p<0.001$).

Aterosklerotik süreç, arterlerde lipidlerin ve fibröz bileşenlerin birikmesi ve kalsifikasyonu ile ayırt edilen patolojik bir durumdur ve bu fenomenin başlangıcı, arteriyel daralma ve aterom plak gelişimine elverişli enflamatuar süreçlerin başlamasıyla sonuçlanan endotel aktivasyonu ile tetiklenir (65) HT, DM gibi risk faktörlerinin yanı sıra hiperlipidemide ateroskleroz sürecinde önemli bir risk faktörüdür(66). Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL), kemotaktik özellikleri ve monositler/makrofajlarda köpük hücrelerinin oluşumunu uyarma kabiliyeti nedeniyle aterosklerozda gözlenen kronik enflamatuar süreç üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğuna inanılmaktadır(67). Okside olmuş LDL aterosklerozun erken safhalarında görev alır(68). Makrofajlar, spesifik reseptörleri aracılığıyla oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteini (Ox-LDL) yutar, bu da makrofajlar içinde Ox-LDL birikmesine ve ardından köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar ve bu süreç aterosklerotik lezyonların gelişimine katkıda bulunur(69).

LDL gibi proinflamatuar bir molekül olan Lp (a)'nın kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(70). Oksidayona uğrayan Lp (a), makrofajlara alınarak köpük hücre oluşumuna sebebiyet verir ve bu ateroskleroz oluşumunu tetikler(71). Yapılan bir çalışmada Lp (a)'nın aterojenik özelliklerinden birinde düz kas hücre proliferasyonu üzerine olan etkisi olduğu düşünülmektedir(72). Ayrıca yüksek Lp (a) konsantrasyonları, oksitlenmiş fosfolipitlerin Lp (a)'ya bağlanarak damar duvarlarında birikmesine yol açar, ateroskleroz gelişimini kolaylaştırma potansiyeline sahiptir(73) . Bu bilgiler ışığında Lp (a)'nın subklinik ateroskleroz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2024 yılında Wodaje ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada Lp (a) yüksekliği olan hastalarda yapılan KAR ölçümünün Lp (a) düzeyi normal olan gruptan düşük olduğu gösterilmiştir(74). Bizim çalışmamızı da bu araştırmayı destekleyici şekilde Lp (a) düzeyi yüksek olan bireylerde KAR değerinin düşük olduğu görüldü (şekil 4.2). Ayrıca Lp (a) değeri ve KAR değeri arasında iyi düzeyde negatif yönde bir korelasyon izlendi (şekil 4.3). Wodaje ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda Lp (a) yüksekliği olan hasta grubumuzun öyküsünde famial hiperkolesterolemi bulunmamakla birlikte sigara kullanım öyküsü ve hiperlipidemiye yönelik bir tedavi durumu da söz konusu değildi. Ayrıca bizim araştırmamızda Lp (a) yüksekliği olan grubun yaş ortalaması daha yüksekti. Keza araştırmamızda Lp (a) yüksekliği olan grubun Lp (a) değerleri çok daha düşüktü. Bu veriler Lp (a) düzeyi daha düşük olan bireylerde dahi KAR etkilendiğini net bir şekilde göstermekteydi. Ek olarak parametreler arasındaki ilişki çalışmamızda incelenmiş olup negatif yönde iyi düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Başka bir açıdan bakıldığında çocuklardaki Lp (a) düzeyi ve endotel fonksiyonun değerlendirildiği bir araştırmada yüksek Lp (a) düzeylerinin bozulmuş endotel fonksiyonuyla ilişkili olduğu görülmüştür(75). Bununla beraber farklı etnik kökenler incelenerek yapılan bir çalışmada da Lp (a) yüksekliğinin endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu görülmüştür (76). Ayrıca 814 kişi ile yapılan bir araştırmada Lp (a) düzeylerindeki yüksekliğin koroner arter hastalığının anjiyografik bulgularının ilerlemesiyle ilgili anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (77).

