T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KARARLI KORONER ARTER HASTALARI'NDA AKUPUNKTUR TEDAVİSİNİN SERUM ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Sercan BULUT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 6
2.1.ATEROSKLEROZ 5
2.2.ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ 7
2.2.1.Lipid Risk Faktörleri 9
2.2.2.Hipertansiyon 10
2.2.3.Sigara İçiciliği 11
2.2.4.Diyabetes Mellitus 12
2.2.5.Obezite 13
2.2.6.Fiziksel İnaktivite 15
2.2.7.Aterojenik Diyet 15
2.2.8.Yaş ve Cinsiyet 16
2.2.9.Ailesel Predispozisyon 16
2.3.KLİNİK AÇIDAN KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH) 17
2.3.1.Tanı 18
2.4.ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE NİTRİK OKSİT 19
2.4.1.Endotel 19
2.4.2.Nitrik Oksit 21
2.4.2.1. Nitrik Oksit Sentezi 22
2.4.2.2.Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri 25
2.4.2.3. Nitrik Oksit Fonksiyonları 26
2.4.3.1.Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) 28
2.4.3.1. ADMA Sentezi Metabolizması ve Atılımı 28
2.4.3.2. ADMA ve Kardiyovasküler Sistem 29

2.4.3.3. ADMA ve Homosistein İlişkisi 31
2.5.AKUPUNKTUR 33
2.5.1.Tarihçesi..... 33
2.5.2. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri..... 40
2.5.3. Akupunktur Vücuttaki Etki Mekanizması 51
2.5.4. Akupunktur Uygulaması ve Yöntemleri 42
2.5.4.1.Vücut Akupunkturu 42
2.5.4.2.Kulak Akupunkturu 43
2.5.4.3.Elektroakupunktur 43
2.5.4.4.Laser Akupunktur 43
2.5.5. Akupunktur Klinik Uygulama Alanları 43
2.5.6. Akupunktur Kontrendikasyonları 44
2.5.7. Akupunktur Komplikasyonları ve Güvenilirliği 44
2.5.8. Akupunktur-ADMA İlişkisi 49
3.GEREÇ VE YÖNTEM 533
3.1.Çalışmanın Özellikleri:..... 533
3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri..... 533
3.3.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri..... 533
3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi..... 555
4.BULGULAR..... 566
5.TARTIŞMA 600
6.SONUÇ..... 66
7.KAYNAKLAR 677
8.ÖZGEÇMİŞ 799
9.EKLER..... 80

TEŞEKKÜR

Hem idari hem de eğitim anlamında her türlü bilgi ve birikimini bizimle paylaşan, iyi ve donanımlı hekimler olabilmemiz için bize her türlü imkanı sağlayan, ufkumuzu açmak ve gelişimimiz için sürekli çabalayan, bizi teşvik eden; kıymetli başhekimimiz ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen ve eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük katkılar sağlayan çok değerli hocamız Uzm. Dr. Murat ALTUNTAŞ'a,

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri'nin gelişmesi ve yaygınlaşması için ciddi emekler sarfeden, bilgi ve tecrübesini kişi ayırt etmeksizin herkesle paylaşan, şahsıma bu bağlamda hem abilik hem hocalık yaparak sorumlu olduğu merkezin kapılarını sonuna kadar açan sevgili Dr. Kanat TAYFUN'a ve tez hastalarıma ilgi ve alakalarını eksik etmeyen çalışma arkadaşları, tüm hemşire ve yardımcı personellerine,

Kliniklerinde tezim için gerekli olan hasta grubuna erişebilmem için gerekli izinleri veren ve hasta erişimi sırasında tüm kolaylıkları sağlayan Prof. Dr. Ertuğrul OKUYAN ve yaptığım çalışmada başından sonuna kadar hem fikirleri hem de deneyimleri ile çok büyük emekleri olan Uzm. Dr. Fahrettin KATKAT ile tüm kardiyoloji kliniği uzmanları, asistanları, hemşireleri ve yardımcı personellerine,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm SBÜ İstanbul Bağcılar SUAM Aile Hekimliği uzman doktorları ve başta Dr. Muhammet Zahid ÖNCÜ olmak üzere tüm asistan hekimlerine,

Hayatta bu seviyeye gelebilmemde en büyük katkları olan ve desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiğim annem Melike BULUT, babam Fahrettin BULUT ve kardeşlerime,

Bu süreçte kazandığım en değerli varlık olan ve her aşamasında yanımda olup desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Öznur BULUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul-2019

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzim

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADA: Amerika Diyabet Birliği

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin

ADP: Adenozin difosfat

AHA: Amerikan Kalp Birliği

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

ATP III: Üçüncü Yetişkin Tedavi Paneli

BE: Beta-endorfin

BH4: Tetrahidrobiyopterin

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Ca++: Kalsiyum

CaM: Kalmodulin

CABG: Koroner Arter-Bypass Cerrahisi

CARDIAC: Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration

cNOS: Konstitütif Nitrik oksit sentaz

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

DDAH: Dimetilarginindimetilaminohidrolaz

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Du: Arka Orta Kanal

EA: Elektroakupunktur

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EKGF: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

ELAM: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

ET: Endotelin

FAD: Flavin Adenin Dinükleotid

FGF: Fibroblast Growth Factor

FMN: Flavin Mononükleotid

GB: Safra Kesesi

GÇT: Geleneksel Çin Tıbbı

GETAT: Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

GIS: Gastrointestinal Sistem

GTP: Guanozin trifosfat

hsCRP: C-reaktif protein

Ht: Kalp

HF: Yüksek Frekans

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

ICAM: İntraselüler Adezyon Molekülü

IGF-1: İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1

IL: İnter Lökin

İKH: İskemik Kalp Hastalıkları

iNOS: İndüklenebilir Nitrik oksit sentaz

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalıkları

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

kDa: Kilo dalton

Kid: Böbrek

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

L-ADMA: NG-dimetil-L-arginin

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LE: Lösin Enkefalin

LF: Düşük Frekans

LI : Kalın Barsak

Liv: Karaciğer

L-NAME: NG-nitro-L-arginin metilester

L-NMMA: NG-monometil-L-arginin

LP (A): Lipoprotein A

Lu: Akciğer

MA: Manuel Akupunktur

MHCII: Major histokompatibilite kompleks 2

MI: Miyokard İnfarktüsü

MIR: Miyokard İskemisi-Reperfüzyon

MRFIT : The Multiple Risk Factor Intervention Trial

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NK: Naturel Killer

nNOS: Nöronal Nitrik oksit sentaz

NO: Nitrik Oksit

NOAC: New Oral Anticoagülan

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

Pc: Perikard

PDGF: Platelet-derived growth factor

PGH2: Prostaglandin H2

PGI2: Prostasiklin

PROCAM: The Prospective Cardiovasküler Munster

PRMT: Protein-arginin metiltransferaz

RAC: Refleks auriculo-cardiac

RAS: Retiküler Aktive Edici Sistem

Ren: Ön Orta Kanal

SAM : S-Adenozil Metyonin

SAP: Stabil Angina Pektoris

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SCRIP: The Stanfort Coronary Risk Intervention Project

SDMA: Simetrik Dimetilarginin

SI: İnce Barsak

Sp: Dalak-Pankreas

St: Mide

SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

SVH: Serebrovasküler Hastalıklar

TA: Tansiyon

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TGF-β: Transforming growth factor beta 1

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TnI: Troponin I

TnT: Troponin T

t-PA: Doku plazminojen aktivatör

TXB2: Tromboksan B2

UB: Mesane

ÜI: Üçlü Isıtıcı

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

Qi: Yaşam Enerjisi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: KAH Risk Faktorleri

TABLO 2: Lipid Düzeylerinin Karşılaştırılması (NCEP ATP III)

TABLO 3: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

TABLO 4: Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

TABLO 5: Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

TABLO 6: NOS enziminin tipleri ve özellikleri

TABLO 7: NO salınımını artıran etmenler

TABLO 8: Akupunktur Uygulamasında Karşılaşma Sıklığına Göre Komplikasyon Sıralaması

TABLO 9: Grupların Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

TABLO 10: Grupların Ek Hastalık, Tütün Kullanımı ve Aile Öyküsü Açısından Karşılaştırılması

TABLO 11: Grupların Yapılan İşlem, Kullandığı İlaç Sayısı, Sevdiği Tad ve Renkler Açısından Karşılaştırılması

TABLO 12: Grupların Kreatinin, GFR, EF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

TABLO 13: Grupların İlk ve Beş Hafta Sonraki Kan ADMA Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. TEKHARF'te Ölüm Sebebi Dağılımı

ŞEKİL 2. Koroner Hastalık Mortalitesi Yüksek Olan Seçilmiş Bazı Ülkelerde 45-74 Yaş Kesiminde Yüzbinde Olarak Koroner Kalp Hastalığından Ölüm Oranı

ŞEKİL 3. Endotel hücreleri tarafından Nitrik Oksit üretimi

ŞEKİL 4. Metilarginin grubu maddeler

ŞEKİL 5. ADMA sentezi, metabolizması ve atılımı

ŞEKİL 6. ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkisi

ŞEKİL 7. Homosistein –ADMA etkileşimi

ŞEKİL 8. Perikard meridyeni

ŞEKİL 9. Kalp meridyeni

ŞEKİL 10. PC-6 (Nei Guan - İç Kapı) akupunktur noktası

ŞEKİL 11. HT-7 (Shen-Men - Ruhun Kapısı) akupunktur noktası

ŞEKİL 12. Grupların İlk ve Ortalama Beş Hafta Sonraki Kan ADMA Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

ÖZET

Giriş: Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda yüksek Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) seviyesinin morbidite ve mortalite ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Akupunktur tedavisi, Nitrik Oksit (NO) sentez basamağının inhibitörü olan ADMA seviyesini düşürerek endotel tabakasının inflamasyonunu azaltıp koroner arterlerde ateroskleroz kaskadını durdurabilir.

Amaç: Bu çalışma ile Kardiyoloji polikliniğine başvuran KAH tanısı olan bir grup hastada akupunktur tedavisinin serum ADMA düzeylerinde azalmayı sağladığını göstermeyi amaçlamaktayız. Buradan yola çıkarak bu tedavi yöntemiyle endotelyal disfonksiyonunun önüne geçmek ve başta KAH olmak üzere temelinde endotelyal disfonksiyonun olduğu bir çok hastalığı önleme ve hatta tedavi etmede bu tedavi yönteminin de kullanılabileceği konusunda fikir oluşturmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel çalışma T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Kliniği ile Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Merkezi'nde yürütülmüştür. Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran Kararlı Koroner Kalp Hastalığı tanısı olan 18-80 yaş arası 90 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 45 vaka, 45 kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Vaka grubunda her bir hastaya PC-6 ve HT-7 noktaları kullanılarak on seans akupuktur yapılıp, seans öncesi alınan kan ile seanslar bittikten sonra alınan kandaki serum ADMA düzeyleri arasındaki değişiklikler ve bu değişikliklerin hastaların sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, ek hastalık varlığı, koroner arter hastalığı aile öyküsü, sigara içme öyküsü, kullandığı ilaç sayısı, kreatinin ve GFR değeri, EF yüzdesi ile ilişkisi kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarının ilk kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,052). Çalışma grubunun on seans Akupunktur uygulaması sonrası ikinci kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları ilk kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamalarından istatistiksel

olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Kontrol grubunun ilk kan düzeyi ve beş hafta sonra ikinci kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,238).

Sonuç: Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. DSÖ sağlık politikalarının birinci hedefi primer korumadır. Bu bağlamda daha preklinik dönemde koroner arter hastalarının risk faktörlerinin belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınması ve tedavisi çok önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak akupunktur tedavisi ile serum ADMA düzeyleri düşürülerek, temelinde endotelyal disfonksiyonun yattığı hastalıkların hem tedavisi hem de oluşumunun önlenmesi sağlanabilir. Aile Hekimliği pratiğinde başta akupunktur olmak üzere GETAT yöntemlerinin uygulanması koruyucu sağlık hizmetleri açısından hastaların daha az ilaç kullanımı, daha az üçüncü basamak ziyareti, daha az hastane yatışı ve dolayısı ile daha düşük maliyetle tedavi edilebilmesine olanak sağlanabileceğini göstermektedir. Ayrıca akupunktur tedavisinin sadece hasta insanlarda değil sağlıklı toplumda uygulanması da endotel disfonksiyonu ve buna bağlı ortaya çıkan başta KAH olmak üzere bir takım hastalıkların önüne geçilebilme avantajı sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, Akupunktur, Asimetrik dimetilarginin (ADMA)

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the most important causes of hospitalizations and deaths in Turkey as in the whole world. The association of high levels of Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA) with morbidity and mortality in patients with coronary artery disease (CAD) has been demonstrated. Acupuncture treatment can reduce the endothelial layer inflammation and stop the atherosclerosis cascade in the coronary arteries by reducing the level of ADMA, which is an inhibitor of the Nitric Oxide (NO) synthesis step.

Aim: In this study, we aimed to show that acupuncture treatment decreases serum ADMA levels in a group of patients with CAD. this result may help us to proof that accu therapy may prevent endothelial disfunction and prevent many diseases which as endothelial disfunction at roof.