Lp (a), dönüştürücü büyüme faktörünün (TGF) aktivasyonunu engeller, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve düz kas hücrelerinin göçünü artırır dolayısıyla bu süreç aterosklerotik lezyonların gelişiminde rol oynayabilir(11,12). Moeslinger ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada oksitlenmiş Lp (a)'nın indüklenebilir niktrik oksit sentaz (iNOS) inhibisyonunu artırarak NO (niktrik oksit) molekülünün ateroskleroz üzerindeki koruyucu etkilerini engelleyerek aterosklerozda etkili olabileceğini düşündürmüştür(78). Ayrıca yapılan bir araştırmada yüksek Lp (a) değeri olan deneklerin normal Lp (a) değeri olan deneklere göre arterial inflamasyonun daha fazla olduğu izlenmiştir(79).Lp (a) ile ilgili yapılan bir diğer incelemede Lp (a)'nın VCAM-1 ve E-selektin moleküllerinin ekspresyonunu indüklediği izlenmiştir(80).Ek olarak bir çalışmada gösterilmiştir ki Lp (a)'nın fibrin, plazminojen ve doku tipi plazminojen aktivatörü ile ilişkisi sebebiyle doku tipi plazminojen aktivatörünün rol oynadığı fibrinolizisi azaltmaktadır(25). Lp (a)'nın kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi hala araştırılmakta olan ve üzerine yeni çalışmalar yapılması gereken bir konudur. Çalışmamızda koroner arter hastalığı için prediktif olan KAR ölçüm değerinin Lp (a) düzeyleri yüksek olan grupta düşük olduğunun görülmesi, Lp (a) değeri ve KAR değeri arasında iyi düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptanması

sebebiyle, Lp (a) düzeyindeki yüksekliğin bizlere subklinik ateroskleroza arttırdığını düşündürmektedir. Ateroskleroza olmasına rağmen asemptomatik seyreden pekçok hasta olduğu bilinmektedir ve bu hastalarda kardiyovasküler hadiselerin önüne geçmek için çeşitli görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekmektedir. TTE ile değerlendirilebilen KAR incelemesi maliyet etkin, ulaşımı kolay bir yöntem olarak çalışmalarda mikrovasküler disfonksiyon, koroner arter stenozu gibi durumları değerlendirmek için kullanılan güvenli bir tekniktir(54). Ayrıca 2001 yılında yapılan bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi kullanılarak ölçülen KAR değerinin pet ile ölçülen KAR değeri ile uyumlu olduğu görülmüştür (81). Subklinik ateroskleroz gelişimi hakkında bilgi sunan KAR, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra çok sayıda hastalıkta araştırmaya konu olmuştur ve kanıtlar, romatolojik bozukluklar, diyabet, sarkoidoz, kronik böbrek yetmezliği ve çeşitli enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli senaryolarda KAR'da azalma olduğunu göstermektedir(82,83). Bu veriler bize asemptomatik genç hastalarda risk sınıflaması yapılarak KAR ölçümünün subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonun erken tanı ve teşhis için deneyimli personeller ile daha fazla kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Risk faktörleri, yaşam tarzı, sigara kullanımı, yaşlanma gibi etmenler vasküler sistemde çeşitli değişikliklere sebep olur. Zamanla arterlerde, intima ve media tabakalarında kalınlaşma, elastikiyet kaybı, endotel disfonksiyonu vb durumlar meydana gelir(84)(85). Ayrıca damar yaşlanması beraberinde endotelial nitrik oksit biyoyararlanımının azalması endotel bağımlı dilatasyonda azalma meydana getirmektedir(85). Arterial sertlik ölçümleri kardiyovasküler olaylarda ön gördürücü olmaktadır(86). Lp (a)'nın damarlar üzerindeki fizyopatolojik etkileri düşünüldüğünde damar sertliği üzerine etkili olabilir ve yapılan bir araştırmada yüksek Lp (a) konsantrasyonlarının arterial sertlikle ilişkili olduğu görülmüştür (87). Ayrıca hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Lp (a) seviyeleri damar sertliği belirteçleri arasında ilişki izlenmiştir(88). Günümüzde artık arterial yaşlanmanın engellenemeyen bir süreç olmadığı, çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavilerle önlenebildiği bilinmektedir. Biz çalışmamızda Lp (a) değeri ve damar yaşı değişim değeri arasında iyi düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptadık (şekil 4.4). Kardiyovasküler olaylarda değerli olan damar yaşının Lp (a) düzeyi ile arasındaki bu ilişkiyle ilgili yapılacak yeni çalışmalar önleyici ve terapötik müdahalelerde, önümüzdeki zamanlarda vasküler yaşlanma sürecini durdurmayı ve potansiyel olarak tersine çevirmeyi amaçlayan kayda değer ilerlemelere neden olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, Lp (a) düzeylerinin KAR ve damar yaşı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, yüksek Lp (a) düzeylerine sahip bireylerde KAR değerinin düşük olduğunu ve Lp (a) ile KAR arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, yüksek Lp (a) düzeylerinin arteriyel sertlikle ve damar yaşındaki olumsuz değişimlerle pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu veriler, Lp (a)'nın subklinik aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteci olduğunu ve arteriyel yaşlanma sürecine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, Lp (a) düzeylerinin izlenmesinin kardiyovasküler hastalıkların erken tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği, özellikle asemptomatik genç hastalarda risk sınıflaması yapılırken KAR ölçümünün subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun tespitinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Bu sonuçlar, Lp (a)'nın kardiyovasküler risk değerlendirmelerinde dikkate alınması gerektiğini ve önleyici tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lieb W, Jansen H, Loley C, Pencina MJ, Nelson CP, Newton-Cheh C, et al. Genetic predisposition to higher blood pressure increases coronary artery disease risk. *Hypertension* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2024 Feb 7];61(5):995–1001. Available from: [/pmc/articles/PMC3855241/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111111/)
2. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Feb 7];46(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843206/>
3. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2024 Feb 10];58(4):475–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717115/>
4. Finngen JT, Ripatti S, Ripatti P, Rämö JT, Mars NJ, Fu Y, et al. Polygenic Hyperlipidemias and Coronary Artery Disease Risk FinnGen Project Circulation: Genomic and Precision Medicine Polygenic Hyperlipidemias and Coronary Artery Disease Risk. *Circ Genom Precis Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 10];13:2725. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002725>
5. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Oct 8 [cited 2024 Feb 10];74(14):1823–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582143/>
6. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease--a causal association? A review. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Feb 10];211(1):15–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106478/>
7. Ahlbeckglader C, Slungabirgander L, Stenlund H, Dahlén GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 10];252(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074735/>
8. Saku K, Zhang B, Liu R, Shirai K, Arakawa K. Associations among serum lipoprotein(a) levels, apolipoprotein(a) phenotypes, and myocardial infarction in patients with extremely low and high levels of serum lipoprotein(a). *Jpn Circ J* [Internet]. 1999 Sep [cited 2024 Feb 10];63(9):659–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10496479/>
9. Tipping RW, Ford CE, Simpson LM, Walldius G, Jungner I, Folsom AR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* [Internet]. 2009 Jul 22 [cited 2024 Feb 10];302(4):412–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622820/>
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2024 Feb 10];301(22):2331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509380/>
11. Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* [Internet]. 1991 Jun 6 [cited 2024 May 22];113(6):1439. Available from: [/pmc/articles/PMC2289027/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622820/)
12. Lawn RM, Pearle AD, Kunz LL, Rubin EM, Reckless J, Metcalfe JC, et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein(a) mice. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 [cited 2024 May 22];271(49):31367–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8940144/>