Materials and Methods: This prospective, descriptive and observational study was conducted at the Cardiology Clinic and Traditional and Complementary Medicine Center. Ninety volunteer patients aged 18-80 years with stable coronary heart disease were included in the study. The patients 45 cases were divided into two groups as 45 controls. In the case group, 10 sessions of acupuncture were performed for each patient using PC-6 and HT-7 points. The presence of additional disease, family history of coronary artery disease, smoking history, number of drugs used, creatinine and glomerular filtration rate (GFR) value, relationship with ejection fraction (EF) percentage were compared with control group data. When we compere mean ADMA levels at the study and control groups, there was no statistically significant value, before the acupunture sessions($p=0,052$). After 10 sessions of the study group, the mean values of the second blood ADMA level were significantly lower than the first blood ADMA level ($p=0,0001$). There was no statistically significant difference between the mean values of the first blood ADMA level of the control group and the second blood ADMA level after five weeks ($p=0,238$).

Results: Coronary artery disease is the most important cause of mortality and morbidity worldwide. The primary objective of WHO health policies is primary protection. In this context, it is very important to determine the risk factors of coronary artery patients, to take necessary precautions and treatment from the preclinical period. Based on the results of our study, serum ADMA levels can be reduced with acupuncture treatment. And prevention of the underlying diseases of endothelial dysfunction can be achieved. The application of GETAT methods, especially acupuncture, in the practice of family medicine shows that patients can be treated with less medicine, less tertiary visits, less hospital stay and therefore lower costs in terms of preventive health services. In addition, when we evaluate from another perspective; The application of acupuncture treatment not only in sick people but also in healthy or asymptomatic people offers the advantage of preventing endothelial dysfunction and related diseases, especially CAD.

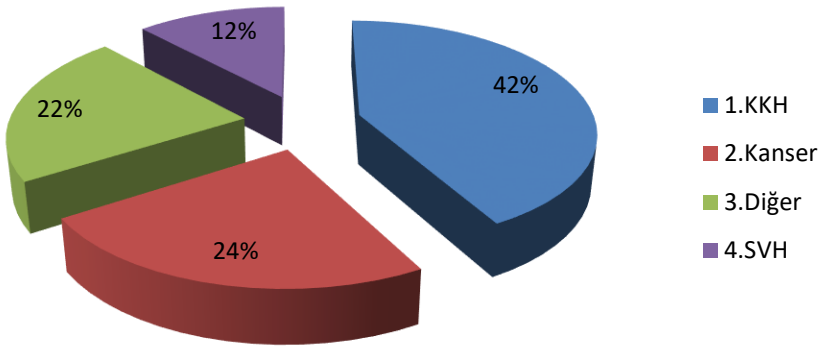
Key words: Coronary artery disease, Acupuncture, Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Yapılan çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 yılından 2020 yılına kadar, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir . Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2).

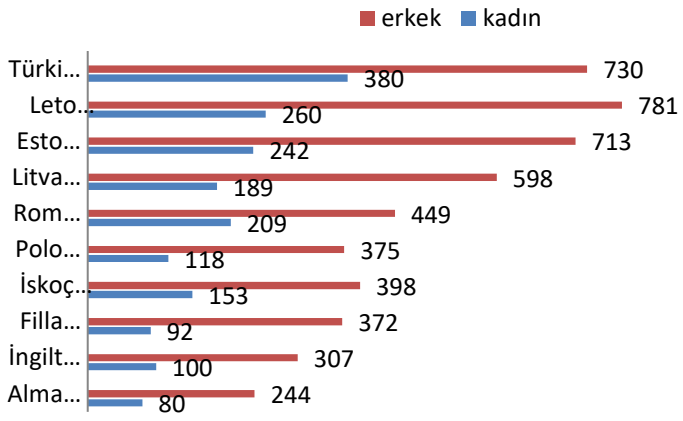
Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2017 izlem verilerine göre, Türkiye'de 3.1 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 200 bin kişinin koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana gelmekte; bunların fatal seyreden 90 bini çıkarılınca, geriye 300 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Böylece, halen yıllık toplam 140 bin kadar koroner arter hastası artmaktadır.

Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir (3). Halbüki TEKHARF çalışmasında ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesi erkeklerde binde 7.6, kadınlarda binde 4.5 olarak belirlenmiştir. Özetle TEKHARF çalışmasında 1990-2017 ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığı (KKH) % 42 ile birinci sırada, % 24 ile kanser ikinci sırada, % 22 ile diğer nedenler (trafik kazası, şiddet, intihar, kor pulmonale, diyabetes mellitus (DM) , kronik böbrek yetmezliği (KBY) , alzheimer vb.) üçüncü sırada ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) % 12 ile dördüncü sırada yer almaktadır (4). TEKHARF kohortunda 1990-2017 ölüm nedenlerinin oranları şekil 1 de gösterilmiştir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır.



Şekil 1. TEKHARF'te ölüm sebebi dağılımı (1990-2016, n=906) (1)

Ayrıca koroner hastalık mortalitesi yüksek olan bazı ülkelerde 45-74 yaş kesiminde yüzbinde olarak koroner kalp hastalığından (KKH) ölüm oranlarına bakıldığında Türkiye, erkeklerde Letonya'dan sonra 2. sırada kadınlarda ise 1.sırada yer almaktadır (4). Koroner hastalık mortalitesi yüksek olan seçilmiş bazı ülkelerde 45-74 yaş kesiminde yüzbinde olarak KKH'den ölüm oranları şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Koroner hastalık mortalitesi yüksek olan seçilmiş bazı ülkelerde 45-74 yaş kesiminde yüzbinde olarak koroner kalp hastalığından ölüm oranı (4)

Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Koroner kalp hastalığının günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri

arasında; yaş (erkeklerde≥45, kadınlarda ≥ 55 veya erken menapoz), aile öyküsü, sigara içiyor olmak, hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 veya antihipertansif tedavi alıyor olmak), hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥200, LDL-kolesterol ≥130), düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl), diyabetes mellitus (DM) sayılabilir (5).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir. Bu da yeni risk faktörlerinin araştırılmasını sağlamış ve son yıllarda yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP), fibrinojen, lipoprotein (a) ve homosistein gibi belirteçlerin de ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotel disfonksiyonunda ve KAH'da yeni bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (7).

Nitrik oksit (NO), endotelyal hücrelerde prekürsörü olan L-Arginin'den NOS enzimi ile sentezlenerek vasküler homeostazın sağlanması ve sürekliliğinde anahtar bir rol oynamaktadır. NO endotel hasarı ile ortaya çıkan mitojen maddelerin salgılanmasını, lökosit ve trombosit adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonu inhibe eder. ADMA, proteinlerin yıkımı sırasında oluşan arginin rezidülerinin metilasyonu ve hidrolizi ile ortaya çıkan, NOS enzimini yarışmalı olarak inhibe eden bir maddedir (8). ADMA'nın NO düzeyini azaltarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmiştir (9),(10),(11),(12).

Akupunktur vücut yüzeyindeki bazı nokta veya noktaların iğnelenmesi ile hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Vücuttaki enerji dengesinin sağlanması esasına dayanarak ve vücudun savunma mekanizmalarını uyararak tedaviyi gerçekleştirir.

Akupunktur noktaları, vücut yüzeyindeki (deride) çizgisel meridyenler ve kanallar üzerinde yerleşmişlerdir. Bu noktalar, günümüzde iğne, palpasyon, ışık veya elektrik akımı ile uyarılmaktadırlar. Akupunktur tedavisi, bu noktaların etkilenmesine dayanmaktadır. Meridyenler genellikle cilt altından geçtiği için uygulanan iğne derinliği yüzeyseldir ve 0.5 cm'i geçmemektedir (13).

Aile Hekimliği kişileri ve aileleri, içinde yaşadığı toplumun bir parçası olarak ele alan, yaş, cinsiyet ve hastalık ayrımı yapmaksızın bireysel, kapsamlı, sürekli ve bütüncül birinci basamak sağlık hizmet sunabilen klinik dalıdır (14).

"Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT)" fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığın iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübelere dayalı, izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamaların bütünüdür. Batı tıbbını destekleyici ve tamamlayıcı yöntemlerdir(13). Bu yöntemler de aynı hedef doğrultusunda birinci basamak sağlık hizmetleri ile iç içedir. Etkinliği ispatlanmış, endikasyonlar dahilinde aile hekimliği pratiğinde uygulanması hastalıkların; daha az ilaç kullanımı, daha az hastane yatış ve dolayısı ile daha düşük maliyetle tedavi edilebilmesi imkanı sağlayacaktır.

Sağlık sisteminde tanı ve tedavinin gelişmesi özellikle kronik hastalıkların artmasına ve ilaç kullanım sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak tüm dünyada sağlık harcamaları artmaktadır. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup oldukça yüksek bir maliyet gerektirmektedir. Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda etkilenmesi de olayın ekonomik boyutunu artırmaktadır. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır (15).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde, hastalığın tedavisi yanı sıra sağlıklı asemptomatik hastada (kişide) veya belli bir hastalığın gelişme riski yüksek hastada, hedefe yönelik ve maliyet etkin uygulamalarla koruyucu hekimlik hizmetleri de verilmektedir. Buradan yola çıkarak birinci basamakta GETAT uygulamaları ile kardiyovasküler hastalıklar gibi hem hastalık yükü hem de maliyeti yüksek olan kronik hastalıkların insidansı azaltılarak, temel sağlığın korunması adına koruyucu hekimlik yapılabilir.

Bu çalışmadaki amacımız Akupunktur tedavisi ile Nitrik Oksit (NO) sentez basamağının inhibitörü olan ADMA seviyesi düşürülerek endotel tabakasının inflamasyonu azaltılıp koroner arterlerde ateroskleroz kaskadı durdurulmasına dolaylı olarak katkı sağlamak ve birinci basamakta koruyucu sağlık hizmetleri açısından akupunktur gibi maliyet etkin bir tedavi yönteminin koroner arter hastalığı için uygulanmasının etkinliğini gösterebilmektir. Bu şekilde sağlık harcamalarında olduğu kadar çoklu ilaç kullanımında da kısıtlılık oluşacak ve birincil fayda yanısıra ikincil kazanımlar da elde edilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre (erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında) 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (16). 2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde Koroner Kalp Hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedenlerdir (17).

Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a. thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (18, 19). Örnek olarak, koroner dolaşımda, aterosklerozun okluzif hastalığının oluştuğu yer, proksimal sol ön inen arterdir. Aynı şekilde, ateroskleroz renal arterin proksimal bölümünü, beynin ekstrakraniyal dolaşım yatağı ve karotidlerin ayrılma noktalarını tercih etmektedir. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir (16). Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın, ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pektorise neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiye yol açmaktadır. Periferik dolaşımdaki

ateroskleroz, ekstremite beslenmesindeki bozulmadan gangrene kadar birçok tehlikeli sonuçlara neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskemi ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz böbrekleri ya doğrudan (renal arter stenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkayıcı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (16). Ateroskleroz genellikle uzun sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (16, 20, 21).

2.2.ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Genellikle klinik olarak ateroskleroz tanısı konduğunda primer tedavi yerine, sekonder tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenebilir. Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır (22). Kardiyovasküler hastalıklar da (KVH) risk faktörlerini ve önemlerini belirlemek üzere ‘‘Framingham Study’’ (23), ‘‘the Multiple Risk Factor Intervention Trial’’ (MRFIT) (24), the Prospective Cardiovasküler Munster’’ (PROCAM) (25), ‘‘Collaborative Trial on Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease’’ (26), ‘‘the Oslo Diet-Heart Study’’ (22), ‘‘the Stanfort Coronary Risk Intervention Project’’ (SCRIP) (27) projeleri gerçekleştirilmiştir.

Bu risk faktörleri değiştirebilen (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi), kontrol altına alınabilen (hipertansiyon, DM, hiperlipidemi gibi) ve değiştirilemeyen (aile hikayesi, yaş, cinsiyet gibi) olarak sınflandırılabilir. Bu sayılan klasik risk faktörlerine ilaveten günümüzde koroner arter hastalığına yol açtığı bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler artmış homosistein, hsCRP, Lp (a), fibrinojen seviyesi ve bazı enfeksiyonlar sayılabilir (Tablo 1).

Tablo.1.KAH Risk Faktorleri (22)

Ateroskleroz Risk Faktörleri		
Geleneksel Faktörler		**Yeni Risk Faktörleri**
Sabit Faktörler	**Modifiye Edilebilen**	
Yaş	Sigara	Homosistein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Hiperlipidemi	C-Reaktif Protein
	Diyabet, insülin rezistansı	Enfeksiyon
	Obezite, metobolik sendrom	Küçük yoğun LDL-oxide LDL
	Sedanter yaşam	Fibrinojen/PAI-1/VWF antijen
	Mental stres, depresyon	

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (28). :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (22) :

1. Lipid Risk Faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Non-lipid Risk Faktörleri

A. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

a. Hipertansiyon

b. Sigara içiyor olmak

c. Diyabetes Mellitus (DM)

d. Fazla kiloluluk/Obezite

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyeti

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (28) :

1. Yaş (erkeklerde ≥45, kadınlarda ≥55)

2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (Kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

5. Düşük HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)

6. Yüksek LDL kolseterol (LDL ≥130 mg/dl)

*****HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltır).
***DM** varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.2.1.Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 2'de özetlenmiştir (28).