13. Kiechl S, Willeit J. The mysteries of lipoprotein(a) and cardiovascular disease revisited. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2024 Feb 10];55(19):2168–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447544/>
14. Neels JG, Leftheriotis G, Chinetti G. Atherosclerosis Calcification: Focus on Lipoproteins. *Metabolites* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Feb 10];13(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC10056669/>
15. Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 Feb 10];24(4):351–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417640/>
16. De Bruyne B, Penicka M. Coronary Flow Velocity Reserve and Survival*. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 10];5(11):1086–7. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2012.09.001>
17. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2016 Jan 6 [cited 2024 Feb 11];23(1):18–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460381/>
18. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Feb 11];15(4):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663619/>
19. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 2 [cited 2024 May 15];63(7):636. Available from: <https://pmc/articles/PMC4401072/>
20. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* [Internet]. 1998 [cited 2024 May 15];135(4):604–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9539474/>
21. Vallée A, Lelong H, Lopez-Sublet M, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Association between different lipid parameters and aortic stiffness: clinical and therapeutic implication perspectives. *J Hypertens* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 May 15];37(11):2240–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188165/>
22. Mayıs Üniversitesi O, Fakültesi T, Anabilim Dalı K, Adresi Y, Gülel Ondokuz Mayıs Üniversitesi O. Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi Kardiyovasküler risk faktörleri Cardiovascular risk factors Okan Gülel. *J Exp Clin Med*. 2012;29:107–16.
23. Steyrer E, Durovic S, Frank S, Gießauf W, Burger A, Dieplinger H, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest* [Internet]. 1994 [cited 2024 Feb 13];94(6):2330–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7989589/>
24. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* [Internet]. 1987 [cited 2024 Feb 14];330(6144):132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3670400/>
25. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* [Internet]. 1990 [cited 2024 Feb 14];10(2):240–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2138452/>
26. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 17];37(2):434–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11216959/>
27. Lawn RM. Lipoprotein(a) in heart disease. *Sci Am* [Internet]. 1992 [cited 2024 Feb 17];266(6):26–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1533952/>
28. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 14 [cited 2024 Feb 16];69(6):692–711. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183512/>
29. Koylan N, Tıp İ, Kardiyoloji F, Dalı A. Lipoprotein(a) ve Ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern A rş*. 1999;27:483–90.

30. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebešćten M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2024 Feb 15];52(5):162. Available from: [/pmc/articles/PMC7877976/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3777976/)
31. Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, Tsimikas S, Marcovina SM, Boffa MB, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Feb 15];56(12):2273. Available from: [/pmc/articles/PMC4655984/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2655984/)
32. Wiesner P, Tafelmeier M, Chittka D, Choi SH, Zhang L, Byun YS, et al. MCP-1 binds to oxidized LDL and is carried by lipoprotein(a) in human plasma. *J Lipid Res* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Feb 15];54(7):1877. Available from: [/pmc/articles/PMC3679389/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23679389/)
33. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 10];2013. Available from: [/pmc/articles/PMC3591100/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23591100/)
34. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* [Internet]. 1992 [cited 2024 Feb 15];41(11):1215–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1435294/>
35. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): New insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Feb 16];27(5):258. Available from: [/pmc/articles/PMC6654090/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16654090/)
36. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: Mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Feb 16];37(5):333–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15087247/>
37. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* [Internet]. 1989 [cited 2024 Feb 15];9(5):579–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2528948/>
38. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* [Internet]. 1992 [cited 2024 Feb 17];90(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1386087/>
39. Thomas ME, Freestone A, Varghese Z, Persaud JW, Moorhead JF. Lipoprotein(a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1992 [cited 2024 Feb 17];7(7):597–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1323068/>
40. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* [Internet]. 1989 [cited 2024 Feb 18];78(2–3):145–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2476992/>
41. Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* [Internet]. 1990 [cited 2024 Feb 18];85(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2149271/>
42. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Feb 18];30(1):87–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896185/>
43. Moliterno DJ, Jokinen E V., Miserez AR, Lange RA, Willard JE, Boerwinkle E, et al. No association between plasma lipoprotein(a) concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African-Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 18];15(7):850–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7600116/>
44. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* [Internet]. 1989 [cited 2024 Feb 18];226(4):271–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2530298/>
45. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Feb 18];35(3):689–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614280/>

46. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2024 Feb 18];114(12):1852–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902970/>
47. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* [Internet]. 2011 Apr 29 [cited 2024 Feb 18];145(3):341–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529710/>
48. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Díez J, Zalba G. Oxidative stress and vascular remodelling. *Exp Physiol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 20];90(4):457–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890797/>
49. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* [Internet]. 1991 [cited 2024 Feb 21];251(4995):788–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1990440/>
50. Picano E. Stress Echocardiography. 2015;
51. Rossen JD, Quillen JE, Lopez JAG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1991 [cited 2024 Feb 22];18(2):485–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1856416/>
52. Griffin BP, Callahan TD, Menon Venu, Wu WM, Cauthen CA, Dunn JM, et al. Manual of cardiovascular medicine. 2013 [cited 2024 Feb 22];1192. Available from: https://books.google.com/books/about/Manual_of_Cardiovascular_Medicine.html?hl=tr&id=7t1lfP37kkYC
53. Agati L, Renzi M, Sciomer S, Vizza DC, Voci P, Penco M, et al. Transesophageal dipyridamole echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 Mar 15 [cited 2024 Feb 22];19(4):765–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545071/>
54. Simova I. Coronary Flow Velocity Reserve Assessment with Transthoracic Doppler Echocardiography. *Eur Cardiol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 22];10(1):12–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310417/>
55. Mayala HA, Bakari KH, Mghanga FP, Zhaohui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 Aug 6 [cited 2024 Feb 22];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081956/>
56. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Feb 22];55(2):248–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24408896/>
57. De Bruyne B, Penicka M. Coronary flow velocity reserve and survival. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 23];5(11):1086–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153907/>
58. Can F, Ziyrek M, Erdem Ş, Civan M, Görmüş U, Şahin S, et al. The association between coronary atherosclerotic burden and asymmetric dimethylarginine, carotis intima media thickness and endothelial function. *Türk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Feb 25];42(8):701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620330/>
59. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 25];21(2):93–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261694/>
60. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 25];2020. Available from: [/pmc/articles/PMC7063191/](https://pmc/articles/PMC7063191/)
61. Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Feb 25];20(7):907–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617324/>

62. Oei HHS, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias Del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: The Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Jun 5 [cited 2024 Feb 26];39(11):1745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039486/>
63. Syeda B, Gottsauner-Wolf M, Denk S, Pichler P, Khorsand A, Glogar D. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *Am J Hypertens* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Feb 28];16(5 Pt 1):356–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12745196/>
64. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity: Clinical Applications. 1999 [cited 2024 Feb 28];167. Available from: https://books.google.com/books/about/Arterial_Stiffness_and_Pulse_Wave_Veloci.html?hl=tr&id=PDr9AAAACAAJ
65. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 3];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328769/>
66. Frostegård J, Nilsson J, Haegerstrand A, Hamsten A, Wigzell H, Gidlund M. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990 [cited 2024 May 3];87(3):904. Available from: </pmc/articles/PMC53377/?report=abstract>
67. Huang YH, Schäfer-Elinder L, Wu R, Claesson HE, Frostegård J. Lysophosphatidylcholine (LPC) induces proinflammatory cytokines by a platelet-activating factor (PAF) receptor-dependent mechanism. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 3];116(2):326. Available from: </pmc/articles/PMC1905274/>
68. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2024 May 3];11(1):117. Available from: </pmc/articles/PMC3658954/>
69. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini R V., et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 3];2020. Available from: </pmc/articles/PMC7512065/>
70. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 May 4];28(3). Available from: </pmc/articles/PMC9918959/>
71. Argraves KMT, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1997 Nov 11 [cited 2024 May 20];100(9):2170. Available from: </pmc/articles/PMC508411/?report=abstract>
72. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science* [Internet]. 1993 Jun 11 [cited 2024 May 21];260(5114):1655–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8503012/>
73. Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 21];49(10):2230–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594118/>
74. Wodaje T, Mahdi A, Venkateshvaran A, Häbel H, Zenlander R, Gaylard B, et al. Higher prevalence of coronary microvascular dysfunction in asymptomatic individuals with high levels of lipoprotein(a) with and without heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2024 Feb 1;389:117439.
75. Lapinleimu J, Raitakari OT, Lapinleimu H, Pakkala K, Rönkämaa T, Simell OG, et al. High lipoprotein(a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children. *J Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 20];166(4):947–952.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661407/>
76. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, Di Tullio MR, et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1828–33.