Tablo.2.Lipid Düzeylerinin Karşılaştırılması (NCEP ATP III)

	LDL KOLESTEROL (mg/dl)	TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	TRİGLİSERİT (mg/dl)
OPTİMAL	< 100		
NORMAL	100-129	<200	<150
SINIRDA YÜKSEK	130-159	200-239	150-199
YÜKSEK	160-189	≥240	200-499
ÇOK YÜKSEK	≥ 190		≥ 500

2.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (29). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü (AMI) riskini 2-3 misli arttırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 arttırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (30). Koroner arter hastalığı olan veya koroner bypass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (31).

TEKHARF çalışmasının izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla arttırmaktadır. Sistolik hipertansiyonlularda nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınımızda bulunduğu tahmin

edilmektedir (32). Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılmasına ek antihipertansif ilaçlar ile düşürülebilir (33).

2.2.3. Sigara İçiciliği

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (34). Sigara içiciliği riski iki-üç kat arttırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (35). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (17).

TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (32). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (36, 37).

Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde, hastalık riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (38). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (39).

2.2.4. Diyabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır (28, 40). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (17). Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur (16, 17). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan miyokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır (41). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla koroner kalp hastalığı riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (42).

NCEP ve ADA klavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir (28, 40). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin ≤ %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (40). HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (43).

2.2.5. Obezite

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (44). Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (45). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (33). Obezite, artmış kardiyovasküler olaylar ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (46, 47).

İnsüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompansatuar hiperinsülineminin hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (48). Metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (28) (Tablo 3).

Tablo.3.NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (28)

RİSK FAKTÖRÜ	**TANIM**
Abdominal Obezite(bel çevresi) Kadın Erkek	 >88 cm >102 cm
Trigliserid	≥150 mg/dl
HDL Erkek Kadın	 <40 mg/dl <50 mg/dl
Kan Basıncı	≥130/85
Açlık Plazma Glukozu	≥ 110 mg/dl
Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.	

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun yaygın olduğunu göstermiştir. Koroner kalp hastalığına yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (32).

Vücut kitle indeksi (VKİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m^2) olarak hesaplanır. VKİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; VKİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (17, 49). VKİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite, obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. VKİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (17, 49, 50).

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli

olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (51).

Toplumumuzda obezitenin sıklığının giderek artmasından dolayı gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Ayrıca fazla kilolu ve obez kişilerin kalori kısıtlaması yapmaları ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını vermeleri gerektiği yönünde teşvikler yapılmalıdır (52).

2.2.6. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp kastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (53). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (54). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlık artmakta, kan basıncı düşmekte endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (55, 56). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir (57). Haftada en az 5 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (58, 59).

2.2.7. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenebilir nedenleri olarak düşünülebilir (60). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (61, 62). Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür (61).

Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (15). Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir (63).

2.2.8. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (17). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (21). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar (20). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (64).

2.2.9. Ailesel Predispozisyon

Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (17, 21). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (65, 66).

2.3.KLİNİK AÇIDAN KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH)

Aterosklerotik hastalığın en ciddi tutulum yeri koroner arterler olup yine en ciddi klinik yansıması koroner arter hastalığıdır. Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asya'da ise artmaktadır. KAH prevalansının azalmasında, bu toplumlarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile savaşın büyük katkısı olmuştur. Riskin arttığı toplumlarda ise obezite ve diğer çevresel etmenlerde olumsuz yönde gidiş gözlenmiştir. Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda koroner arter hastalığına yol açan çok sayıda risk faktörü iyi tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri, gelecekteki KAH riskinin belirlendiği Framingham Çalışması gibi popülasyon çalışmaları sonucunda ortaya çıkmışlardır. Risk faktörlerinin belirlenmesi ardından bunları ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Çok yönlü risk faktör modifikasyonunun kardiyak mortaliteyi azalttığına yönelik çok sayıda çalışma vardır (67).

Koroner arter hastalığının subklinik formu çok defa gençlik yıllarında başlayıp, orta ve ileri yaşlarda klinik forma dönüşür. Klinik belirti vermesi için çeşitli klinik yöntemlerle saptanan miyokard iskemisinin ve/veya disfonksiyonunun varlığı gereklidir.

Klinik KAH kendini dört biçimde gösterir:

a) Ani ölüm,

b) Kronik koroner kalp hastalığı (KKH),

c) Akut miyokard iskemisi sendromları,

d) Konjestif kalp yetersizliği.

Klinik koroner arter hastalığına yakalanmış kişinin ömür beklentisi ortalama 10-12 yıldır. Bu süre hastalığın stabilite derecesine, diğer bir deyimle, akut iskemik olayların gelişip gelişmemesine bağlıdır.

Ani ölen koroner hastalarında genellikle iki ya da üç damar hastalığı bulunur. KAH çoğunlukla stabil angina pektoris eşliğinde ise de, EKG veya diğer yöntemlerle ortaya konabilen sessiz miyokard iskemisi formunu da sergileyebilir. Ani ölüm bir yana bırakılırsa, akut koroner sendromların büyük bölümü akut miyokard infarktüsünden (AMİ), bir kısmı kararsız anginadan ibaretttir. Koroner arter hastalığının ilk ortaya çıkış biçiminin epidemiyolojik çalışmalara göre %20-25'inde ani ölüm, %35'inde stabil angina pektoris, %30'unda AMİ, %10'unda kararsız angina, %1-2'sinde de konjestif kalp yetersizliğinin eşlik ettiği iskemik kardiyomiyopati olduğu yolunda görüş hakimdir.

KAH'a yakalanmış 3.1 milyon Türk erişkininin varolduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda kesin kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda, korunma stratejileri aracılığıyla mortalite ve morbidite de anlamlı azalma elde edilebileceği hususu kesin olarak kanıtlanmıştır (68).

2.3.1.Tanı

Kararlı KAH'nın tanı ve prognoz belirlemesinde başka ne tür seçenekler mümkün olursa olsun; anamnez, fizik muayene ve EKG temeli teşkil eder. Bu temelden hareketle, noninvazif ve girişimsel yöntemlerden yararlanma kararına varılır. Egzersiz (stres) EKG, ayaktan EKG izlemesi (Holter), stres miyokard perfüzyon görüntülemesi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tanı koymada ve prognozu belirlemede sıklıkla uygulanmaktadır (69). Kararlı KAH'nın ve akut koroner sendromların altın standart tanı ve tedavi yöntemi koroner anjiyografidir.

2.4.ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE NİTRİK OKSİT

2.4.1.Endotel

Endotel tüm damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan tek sıralı yassı epitelyum hücrelerden oluşan otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır. Vazodilatatör ve vazokonstriktör substratların yapımında etkili olarak, vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynar (70). Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer vazifesi görür. Bu görev yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlenmesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynar (71, 72). Bir endokrin organ olan endotel hücreleri 70 kg ağırlığındaki bir insanda 6 tenis kortu büyüklüğünde bir alan kapsar. Yaklaşık 1800 gr ağırlığında, vücuttaki en büyük endokrin organ olup total endotel hücre sayısı 1 trilyon kadardır.

Endotel hücrelerinin fonksiyonları:

1**.** Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluşturur.

2. Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey vazifesi görür.

3.Vazodilatatör ve vazokonstriktör mediyatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonusu kontrol eder.

4.Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenler.

5.Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar.

6.Çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılar.

7.İnflamatuvar ve immünolojik olaylarda rol oynar.

8.Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonunda görev alır (71, 72).

Endotel fonksiyonlarını ve normal fizyolojisinin sürekliliğini salgıladığı birçok medyatör ile sağlar. Bu medyatörler Tablo 4'de belirtilmiştir (72, 73). Endotelden salınan majör vazodilatatör NO'dur.

Tablo.4.Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

Vasokonstriktörler	**Vasodilatatörler**	**Antitrombotik (homeostaz) maddeler**	**Büyüme modülatör / mediatörleri**		**İnflamatuar mediatörler**	
Angiotensin converting enzim (ACE)	Nitrikoksit (NO=EDRF)	Trombomodülin	**a) Büyüme promotörleri**	**b) Büyüme inhibitörleri**	**a) Adhezyon molekülleri**	**b) Antijenler**
			Endotelin	Prostasiklin	Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü (ELAM)	Major histokompatibilite kompleks 2 (MHCII)
Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3)	Adrenomedüllin	Doku plazminojen aktivatör (t-PA)	PDGF	Heparin sülfat	İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM)	
Angiotensin II	Endotelium derived hiperpolarizing faktörler	Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1)	Basic FGF	TGF-β	Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)	
Tromboksan A2	Prostasiklin (PGI2)		IGF-1	NO		
Asetil kolin, araşidonik asit, PGH2, trombin, nikotin	Bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamin, substance P		IL-1	Bradikinin		
			ATII			

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir. Endotel disfonksiyonu terimi endotel bağımlı vazodilatasyonundaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmasına rağman lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (74, 75). Endotel disfonksiyonunda ilk görülen NO aracılı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun

endoteliyal disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve aterosklerozu tetiklediği bilinmektedir (76). İlk olarak 1986 da ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir (77). Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vasodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol oynamaktadır. Endotel bağımlı dilatasyonda bozulmaya neden olan durumlar Tablo 5'da gösterilmiştir (75).

Tablo.5.Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet	Gebeliğin indüklediği HT
Hiperkolesterolemi	İnsulin rezistansı	Preeklampsi
Düşük HDL kolesterol	Variant angina	Pulmoner hipertansiyon
Yüksek Lp(a)	Sendrom X	Metiyonin yüklemesi
Küçük yoğun LDL	Hiperglisemi	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Aktif-pasif sigara içiciliği	Kawasaki hastalığı
Yaşlanma	Dilate kardiyomyopati	Chagas hastalığı
Vaskülitler	Post menapozal kadınlar	Transplantasyon aterosklerozu
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü	Akut postprandiyal hiperglisemi	

2.4.2.Nitrik Oksit (NO)

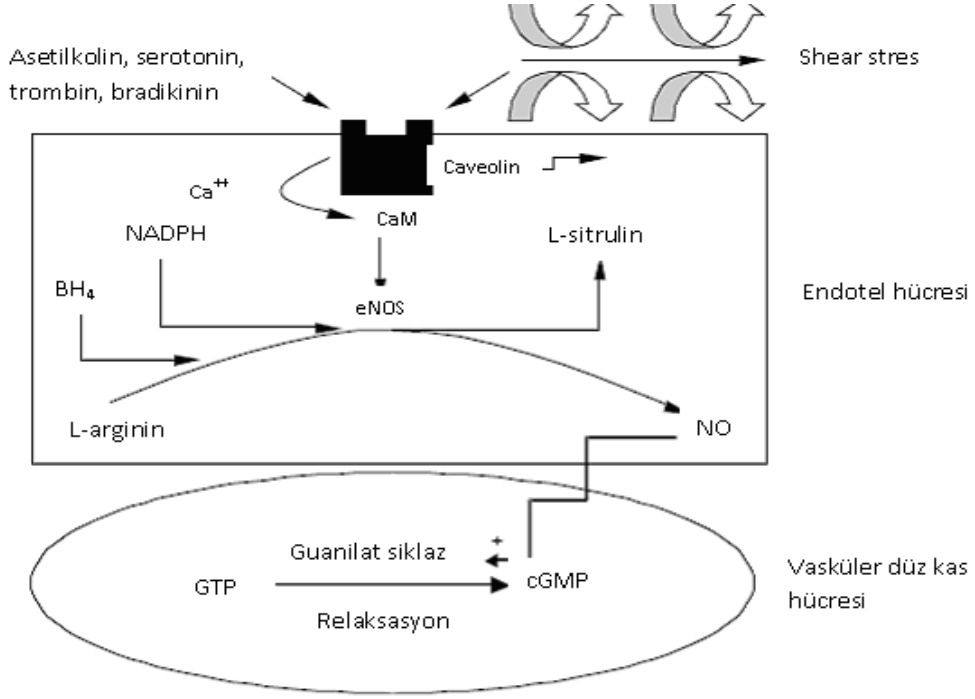
Endotelyal gevşetici faktör varlığı ilk olarak Furchgott ve Zawadzki tarafından 1980 yılında tavşan aort halkasında sağlam bir endotel varlığında asetilkoline gevşeme şeklinde yanıt verilmesiyle fark edilmiştir. Bu çalışmada sağlam ve perfüzyonu düzgün olan tavşan aort kesitlerinde noradrenalin ile oluşturulan vazokonstrüksiyonun asetilkolin ile vazorelaksasyona dönüştüğü, fakat endotel tabakası çıkarılan aort kesitlerinde vasküler düz kasın vazodilatasyon

yeteneğinin kaybolduğu gözlenmistir. Bu nedenle endotel kaynaklı gevşetici faktör (EKGF) olarak tanımladıkları nonprostanoid vazodilatör bir maddenin varlığına işaret etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu yeni faktörün normal endotel tarafından salındığı, çesitli ilaç ve ilaç dışı maddeler ile salınımının artırıldığı gözlenmiştir (78). Daha sonra 1987 yılında Moncada ve ark. tarafından bu maddenin Nitrik Oksit (NO) olduğu olduğu gösterilmiştir (79). 1988 yılında NO'nun vücutta haberci bir molekül olarak fonksiyon gördüğü merkezi sinir sisteminde gösterilmiştir. Bir yıl sonrada NO sentezleyen enzimin varlığı saptanmıştır.

NO eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. NO'nun bu özelliği onu eşsiz bir mesajcı yapar. Yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer ve hızla reaksiyona girer. Yarı ömrü 10-50 saniyedir (80).

2.4.2.1.Nitrik Oksit Sentezi

NO, L- arginin aminoasidinin N terminalindeki guanidino atomunun nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından oksidasyonu ile sentezlenir. Tepkimenin ilk basamağında N-Hidroxi Arginin (N-OH-Arginin) oluşur. Enzime sıkı bağlı olan ara ürün ikinci aşamada sitrülin ve nitrik okside çevrilir. Bu işlem için beş adet kofaktör; flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), Hem, kalmodulin, tetrahidrobiyopterin (BH4) ve iki divalan katyon (kalsiyum ve hem demiri) gerekmektedir (81) (Şekil 3).



(NO: Nitrik oksit, eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz, BH4: Tetrahidrobiopterin, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, CaM: Kalmodulin, GTP: Guanozin trifosfat, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, Ca++: Kalsiyum)

Şekil 3. Endotel hücreleri tarafından Nitrik Oksit üretimi

Nitrik oksit sentezini katalizleyen NOS enzimlerinin konstitütif (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere iki temel izoformu bulunur. Konstitütif enzimin ayrıca iki izoformu vardır. Bunlardan biri endotelyal NOS (eNOS) olup, ağırlıklı olarak zarsal bir enzimdir ve endotel kaynaklı gevşeme faktörünün sentezinden sorumludur (Tablo 6). Konstitütif enziminin ikinci formu ise merkezi sinir sistemi ve nöronlarda haberci molekül olarak kullanılan NO'nun üretiminden sorumlu olup, nöronal NOS (nNOS) olarak adlandırılır (82).

Tablo.6.NOS enziminin tipleri ve özellikleri

	Tip 1	**Tip 2**	**TİP 3**
Diğer adı	**nNOS**	**iNOS**	**eNOS**
Kaynak	Nöral ve epitelyal hücreler	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit	Endotel hücreleri
Salınım	Yapısal	İndüklenebilir	Yapısal
Regülasyon	Ca+2/ Kalmodulin	Yok	Ca+2/ Kalmodulin
Kromozom	12	17	7
Fonksiyonu	Sinyal iletimi	Sitotoksik, sitostatik, Sitoprotektif	Sinyal iletimi
NO miktarı	Düşük (pikomol)	Yüksek (nanomol)	Yüksek (nanomol)

(nNOS: Neuronal NOS, iNOS: İnducible NOS, eNOS: Endotelyal NOS, Ca+2: Kalsiyum, kDa: Kilo dalton)

Konstitütif enzimlerin aktiviteleri mutlak olarak Ca++/kalmodulin bağımlıdır. Kısa süreli NOS enzimini katalizlerler. Aktiviteleri düşüktür. Enzimlerin aktiviteleri glikokortikoidlerden etkilenmez. Endotelyal tipi; mast hücreleri, plateletler, pankreasın beta adacıklarında, vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Nöronal tipi; sinir sistemi, adrenal bez (medulla ve korteks) ve astrositlerde bulunur. NOS enziminin indüklenebilir olan izoformu (iNOS) ise alt birim olarak kalmoduline ihtiyaç duyar. Aktivitesi için hücre içi kalsiyum derişiminin artması gerekli değildir. iNOS sitoplazmik bir enzimdir. Uzun süreli NO sentezini katalizlerler. Enzim aktivitesi yüksektir. Bu izoform ilk olarak makrofajlardan saflaştırılmıstır. iNOS enziminin sentezini lipopolisakkaritler gibi çesitli bakteriyel ürünler ile inflamatuar sitokinler (interferon gama, IL–1, IL–2, TNF-α gibi) indüklerler. Glukokortikoidler, transforming growth factor (TGFB), IL-3,IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ise iNOS indüklenmesini inhibe ederler. iNOS sadece fagositik lökositlere özgü olmayıp, uygun indüksiyon saglandıgında bütün çekirdekli hücreler bu enzimi sentezleme yeteneğine sahiptir (82). iNOS'un cNOS'dan farkı kalsiyumdan bağımsız hareket

edebilmesi nedeniyle kalmoduline sıkıca bağlanmasıdır (83). iNOS bir kere indüklenince o hücre ömrü boyunca NO sentez edebilir.

NO normal şartlarda sürekli olarak salınırken, çeşitli fizyolojik agonistler, shear stres ve farmokolojik ajanlar da NOS enzmini stimüle ederek NO sentezini artırırlar. Tablo 7'de NO salınımını artıran etkenler gösterilmiştir.

Tablo.7.NO salınımını artıran etmenler

Fiziksel	**Kimyasal**
Arter duvarında kan akımının oluşturduğu pulsatif stres ve shear stres	-Dolaşımdaki hormonlar (Katekolaminler, asetilkolin, vazopressin) -Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, adenozin difosfat (ADP)) -Koagulasyon sırasında olusan maddeler (Trombin) -Damar duvarındaki otokoidler (Histamin, Bradikinin)

2.4.2.2.Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri

NO, NOS enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucu oluşmaktadır. L-arginin analogları, L-arginin yerine geçerek NOS enzimini yarışmalı olarak inhibe edip NO yapımını önlerler.

NG-monometil-L-arginin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir. Vallance ve arkadaşları 1992 yılında insan plazmasında NO sentezini inhibe eden bir madde olduğunu gösterdikten sonra Böger ve arkadaşları bu maddenin ADMA olduğunu ve NOS'u çeşitli klinikopatolojik durumlarda inhibe ettiğini göstermişlerdir (84, 85). ADMA ile ilgili yapılan araştırmalar sırasında simetrik yapıda bir dimetilarginin daha keşfedilmiştir (SDMA). Ancak bu molekülün NOS

üzerinde inhibitör etkisi olmadığı görülmüş ve patolojik olaylardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (86).

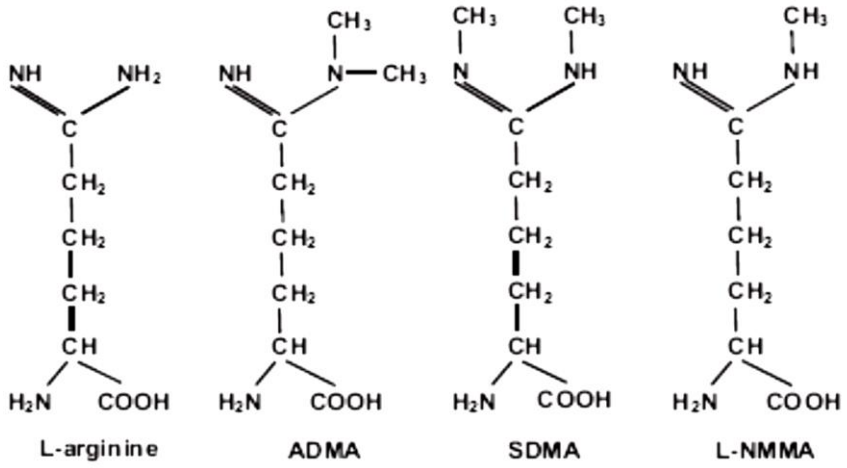
2.4.2.3.Nitrik Oksit Fonksiyonları

1. Trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. NO bu etkilerini ayrıca trombosit içi kalsiyum artışını ve trombositlerdeki P-selektin ekspresyonunu inhibe ederekte gösterir (87).
2. Vasküler ve vasküler olmayan düz kasların gevşemesini sağlar. Böylece sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesinde rol oynar (88).
3. Lipid peroksit radikalleri ile reaksiyona girerek antioksidan etki gösterir. Bu özelliği ile arter duvarında LDL oksidasyonunu önleyebilmektedir (89).
4. Düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder.
5. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve migrasyonunu önler. Lenfosit aktivasyonunu indirgeyerek kronik ve akut inflamatuvar reaksiyonları düzenler (90).
6. Santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak kabul edilmektedir (91).
7. Sindirim sisteminde mukoza koruyucu olarak rol oynamaktadır (92).

2.4.3.Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

1992 yıllında Vallance ve arkadaşları asimetrik dimetilarginini (ADMA) ilk olarak insan plazma ve idrarında NOS'un endojen inhibitörü olarak tanımlamışlardır. İnsanlarda ilk kez böbrek yetersizliği olanlarda tespit edildiği için üremik toksin olarak adlandırılmıştır (84). Bugün ADMA'nın plazma düzeyi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, hiperhomosisteinemi, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, sigara içimi gibi birçok durumda arttığı saptanmıştır (93).

ADMA metilarginin grubu bir maddedir (Şekil 4). Bu maddeler, protein yıkımı sırasında oluşan arginin rezidülerinin metilasyonu ve hidrolizi ile ortaya çıkar (Şekil 5) (8, 94, 95). Simetrik dimetilargininin NO sentezini inhibe edici etkileri yoktur. ADMA ve L-NMMA, NOS aktivitesini yarışmalı olarak inhibe eder. ADMA'nın plazmadaki konsantırasyonu L-NMMA'nın yaklaşık 10 katıdır ve NO sentezinin esas inhibitörüdür (8, 95).

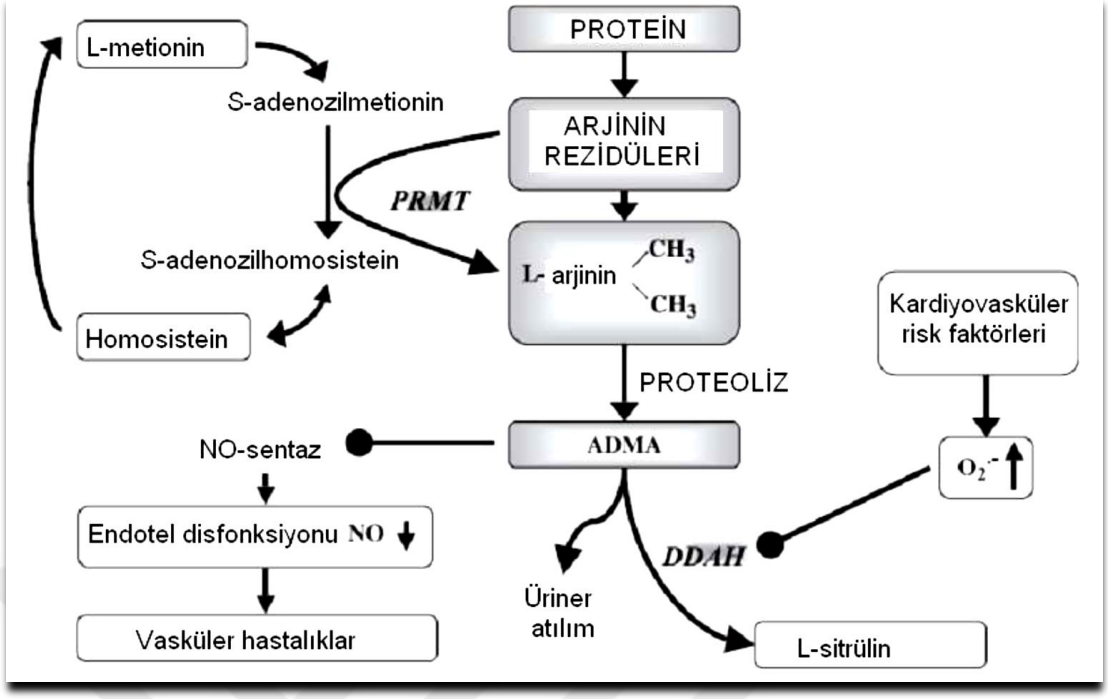


Şekil 4.Metilarginin grubu maddeler

(ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SDMA: Simetrik dimetilarginin, L-NMMA: NG-monometil-L-arginin)

ADMA endotel hücre sitoplazmasında plazmaya gore 8-12 kat daha yuksek konsantrasyonda saptanmıştır (96). Bogle ve arkadasları ADMA duzeylerinin sitoplazmada ekstraselüler ortama gore daha yuksek konsantrasyonda olduğunu ve L-arjinin ile dimetilargininlerin hücre içine girmek için yarıştığını göstermiştir (97).

ADMA konsantrasyonu sağlıklı kişilerde ortalama 1.0±0.1 µmol/L (202.25 ng//ml)'dir (70). Bu değer bakılan yönteme göre değişebilir. Sağlıklı kişilerde ADMA'nın yarı ömrü ortalama 23.5±6.8 dakika olarak bulunmuştur (98).