77. Shui X, Wen Z, Chen Z, Xie X, Wu Y, Zheng B, et al. Elevated serum lipoprotein(a) is significantly associated with angiographic progression of coronary artery disease. *Clin Cardiol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 May 21];44(11):1551. Available from: [/pmc/articles/PMC8571555/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/398571555/)
78. Moeslinger T, Friedl R, Volf I, Brunner M, Koller E, Spieckermann PG. Inhibition of inducible nitric oxide synthesis by oxidized lipoprotein(a) in a murine macrophage cell line. *FEBS Lett* [Internet]. 2000 Jul 28 [cited 2024 May 22];478(1–2):95–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10922476/>
79. Van Der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van Den Bossche J, Van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2024 May 23];134(8):611. Available from: [/pmc/articles/PMC4995139/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28995139/)
80. Allen S, Khan S, Tam SP, Koschinsky M, Taylor P, Yacoub M. Expression of adhesion molecules by lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J* [Internet]. 1998 Dec [cited 2024 May 23];12(15):1765–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9837867/>
81. Saraste M, Koskenvuo JW, Knuuti J, Toikka JO, Laine H, Niemi P, et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2024 May 4];21(1):114–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11168305/>
82. Kul S, Kutlu GA, Guvenc TS, Kavas M, Demircioglu K, Yilmaz Y, et al. Coronary flow reserve is reduced in sarcoidosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 May 3];264:115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526473/>
83. Niewiara Ł, Kleczyński P, Guzik B, Szolc P, Baran J, Podolec J, et al. Impaired coronary flow reserve in patients with poor type 2 diabetes control: Preliminary results from prospective microvascular dysfunction registry. *Cardiol J* [Internet]. 2024 Oct 27 [cited 2024 May 3];31(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36342032/>
84. van der Linden J, Trap L, Scherer C V., Roks AJM, Danser AHJ, van der Pluijm I, et al. Model Systems to Study the Mechanism of Vascular Aging. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 May 6];24(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37895059/>
85. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 May 6];281(5):471–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12605>
86. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Editor's Choice: Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values.' *Eur Heart J* [Internet]. 2010 [cited 2024 May 6];31(19):2338. Available from: [/pmc/articles/PMC2948201/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20948201/)
87. Sorokin A, Kotani K. Lipoprotein(a) and Arterial Stiffness Parameters. *Pulse* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 23];3(2):148. Available from: [/pmc/articles/PMC4646143/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2646143/)
88. Brosolo G, Da Porto A, Bulfone L, Vacca A, Bertin N, Colussi G, et al. Plasma Lipoprotein(a) Levels as Determinants of Arterial Stiffening in Hypertension. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 May 23];9(11). Available from: [/pmc/articles/PMC8615029/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3615029/)

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU						
SAYI:		Tarih: 09.08.2023				
KONU: Etik Kurulu Kararı						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Lipoprotein A Yüksekliğinin Koroner Akım Rezervi ve Subklinik Ateroskleroz Gelişimi Üzerine Etkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	TELEFON	216 570 91 90				
	FAKS	216 565 55 26				
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Adem Atıcı- Prof Dr Mustafa Çalışkan- Dr Furkan Bölen				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐			
		FAZ 2	☐			
		FAZ 3	☐			
FAZ 4		☐				
Gözlemsel ilaç çalışması		☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
	İlaç dışı klinik araştırma	☒				
	Retrospektif	☐				
	TEK MERKEZ	☒				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diger ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0464	Tarih: 09.08.2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

EK 5 (Devam): ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.08.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lipoprotein A Yüksekliğinin Koroner Akım Rezervi ve Suşklilik Ateroskleroz Gelişimi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2: İNTİHAL RAPORU

LİPOPROTEİN A YÜKSEKLİĞİNİN KORONER AKIM REZERVİ VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 11	% 9	% 7	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1	
2	www.tipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1	
3	pdffox.com İnternet Kaynağı	% 1	
4	atuder.org.tr İnternet Kaynağı	% 1	
5	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1	
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1	
8	www.tahud.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1	
9	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1	