Şekil 5.ADMA sentezi, metabolizması ve atılımı

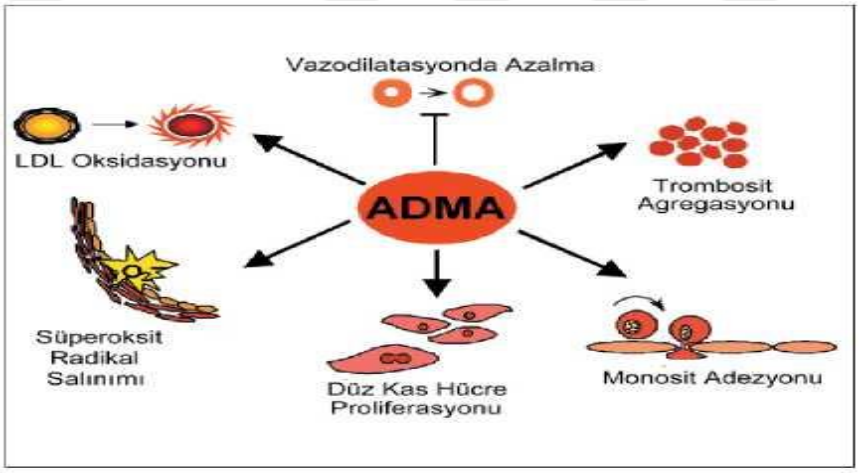
(PRMT: Protein-arginin metiltransferaz, ADMA: Asimetrik dimetilarginin, NO: Nitrik oksit, DDAH: Dimetilarginindimetilaminohidrolaz. **)**

2.4.3.1.ADMA Sentezi Metabolizması ve Atılımı

Protein-arginin metil transferaz -I (PRMT- tip 1) enziminin katalize ettiği reaksiyon ile S-adenozilmetioninden alınan metil grupları protein yıkımı sırasında oluşan arginin rezidülerine transfer edilir ve oluşan dimetilarginin moleküllerinin proteolizi ile ADMA sentezlenir (8, 94, 95). Reaksiyonu protein-arginin metil transferaz -II (PRMT- tip 2) katalize ederse SDMA oluşur. L-NMMA ise her iki enzimin katalize ettiği reaksiyonlar ile sentezlenir (8, 94, 95). Altı tane PRMT geni klonlanmıştır ve PRMT 1'den 6'ya kadar kodlanmıştır (8).

ADMA ve L-NMMA'nın %90'ından fazlası dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile metabolize olur. ADMA, DDAH tarafından sitrülin ve dimetilamine hidrolize edilirken, L-NMMA ise sitrülin ve monometilamine hidrolize edilmektedir. ADMA ve L-NMMA' nın küçük bir kısmı da böbrek tarafından atılmaktadır. DDAH enziminin iki izoformu vardır. Bu

izoformlar benzer gen yapısı ve benzer enzim aktivitesine sahiptirler ancak dağılımları farklı dokulardadır. DDAH-1 enzimi nöronal NOS eksprese eden dokularda, yüksek olarak beyin, karaciğer, adrenal bez, testis ve böbrekte, DDAH-2 enzimi, kalp, aorta, plesanta gibi endotel NOS ve indüklenebilir NOS eksprese eden dokularda bulunmaktadır (8, 99). DDAH enziminin farmakolojik inhibisyonu ADMA konsantrasyonunu arttırır, NO üretimini azaltır. DDAH aktivitesi oksidatif strese aşırı duyarlıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres PRMT enziminin aktivitesini artırarak ve DDAH aktivitesini azaltarak ADMA düzeyinde artışa sebep olur. DDAH aktivitesi TNF-α veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azalmaktadır (Şekil 6) (100).



Şekil 6.ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkisi (100).

ADMA böbrekten atılır. Kronik renal yetersizliği olan hastalarda sağlıklı kişilere göre ortalama 2-10 kat daha yuksek konsantrasyonda bulunmuştur. ADMA konsantrasyonu hemodiyaliz ile azalmaktadır ancak periton diyalizi ile değişmemektedir (8, 101-103).

2.4.3.2.ADMA ve Kardiyovasküler Sistem

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken evresini gösterir. ADMA endotel disfonksiyon belirteci olarak kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede önemlidir ve kardiyovasküler sistemde çesitli etkilere sahiptir. Sağlıklı kişilere

ADMA infüzyonu yapılarak etkileri değerlendirilmiştir. Bu etkiler şu sekilde sıralanabilir (98, 104, 105);

- Kardiyak debide azalma
- Kalp hızında azalma
- Sistemik vasküler dirençte artma
- Sistemik kan basıncında artma
- Önkol kan akımında azalma
- Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma
- Böbrekten sodyum tutulumunda artma
- NO'nun ikinci habercisi olan cGMP'nin plazma konsantırasyonunda azalma
- Renovasküler dirençte artma
- Renal kan akımında azalma
- Filtrasyon fraksiyonunda artma

Bugüne kadar yükselmiş ADMA konsantrasyonu ile KVH arasında ilişki gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çok merkezli vaka kontrollü Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) çalısmasında, 131 KAH olan ve 131 kontrol grubu alınmıştır. ADMA düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ADMA seviyesinin >0.72µmol/L olan grupta; <0.58µmol/L olan gruba göre KAH'da 6 kat artma saptanmıştır. Değerlerin regresyon analizi sonucu, ADMA'nın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (106). Volkanen ve ark. Finlandiya'da 150 orta yaşlı sigara içmeyen bireylerde yaptıkları çalışmada yüksek ADMA değerlerinin 3.9 kat artmış AKS riski ile birlikte olduğunu saptamışlardır (107).

Stabil angina pektorisli hastalardan ADMA düzeyleri yüksek olanlarda, ileriki dönemde perkütan işlem yapılanların işlem sonrası ciddi kardiyovasküler komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (108). Yapılan bir çalışmada karotis aterosklerozu yüksek rezolüsyonlu Doppler ultrason ile değerlendirilmiş ve ADMA düzeylerinin yüksek rezolüsyonlu ultrason ile ölçülen karotis intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca ADMA düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı araştırmada ADMA

düzeyleri ile toplam mortalite ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ADMA düzeyleri yüksek olan hastaların mortalite hızı yüksek bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada da vazospastik anginalı hastalarda ADMA düzeyleri daha yüksek saptanmış ve vazospastik anginanın patogenezindeki azalmış NO üretiminin nedeni olarak artmış ADMA düzeyleri gösterilmiştir (110).

Tüm bu çalışmalarda eşlik eden risk faktörleri değerlendirilmiş ve bunlardan bağımsız olarak ADMA'nın koroner olaylar ve kardiyovasküler mortalitenin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (111, 112).

ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu mekanizması; vasküler NO elde edilebilirliğinin azalması, vasküler süperoksit seviyelerinin artması ile olmaktadır (100). Örneğin; alzheimer, demans ve vasküler demansta, artmış serum ADMA seviyesi etkisiyle NO düzeyinin azalmasının bilişsel fonksiyon kaybına neden olduğu düşünülmektedir (113). Böylece bu çalışmalar ile endotel disfonksiyonunun olduğu birçok hastalıkta**;**

- Ciddi karaciğer yetmezliği,
- Kronik böbrek yetmezliği,
- Hiperinsülinemi,
- Hiperlipidemi,
- Hiperglisemi,
- Hipertansiyon,
- Hiperhomosisteinemi,
- Koroner arter hastalığı,
- Periferal arter darlıkları,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Stroke,
- Pulmoner hipertansiyon,
- Alzheimer,
- Demans vb.

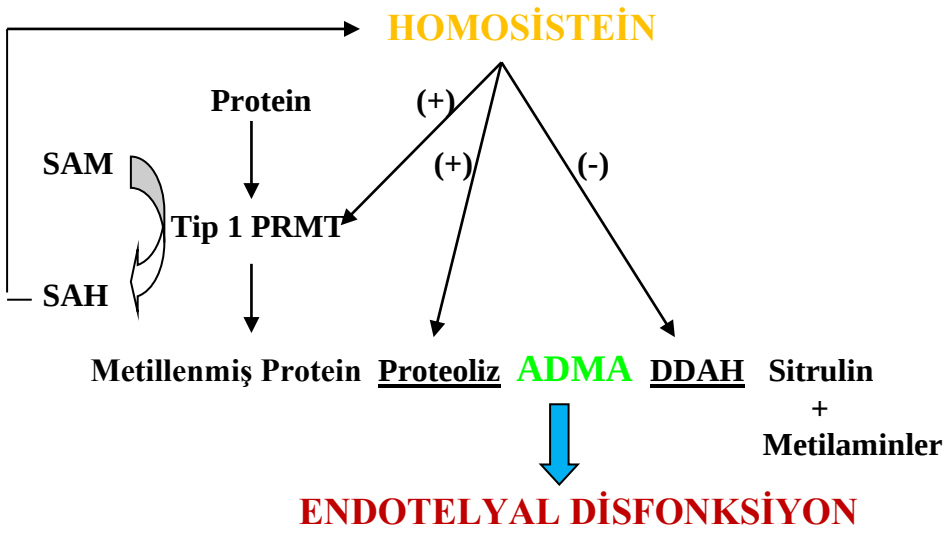
serum Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) düzeylerinin arttığı ispatlanmıştır.

2.4.3.3.ADMA ve Homosistein İlişkisi

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve yapısında sülfür bulunduran esansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınmaz, proteinlerin yapısına katılmaz ve sadece metiyonin metabolizmasının bir ara ürünü olarak vücutta bulunur (114). Metiyonin düzeyinin fazla veya az olmasına göre

homosistein iki şekilde; transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birine katılarak metobolize olur. Folik asit ve B 12 metilasyon potansiyelini artırmaktadır. Bu potansiyelin azalması yüksek homosistein düzeyi ile ilişkilidir. Homosistein damar duvarının intima tabakasındaki düz kas proliferasyonunun uyarılması, damar duvarında lipid birikimin artması, endotelyal zedelenme, lökosit ve trombositlerin aktivasyonu, LDL-K oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, proinflamatuvar bir yanıta yol açan IL-8 miktarını artırması sonucu aterogeneze sebep olabilir (115).

Ayrıca ADMA ve homosisteinin metabolik yolları birkaç noktada kesişir. Metioninden homosistein oluşumu sırasında S-Adenozil Metyonin (SAM) metil grubu vericisidir. Tüm PRMT'ler SAM kullanır. ADMA 2 metil grubu içerir. ADMA sentezi sırasında homosistein oluşur. Homosistein protein yapıları destabilize eder, oxidatif stresi artırarak protein parçalanmasını arttırır. Metillenmiş proteinlerden serbest ADMA'nın salınımını arttırır (Şekil 7). DDAH enzimi ADMA'yı metabolize eder. Homosistein bu enzim aktivitesini inhibe ederek ADMA konsantrasyonlarının artmasına neden olur (116, 117).



Şekil 7.Homosistein –ADMA etkileşimi

2.5.AKUPUNKTUR

Akupunktur; latince iğne (acus) ve batırma, delme (punctura) kelimelerinden oluşmaktadır. Türkçeye "iğnelemek" şeklinde tercüme edilebilir. Geleneksel Çin Tıbbında, hastalıkların vücutta meridyen adı verilen kanallarda dolaşan yaşam enerjisinin (Qi) akışındaki bozukluklar nedeni ile oluştuğu varsayılmaktır. Akupunkturla, vücuttaki meridyenler üzerindeki belli noktalara iğne batırmak suretiyle, bozulan enerji akışının düzeltilmesi amaçlanır. Akupunkturda istenilen sonucu elde etmek için temel unsur deriyi nereden uyaracağını bilmek ve uygun bir şekilde iğnelemektir. Geleneksel Çin tıbbında insan yaşayan evrenin bir parçası olarak kabul edilir ve her şeyin içinde varolan evrensel gücün insanın da içinde bulunduğuna inanılır. Qi adı verilen bu enerji insan vücudunda meridyen denilen kanallarda dolaşır. Akupunktur yöntemi ile bu kanallarda meydana gelen enerji dolaşım engelini ortadan kaldırarak dengeyi sağlamak ve bu şekilde hastalığı önlemek amaçlanır (118, 119).

İnsan vücudunun kendi kendini onarım gücü çok yüksektir. Vücudumuzda bu gücü harekete geçiren belli uyarı noktaları vardır ki, bunlara "akupunktur noktaları" denir. Bu noktalar uyarılarak vücudumuzdaki enerji dolaşımı normale döndürülür ve hastalık hali ortadan kaldırılır. Akupunktur organizmanın kendi kendini tedavi ettiği bir metottur ve en önemli özelliği yan etkisinin olmamasıdır (118, 120).

Who tanımına göre Akupunktur, Geleneksel Çin tıbbının bir parçası olup değişik tekniklerle vücudun belli bazı alanlarına ve kulağa iğne batırmak suretiyle uyarılmasıdır. Bu belirlenmiş alanlar spesifik akupunktur noktaları olarak tarif edilir. Akupunktur tedavisinde hastaya dışardan hiçbir ilaç vb. madde verilmez (13).

2.5.1.Tarihçesi

Geçmişi Çin'de 5000 yıl öncesine dayanan Akupunkturla ilgili yazılı en eski kaynak Çince olan "Sarı imparator Huang Di Nei Jing İç Hastalıkları Kitabı"dır ve yazılım tarihi M.Ö. 200 yılıdır. Bu kitapta 282 akupunktur noktası tanımlanmıştır. Bir Türk hekimi olan İbn-i Sina da 1100 yıllarında akupunktur enerji kanallarından

veya meridyenlerden bahsetmiş, nabız muayenesi ile hastalıkların teferruatlı bir şekilde teşhis edilmelerini anlatmıştır (118-125).

Kulak akupunkturunun gelişmesi ise oldukça yenidir. 50 yıl kadar önce Fransız Dr. Paul Nogier Mısır'a yaptığı bir gezi sırasında bazı kişilerin kulaklarındaki bir noktanın dağlanmış olduğunu fark eder. Nedenini sorduğunda ise bunun bel ağrısına iyi geldiğini öğrenir. Ülkesine döndüğünde araştırmalarına başlar ve kulakta vücudun her bir bölgesi/organı için bir yansıma alanı olduğunu fark eder ve bu dağlanan noktanın bel bölgesine tekabül ettiğini bulur. 1956'da kulakla fetüs arasındaki ilişkiyi açıklarken; 1969'da Refleks Auriculo-Cardiac (RAC) adını verdiği fenomeni açıklamıştır. 1976'da Nogier, kulak kepçesinde 7 ayrı frekansı; 1980'de Enerji, Fazlar ve Lateralite kavramlarını tanımlamıştır. (118-123).

Ülkemizde Akupunktur uygulamasını Sağlık Bakanlığı ancak 1991 yılında resmi olarak onaylamış ve yönetmeliğini yayınlamıştır. Bugün sadece Sağlık Bakanlığı'nın sertifika verdiği hekimler ve diş hekimleri uygulama yetkisine sahiptir (118, 119).

2.5.2.Akupunktur Nokta ve Meridyenleri

Akupunkturda uygulama deriye ve deri altındaki kas dokusuna yapılır. Akupunktur noktalarının % 70-80 kadarı vücuttaki tetik noktaları ile aynıdır (126) ve ayrıca birçoğunun kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirlenmiştir (127). Akupunktur noktaları düşük elektriksel dirence sahiptir (128).

Akupunktur noktasına uygulanan iğne stimülasyonu çoğunlukla deride yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Akupunktur noktalarındaki reseptörlerin, bu noktaların bulunduğu yerle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin; LI 1 (Kalın Barsak 1), Pc 9 (Perikard 9), Lu 11 (Akciğer 11) noktalarının iğnelenmesinde duyu reseptörlerinden dokunma ve basınç reseptörleri, Pc 7 (Perikard 7) noktasının iğnelenmesinde golgi tendon ve/veya basınç reseptörleri, Pc 6 (Perikard 6) ve Lu 10 (Akciğer 10) noktalarının iğnelenmesinde ise derin dokuda yer almalarından dolayı kas iğciklerinin uyarıldığı bildirilmiştir (129).

Akupunktur noktaları vücudumuzun düzenleyici sistemine girişi sağlayan kapılar olarak tanımlanıp vücutta meridyenler üzerinde yer alırlar (120). Meridyenler Qi'nin akış yönü doğrultusunda dizilir ve Qi tüm bu meridyenler arasında dolaşır (130-132). Dolaşan Qi vücutta yüzeyde, ortada ve derinde bulunur ve böylece vücuttaki iç organlarla da bir ilişki halindedir. Vücudun her yerinde dolaşırken herhangi bir katmanda etkilenirse diğer katmanlar da bu durumdan etkilenir. (121, 130). Klinikte kullanılan meridyen sayısı ise 26'dır. 12 çift ana meridyen ve 2 ekstra kanaldan (kollateral) söz edilir.

Ana meridyenler:

1- Akciğer (Ak, Lung=Lu),
2- Kalın Bağırsaklar (KB, Large Intestine=LI),
3- Mide (Mi, Stomach=St),
4- Dalak-Pankreas (DP, Spleen=Sp),
5- Kalp (Ka, Heart=H),
6- İnce Bağırsaklar (İB, Small Intestine=SI),
7- İdrar Kesesi (İK, Uriner Bladder=UB),
8- Böbrek (Bö, Kidney=Kid),
9- Perikart/Cinsellik (PC, Pericardium=Pc),
10- Üçlü Isıtıcı (ÜI, Triple Warmer=TW),
11- Safra Kesesi (SK, Gall Bladder=GB),
12- Karaciğer (Kc, Live=Liv)

Vücuttaki diğer iki kanal ise Arka Orta Kanal (AK, Du=Governing Vessel=GV) ve Ön Orta Kanal (ÖK, Ren=Conception Vessel=CV) adını almıştır. Bu kanallar üzerinde de akupunktur noktaları mevcuttur (120, 133).

Meridyenler üzerinde gerçekleşen enerji akışı sonsuzdur. Bu akış her bir meridyen için günün belirli bir saatinde maksimuma ulaşır. Her meridyenin maksimum etki saati mevcuttur (134, 135).

1.Akciğer (Ak, Lung=Lu): Enerji dolaşımı bu meridyende başlar. Ak-1 noktası ile clavicula'nın altından başlar, Ak-11 noktası ile başparmağın tırnak kenarında biter.

2.Kalın Bağırsaklar (KB, Large Intestine=LI): KB-1 noktası ile işaret parmağının radial ucundan başlar, KB-20 noktası ile sulcus nasolabialis'in yanında biter.

3.Mide (Mi, Stomach=St): Mi-1 noktası ile foramen infraorbitale'nin üstünden başlar, Mi-45 noktası ile ayak ikinci parmak tırnağı dış yan köşesinde biter.

4.Dalak-Pankreas (DP, Spleen=Sp): DP-1 noktası ile ayak başparmağının iç yan kenarından başlar, DP-21 noktası ile altıncı interkostal aralık ve orta aksiller çizginin kesişiminde biter.

5.Kalp (Ka, Heart=H): Ka-1 noktası ile axilla'da başlar, Ka-9 noktası ile küçük parmağın radial tarafında tırnak köşesinde biter.

6.İnce Bağırsaklar (İB, Small Intestine=SI): İB-1 noktası ile küçük parmağın ulnar tarafında tırnak köşesinde başlar, İB-19 noktası ile tragus'un önünde biter.

7.İdrar Kesesi (İK, Uriner Bladder=UB): İK-1 noktası ile canthus medialis'ten başlar, İK-67 noktası ile ayak küçük parmağının tırnak köşesinin dış yanında biter. En uzun meridyen özelliğini taşır.

8.Böbrek (Bö, Kidney=Kid): Bö-1 noktası ile ayak tabanından başlar, Bö-27 noktası ile clavicula'nın sternum'a yakın kısmında biter.

9.Perikart/Cinsellik (PC, Pericardium=Pc): PC-1 noktası ile meme ucundan başlar, PC-9 noktası ile el orta parmağının ucunda biter.

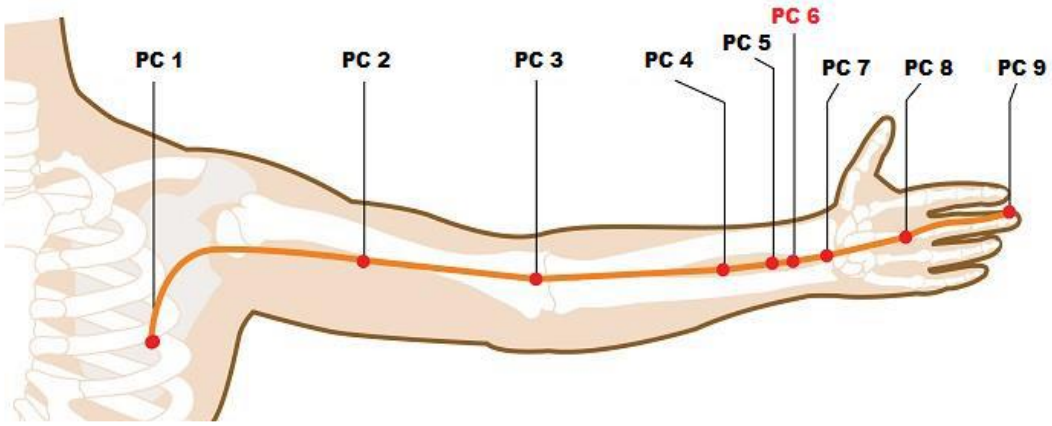
10. Üçlü Isıtıcı (ÜI, Triple Warmer=TW): ÜI-1 noktası ile dördüncü parmak tırnak kenarı ulnar tarafında başlar, ÜI-23 noktası ile kaşın dış yanında biter.

11. Safra Kesesi (SK, Gall Bladder=GB): SK-1 noktası ile gözün canthus lateralis'inden başlar, SK-44 noktası ile ayak dördüncü parmak dış yanında biter.

12. Karaciğer (Kc, Live=Liv): Kc-1 noktası ile ayak başparmak dış yanında başlar, Kc-14 noktası ile meme ucu hizasında altıncı interkostal aralıkta biter.

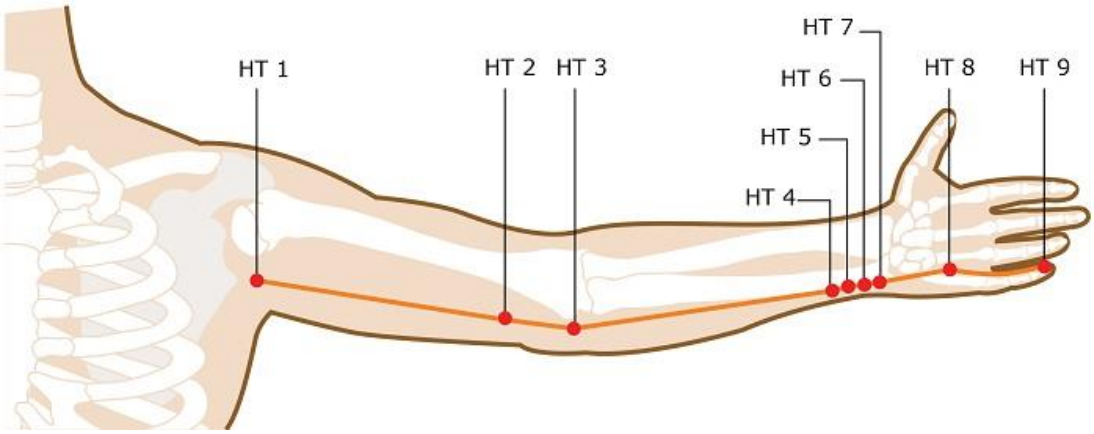
Çalışmamızda kullanılacak olan meridyenler; Perikard(PC) ve Kalp(HT) 'dır.

1- **Perikard meridyeni (Pc):** Genel olarak kalp, dolaşım, cinsellik üzerine olumlu etkisi vardır. Enerji akımı merkezden perifere doğrudur. Enerjisini böbrek meridyeninden alır ve üçlü ısıtıcı meridyenine verir. Meridyenin dış dolanımında 9 meridyen noktası vardır (Şekil 8).



Şekil 8.Perikard meridyeni (136)

2- **Kalp meridyeni (HT):** Kalp, ruh ve zeka ile ilişkilidir. Perikard meridyeni ile benzer etkilere sahiptir. Meridyenin dış dolanımında 9 meridyen noktası vardır (Şekil 9).

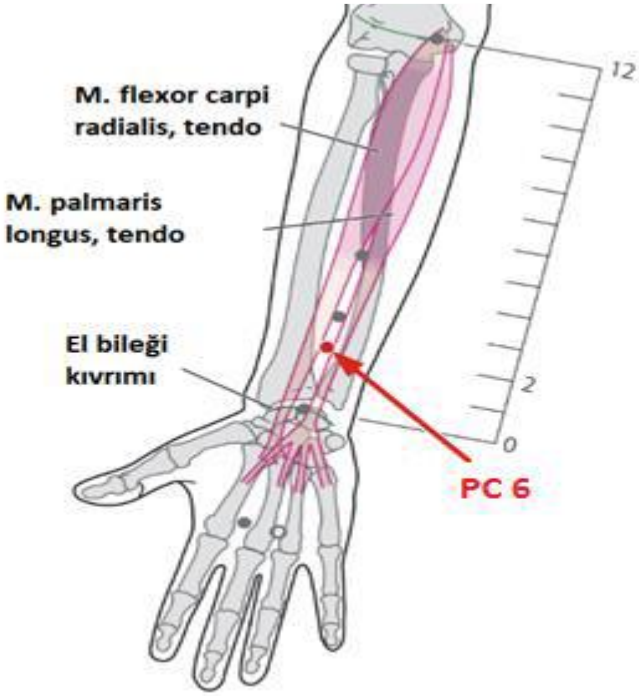


Şekil 9.Kalp meridyeni (136)

Çalışmada seçtiğimiz noktalar; Pc-6 ve Ht-7 ‘dir.

1- **Perikard 6 (PC-6), (Nei-Guan);** El bilek kıvrımının 2 cun (1 cun: hasta başparmak distal eklem kalınlığı) proksimalinde, m. palmaris longus ve m. flexor carpi radialis’in tendonları arasında yer alır. Endikasyonları;

- Kalp ağrısı, anjina pektoris, taşikardi ve ritim bozukluğunda
- Göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve astım
- Mide ağrısı, kusma, bulantı, hıçkırık
- Bağışıklık sistemini güçlendirmede
- Uyku bozukluğu, uykuya dalma güçlüğü ve depresyonda
- Kolda ve ellerde uyuşma, baş dönmesi
- Regl düzensizliği



Şekil 10.PC-6 (Nei Guan - İç Kapı) akupunktur noktası (136)

2- **Kalp 7 (HT-7), (Shen-Men);** Çin tıbında Ruhun kapısı olarak adlandırılır. El bileğinde, fleksör carpi ulnaris tendonunun radyal tarafında, ulna ve pisiform kemikleri arasında yer alır.



Şekil 11.HT-7 (Shen-Men - Ruhun Kapısı) akupunktur noktası (136)

2.5.3.Akupunkturun Vücuttaki Etki Mekanizması

Noktaların cilt yüzeyinde küçük oyuklarda yer aldığı, çevresindeki alanlara göre daha hassas olduğu, palpe edildiğinde hafif sertlik veya pürüz hissedildiği ve iğne ile uygulama yapıldığında Çin tıbbında De Qi hissi olarak adlandırılan olayın gerçekleştiği düşünülmektedir (137).

De Qi hissi, uygulama yapılan noktada lokal kas spazmına bağlı olarak bölgede ağırlık, uyuşukluk, parestezi, gerginlik, ısı artışı, elektrik çarpması hissi gibi tepkilerin ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Akupunktur uygulamasının etkili olması için De Qi hissinin ortaya çıkmasının gerekli olduğu düşünülür (138, 139).

Akupunktur iğnesi batırıldığı zaman, noktanın çevresinde eritem oluşur. Bunun sebebi zarar gören hücrelerden salınan histamin, bradikinin ve benzeri maddelerdir (140).

İnsanlarda ve sıçanlarda akupunktur noktasının altındaki kasın, kasılma oluşturabilecek şiddet ve düşük frekanslı akım ile uyarılmasının akupunktur analjezisi meydana getirdiği belirlenirken, akupunktur noktası olmayan bir noktaya uygulanan aynı özelliklerdeki akımın, analjeziye neden olmadığı gözlenmiştir. Akupunktur noktasının uyarılması sonucu analjezinin meydana gelmesi, dorsal periakuaduktal gri bölgede ve beyin sapı retiküler formasyonunda nöral aktivitenin inhibe olmasına bağlanmış ve akupunktur analjezisinin, hipofizektomi ve üçüncü ventrikül içine beta endorfin antiserumu uygulanmasıyla etkisini kaybettiği gözlenmiştir (141).

Sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırmak amacıyla, beyin analjezi sistemi denilen bir ağrı kontrol sistemi aktive olur. Akupunktur iğnesinin batırılması, ağrı reseptörlerinin yani serbest sinir uçlarının uyarılması ile ağrı kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınmasına neden olur. Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakuaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis paragigantoselülarise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar, omuriliğin dorsal kolonuna ve omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse inerler. Analjezi sistemi içinde beta-endorfin (BE), enkefalin ve serotonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakuaduktal gri madde ve periventriküler

nükleuslardan köken alan ve rafe magnus nükleusunda sonlanan liflerin çoğundan enkefalin salgılanır. Enkefalinler, opioid reseptörlerden mü-1 ve delta reseptörlerine yüksek afinite gösterirler (142) ve ağrılı uyaran ile salınan enkefalinler mü-1 reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezi ve delta reseptörlerine bağlanarak spinal düzeyde analjezi oluştururlar. Ağrılı uyaran, Rafe nükleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden serotonin ve lokal spinal kord nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinlerin ise C ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açar (143).

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada düzeyi yükselen endojen opioidlerden enkefalinlerin ruhsal ve psikolojik durumu düzenlemede rol aldığı belirtilmektedir. Enkefalinlerin antidepresan, antikonvülsif ve anksiyeteyi giderici etkilerinin olduğu bilinmektedir (144). Akupunktur uygulaması ile endojen opioidlere ilave olarak, merkezi sinir sisteminde serotonin düzeyinde de yükselme gözlenmiştir (145). Serotoninin, kişinin kendini iyi hissetmesi, mutlu ve halinden memnun olması, iştahının ve seks dürtülerinin normal düzeyde olması ve psikomotor dengenin sağlanmasında etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir (143).

Akupunkturun immün sistem üzerine etkisinin, endojen opioidlerden BE, Lösin Enkefalin (LE) ve metionin enkefalinin bu sisteme yaptığı etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Lökositlerin proopiomelanokortin mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu ön moleküllerden ACTH ve BE sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer (NK) hücrelerinde, granülositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir (146).

Endorfin ve enkefalinlerin NK hücre aktivitesi, sitotoksik T lenfosit generasyonu, monosit kemotaksi, interferon gama, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-4 ve interlökin-6'nın üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda endojen opioidlerin immünomodülatör etki yaptığı sonucuna varılmıştır (147). Akupunktur uygulamasının immünomodülatör etki yapması, bu

uygulama ile plazmada seviyesi yükselen endojen opioidlere bağlanmaktadır.

Akupunkturun metabolizma üzerine etkisinde, endojen opioidlerden beta endorfinin de rolünün olduğu düşünülmektedir. Diyabetik farelerde Ren 12 (AD 12) akupunktur noktasına yapılan elektroakupunktur uygulaması hipoglisemiye neden olmaktadır. Elektroakupunktur uygulaması plazmada BE düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır. Plazmadaki BE artışı, diyabetik farelerde plazmada insulin düzeyinin yükselmesinin nedeni olarak görülmektedir (148).

2.5.4.Akupunktur Uygulaması ve Yöntemleri

Akupunktur yaklaşık 5000 yıldır vücuda sivri bir cisim batırılarak uygulanmaktadır. Bu, taş çağında sivri taşlar iken sonraları iğneye dönüşmüştür. Günümüzde altın, gümüş ve çelik iğneler duruma göre tercih edilmekte ve kullanılmaktadır. Bu iğnelerin etkinliğini artırmak için iğne ucuna bağlanan pelin otu (artemesia vulgaris) moxa ile iğnelerin ısıtılması yöntemi de oldukça eskidir ve Çin'de hala akupunktur-moxibusyon birlikte anılmaktadır. Uygulama tekniği açısından günümüzde elektroakupunktur, lazer, infrared ve moxa uygulamaları yapılıyorsa da yapılan çalışmalarda kuru iğne uygulamasına karşı belirgin bir üstünlükleri görülmemiştir (118-122).

2.5.4.1.Vücut Akupunkturu

Akupunktur tedavisinde gövde, boyun, baş, kol ve bacaklar, el ve ayaklar gibi vücudun çeşitli bölümleri kullanılır. İnsan vücudundaki belirli akupunktur noktalarına iğneler sayesinde yapılan uyarılarla organizmanın hemen her yerine ulaşabilecek haberler iletilmektedir. Bu iletişim, akupunktur noktasını oluşturan hücrelerden lokal hücresel uyarıların sinir terminallerine ve son olarak da beyne ulaşır. Beyin de bu uyaranı gerekli organlara ulaştırır ve ilgili organ ve uzuvlardaki enerji dengesi düzelir. Dolayısıyla mevcut hastalık da ortadan kalkmış olur. Vücuda konulan iğneler uygulama alanına göre değişik uzunlukta olup iğneler 15-30 dakikalık seans sonunda çıkarılır. Ortalama bir tedavi hastanın durumuna ve hastalığının çeşidine göre değişmekle beraber 10-15 seans yapılarak tamamlanır. Bazen daha uzun süren tedavilerde yapılmaktadır (118, 119).

2.5.4.2.Kulak Akupunkturu

Kulak bir mikrosistemdir, yani vücudun aynasıdır. Vücutta bozulan her fonksiyon kulaktan tespit edilebilir. Kulakta, vücuda ait her organın bir yansıma alanı bulunmaktadır. Bu alan üzerindeki akupunktur noktalarının uyarılması ile organların fonksiyon bozuklukları, ağrılar, hormonal bozukluklar düzeltilebilmektedir. Kulağa hem vücuttaki gibi geçici iğne, hem de haftada bir değişen kalıcı iğne konulabilir (121, 123).

2.5.4.3.Elektroakupunktur

Vücut veya kulaktaki noktalara iğneler takıldıktan sonra bu iğnelerin ucuna elektrik akımı verilir. Özellikle bel-boyun ağrısı gibi ağrılı durumlarda etkilidir (119, 120).

2.5.4.4.Laser Akupunktur

Özel olarak tasarlanmış lazer cihazları ile tespit edilen noktalara laser ışını gönderilerek uygulama yapılır. Özellikle iğne korkusu olanlara ve çocuklara tavsiye edilmektedir. Ancak kuru iğne ile yapılan tedaviye karşı tedavi edici özelliği açısından bir üstünlük gösterilememiştir (124, 125).

2.5.5.Akupunktur Klinik Uygulama Alanları

Akupunktur organizmanın kendi kendini tedavi ettiği bir metottur ve en önemli özelliği yan etkisinin olmamasıdır. Bu tedavi metodu çeşitli hastalıkların tedavisi, analjezi-anestezi ve alışkanlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde bu başlıklar altında özellikle WHO'un belirlediği tedavi edilebilen hastalıklar listesine göre bazı durumlarda primer tedavi edici olarak, bazılarında ise destekeleyici tedavi metodu olarak uygulanmaktadır (13). Bu listeye göre akupunkturla tedavi edilebilen hastalıklar dört gruba ayrılmış ve listelenmiştir:

1. Etkili bir şekilde tedavi edilebilen hastalıklar; Bulantı-kusma, kas-iskelet sistemi ağrıları, baş ağrısı, diş ağrıları, minör depresyon, esansiyel hipertansiyon

2. Tedavi edici etkisi olan ancak daha fazla çalışmalara ihtiyaç olan hastalıklar; Kanser ağrıları, cilt hastalıkları, obezite, seksüel disfonksiyonlar, tütün alşkanlığı, serebrovasküler hastalıklar

3. Geleneksel ve diğer bazı tedavilerle tedavisi zor olan ve akupunkturla tedaviden bazen fayda görebilen hastalıklar; kloazma, renk körlüğü, sağırlık, irritabıl barsak sendromu.

4. Moniterize edilmiş ve modern medikal ekipman altında olan ve akupunktur uygulanabilecek hastalıklar; koma, koroner kalp hastalığı, çocuklarda viral ensefalit, paraliziler vb.

2.5.6.Akupunktur Kontrendikasyonları

DSÖ klavuzuna göre Akupunktur uygulması;

- Gebelik(bazı noktalar hariç)
- Acil durumlarda
- Kanama Diyatezi (masif GİS kanamaları, akut SVO, hayatı tehdit edici diğer organ kanamaları vs.) gibi durumlarda kontrendikedir (149).

2.5.7.Akupunktur Komplikasyonları ve Güvenilirliği

Akupunktur; cilt ve cilt altını kapsayacak şekilde 0,20x15 mm (Kullanım alanına göre daha küçük ve daha büyük boyutlarda da akupunktur iğneleri bulunmaktadır.) ölçülerinde (normal enjeksiyon iğnelerinin (0,80x38 mm) dörte biri kalınlığındadır) steril tek kullanımlık çelik iğnelerin batırıldığı minimal invazif bir işlemdir.

Her invazif işlemde olabileceği gibi Akupunktur uygulamasının da uygulayan kişinin tecrübesi, vücutta uygulama bölgeleri ve akupunktur noktalarına göre değişen acı, eritem, enfeksiyon, kızarıklık vb. bir takım komplikasyonları olabilmektedir.

Akupunktur tedavisinin uygulama biçimi gereği komplikasyon sıklığı çok nadirdir. Fakat yine de Tablo 8'da sıklık durumuna göre karşılaşılabilecek olası komplikasyonlar gösterilmiştir

Tablo8.Akupunktur Uygulamasında Karşılaşma Sıklığına Göre Komplikasyon Sıralaması (150)

Görülme Sıklığı	Komplikasyon
Çok sık	Küçük morluklar, iğnenin batma ağrısı ve kanama.
Sıkça	Hafif dolaşım şikâyeti, baş dönmesi, uygulama sonrası uyuşukluk.
Bazen	Uygulama yerinde birkaç gün sürebilen ağrı
Nadiren	Uygulama yerinde hematom veya birkaç gün sürebilen morluklar
Çok nadiren	Damar veya sinir zedelenmesi (Kural olarak tamamen hemen iyileşir).
Çok ender olarak	Büyük damarların irreversibl yaralanması sonucu hastanede müdahaleyi gerektiren hayatı tehdit edici kanama veya sinir zedelenmesi. Hospitalizasyon gerektirebilecek iç organ yaralanması (plevra, pnömotoraks) Hayatı tehdit edici kanama, anaflaktik şok, nefes almada zorluk, şuur kaybı, kramp hali, inhibisyon.

Noktanın bulunduğu vücut bölgesi komplikasyon ciddiyetine etkilidir. Çin'de yapılan bir çalışmada 479 vakaya çeşitli endikasyonlarla akupunktur uygulanmış. Bu vakalardan Pc-6 noktasına işlem yapılanlardan yalnızca iki tanesinde palmar kas kontraksiyonu gelişmiş ve sekel bırakmadan iyileştiği gözlenmiştir (151).

Bunun yanında yaptığmız çalışmada hastaların tamamına yakını tekli veya çoklu antiplatelet ve antikoagülan gibi kan sulandırıcı ilaçlar kullanmaktadır. Bunun neticesinde iğne giriş yerinde eritemden başlayıp ekimoz ve hatta hematoma kadar ilerleyebilen kanama odakları olabileceği akıllara gelmektedir. Bu saydığımız komplikasyonların çok nadir olduğunu ve kan sulandırıcı ilaç kullanan hastalarda da akupunktur uygulamasının güvenilir olduğunu ispatlayan birçok çalışma mevcuttur.

Örneğin;

1. Young-Jee Kim, Soo-Kyung Kim ve arkadaşları Kore Kyung Hee Üniversitesi Hastanesi'nde Strok ve Nörolojik Bozukluklar Merkezi'nde Akupunktur tedavisi alan hastalar arasından aldıkları kan sulandırıcı ilaçlara göre üç grup belirlemişlerdir. Grup A warfarin kullanan; Grup B antiplatelet ilaç kullanan ancak warfarin kullanmayan; C grubu ise ne warfarin ne de antiplatelet ilaç almayan kontrol grubu olarak üç grup belirlendi. Toplam 242 hasta ve 4891 seans akupunktur tedavisi belirlenmiştir. Akupunktur ile ilişkilendirilebilecek olası yan etkiler; mikrosızıntı(oluşum hızı 30 sn içerisinde durdurulan kanama), ödem, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı ve kusma, pnömotoraks, iğne kırığı, deri döküntüsü ve ağrı olarak tanımlanmıştır. Toplam yan etki insidansı grup A'da% 4.0, grup B'de% 6.9 ve grup C'de% 5.5 idi. Aşırı kanama veya pnömotoraks gibi ciddi yan etkiler görülmedi. Yan etki insidansı, grup A'da grup B veya grup C'ye göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak, grup A'da advers olayların görülme oranı, akupunktur advers olayının önceki raporlarına göre düşük çıkmamıştır. Ek olarak, mikrosızıntının görülme sıklığı, üç grup arasında anlamlı olarak farklı olmamıştır. Bu nedenle, A grubunu B grubu ve C grubu ile benzer risklere sahip olarak yorumlamışlardır. Daha önceki birçok çalışmada olduğu gibi, bu çalışmada da akupunkturdan sonra ölüm olmamıştır. En sık görülen yan etki, iğnenin çıkarılmasından sonra çözülmesi 30 saniyeden az süren

mikrosızıntıydı. Mikro sızıntı insidansı grup A'da% 3.9, grup B'de% 5.6 ve grup C'de% 5.1; farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.084). Önceki çalışmalarda, akupunktur ile tedavi edilen hastalarda mikro sızıntı insidansının % 8.4 olduğu bildirilmiştir, bu nedenle tüm çalışma gruplarındaki insidansı önceki raporlardakinden daha düşük çıkmıştır. Kim ve arkadaşları, akupunktur sonrası mikro sızıntı insidansının, warfarin ile tedavi edilen gruplarında% 4.8, antiplatelet ile tedavi edilen gruplarında% 0.9 ve tedavi edilmemiş gruplarında% 3.0 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada insidans ile karşılaştırıldığında NOAC grubunda, mikro sızıntı insidansı warfarin grubundan daha düşük çıkmıştır. Sonuç olarak Akupunktur tedavisi, warfarin veya antiplatelet ilaçlar alan hastalarda bile güvenli bir uygulamadır (152).

2. C Miller, B Hopperstad ve arkadaşları giderek daha fazla tercih haline gelen Akupunktur tedavisinde sağlık hizmeti sağlayıcılarının hasta güvenliği konusundaki endişelerini araştırmak istemişlerdir. Bu endişelerden biri kanamadır. "Kanama" ve "kan alma" zaman zaman Çin Tıbbı uygulayıcıları tarafından terapötik teknikler olarak kabul edilse de, modern akupunktur araştırma literatüründe kanama olumsuz bir olay olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, kan sulandırıcı ilaç kullanan ve hastanede yatan hastalarda akupunktur noktalarında kanama insidansını incelemektir. Veriler, Ocak ve Haziran 2010 tarihleri arasında Midwestern Hastanesi'nde 1273 yatan hastada akupunktur tedavisine ilişkin elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Aynı gün Warfarin almış olan 229 hastada uygulanmış olan 350 tedavi verileri incelendi. INR değerleri (≥ 2.3) veya (<2.3) olarak iki gruba ayrıldı. Ortalamalar ve yüzdeler INR düzeyi ile karşılaştırıldı. Örneklem, yaşları 29 ila 95 arasında olan 106 erkek ve 123 kadını içermekteydi (ortalama = 64.4 yıl; SD = 11.6). Genel olarak, 350 akupunktur tedavisi gözlendi (hasta başına medyan = 1; Q1, Q3 = 1,2). Yapılan 350 seansın % 14.6'sında (n = 51) kanama olduğu belirtildi. Kanama meydana gelen hastalardan INR'si yüksek olanlar ve INR değeri düşük olanlar arasında anlamlı fark olmadı. (% 14,3'e karşı % 14,6; p = 0,96). Sonuç: Antikoagülan tedavi alan hastalarda iğne uygulanan akupunktur noktalarında minimal

kanama olduğu görüldü. Ayrıca, kanama insidansı bu örnek için INR seviyesinin yüksekliği ile koreledir. Bulgularımız akupunkturun antikoagülan tedavi alan ve INR değerleri terapötik aralıkta olan hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

3. “Acupuncture Safety in Patients Receiving Anticoagulants: A Systematic Review Perm J. 2015 Winter; 19(1): 68–73. Doi: 10.7812/TPP/14-057 “ İsimli sistematik derleme raporlarına göre tespit edilen onbir makalenin yedisinde “antikoagülan kullanan hastalarda akupunktur beklenenden daha yüksek kanama riski oluşturuyor mu?” sorusuna eleştirel bir şekilde değerlendirmek için yeterli kalitede raporlama sağladığı belirlenmiştir. Bu makalelerden birinde antikoagülan ilaç kullanırken akupunktur ile tedavi edilen 384 akupunktur hastasının, toplam 3974 seansda belgelenen 58 kanama olayı meydana geldiği ve kanama komplikasyon oranının % 1.4 olduğu belirlenmiştir (150). Derlemede değinilen başka bir makalede ise 229 hastada hem akupunktur iğnesi hem de rutinde ilaç uygulanan enjeksiyon iğnesinde görülen kanama miktarları karşılaştırılmıştır. Uygulanan 350 tedavinin 51'inde (% 14.6) kanama hafif olup minimal basınçla ve pamuk uçlu çubukla kontrol edildiği raporlanmıştır. Kanama klinik olarak anlamlı olmayıp, tipik olarak bir ilaç enjeksiyonundan sonra oluşabilecek kanamayı durdurmak için uygulanan basınçla eşit basınç uygulanarak durdurulmuştur (153). Sonuç olarak sistematik derlemede tespit edilen ve değerlendirilen kanıtlar akupunkturun antikoagülan tedavi alan hastalarda yüksek derecede güvenli olduğunu göstermektedir. Akupunkturistin tendon ve organ hasarına neden olduğu hastalarda önemli kanamaların meydana gelmesi, uygun iğneleme yeri ve derinliğine dikkat etmenin önemini vurgulamaktadır (154).

Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) resmi sayfasında da akupunkturun zararsız ve güvenli bir yöntem olduğu, uygulama şekilleri ve endikasyonları belirtilmiştir (13). 2012 yılında da WHO, ‘Cambrella’ projesiyle hızla yaygınlaşan alternatif ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin uygulama esaslarının belirlenmesi ve standardizasyonunun sağlanması yolunda yeni bir adım atmıştır. Bu raporlarda da

Akupunktur tedavisinin güvenilirliği ve kolay uygulanabilirliği üzerinde durulmuştur (155).

2.5.8.Akupunktur-ADMA İlişkisi

Vücudun önemli bir düzenleyici molekülü ve bazı fizyolojik fonksiyonel sinyallerinin etkisi olarak NO, kan damarlarının ve doku hücrelerinin endotel hücreleri tarafından üretilerek hedef hücrelere etki eder. Siklik GMP sentezini katalize eden enzim guanilat siklazını harekete geçirerek; Kan damarlarının dilate edilmesi, trombositlerin agregasyonunun önlenmesi, oksijen radikallerin önlenmesi veya doğrudan uzaklaştırılması ve normal kardiyak output'un sağlanması gibi biyolojik etkilere sahiptir. Biyokimyasal araştırmalar; NO içeriğinin, sıçanlardaki deri ve deri altı dokulardaki akupunktur noktaları veya meridyen çizgilerinde meridyen olmayan alanlara kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu yüksek NO seviyesinin, artmış NO sentaz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (156).

Son zamanlarda, manuel akupunktur (MA) ile elektroakupunktur (EA) yöntemlerinin insanlardaki cilt bölgeleri üzerindeki lokal NO salınımı üzerindeki etkileri yeni biocapture cihazı kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar, MA' nın cilt bölgeleri üzerinde NO seviyelerini, iğneyi hafif genlikte ve orta hızda döndürerek artırdığını göstermektedir. Ayrıca cilt bölgelerindeki NO seviyeleri, elektriksel ısı ve düşük frekanslı (6 Hz) deri altı elektriksel sinir stimülasyonu ile de yükselmektedir (157).

Özellikle kalp üzerine olan olumlu etkileri bir çok deneysel hayvan çalışması ile gösterilmiştir; Pei-hua, X., Juan-xiu, L. Ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sıçanlarda AMI oluşturularak Elektroakupunktur(EA) tedavisi ile doğrudan intravenöz NO prekürsörü olan L-Arginin uygulaması arasındaki sonuçlar karşılaştırılmak istenmiştir. AMI grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalp hızı (HR), ortalama arteryel basınç(MAP), sol ventrikül diyastol sonu basınçta(LEVDP) anlamlı artış meydana gelmiştir. Sonuç olarak sıçanlarda AMI oluştuğunda plazma NO içeriğinin azaldığı bilinmektedir ve ayrıca miyokard hasarının derecesinin plazma NO konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir; plazma NO konsantrasyonu ne kadar düşükse miyokard infarktüsü

boyutu o kadar büyük ve infrakt alanındaki nötrofilik granülositoz o kadar fazladır. (158).

Kalp (HT) meridyeni ve Perikard (PC) meridyeninin akupunktur noktaları, kardiyak fizyolojik fonksiyonunun düzenlenmesinde ve yaşam sürecinde maddeler, enerji ve bilgi arası iletimde önemli role sahiptir. Bu nedenle AMI tedavisinde özellikle Neiguan (PC6) noktası tercih edilmektedir.

Modern araştırmalar ışığında, Neiguan (PC6) noktası ile akupunkturun AMI üzerinde spesifik terapötik etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu nokta, miyokard iskemi alanında kollateral dolaşımı artırır, kan akımı direncini azaltır, kan akışının hacmini artırır, koroner arter miyokard oksijen tüketimini azaltır, miyokard kasılmasını arttırır ve böylece AMI'nin prognozunu iyileştirmek için hasarlı miyokard dokususnun geri kazanılmasını teşvik eder. Ayrıca lipit peroksidasyonunun yol açtığı hasarı azaltarak plazmanın ve miyokard dokusunun antioksidasyon yeteneğini artırabilir (159).

İlaç vücuttaki patolojik değişikliği doğrudan tedavi etmek için kullanılırken; akupunktur vücudun kendi kendini düzenleyen işlevini ve her ikisinde de terapötik etki elde etmek için direnç yeteneğini arttırmayı sağlar. Her iki tedavi yöntemi birlikte kullanıldığında akupunktur, terapötik etkiyi geliştirir ve oluşabilecek ilaç yan etkisini azaltmaya yardımcı olacaktır (158).

Vücut kendi kendini düzenleme işlevine sahip organik bir bütündür. Akupunktur vücudun düzenleyici mekanizmasını aktive edebilir, serum ADMA düzeyini düşürüp NO salınımının artmasını sağlayarak miyokard iskemisine karşı direnme kabiliyetini artırabilir.

Başka bir çalışmada Wang SK , Lu C , Wang YJ “Neiguan” (PC 6) noktasına farklı frekanslarda elektroakupunktur (EA) uygulamasının sıçanlardaki miyokard iskemisi-reperfüzyon (MIR) mekanizmalarını araştırmak için toplam 40 Wistar sıçanı üzerinde araştırma yapmışlardır. Grupları kontrol, model, yüksek frekans (HF, 120 Hz) ve düşük frekans (LF, 20 Hz) (her grupta n = 10) olarak rastgele ayırmışlardır. MIR modeli, 30 dakika boyunca sol koroner arterin ön inen dalının (ADB) tıkanması, ardından 40 dakika süreyle reperfüzyon ile oluşturulmuştur. İki

taraflı "Neiguan" a (PC 6), ADB'nin tıkanmasından hemen sonra 50 dakika boyunca EA (3 V, 120 Hz veya 20 Hz) uygulandı. Daha sonra plazma endotelin (ET), atriyal natriüretik peptid (ANP), tromboksan B2 (TXB2) ve 6-Keto-PGF1 içerikleri radyoimmünoassay ile tahlil edildi ve serum nitrik oksit (NO) içeriği nitrat redüktaz yöntemi ile tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, model grubundaki plazma ET, ANP ve TXB2'nin içeriği anlamlı derecede arttı (P <0.05) ve model grubundaki plazma 6-Keto-PGF1α'nın içeriği belirgin şekilde azaldı (P < 0.05), ancak serum NO düzeyinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı (P> 0.05). Model gruba kıyasla hem HF hem de LF gruplarında plazma ET, ANP ve TXB2'nin içeriği önemli ölçüde azalırken, plazma 6-Keto-PGF1α ve serum NO içerikleri belirgin şekilde arttı (P <0.05). Plazma ET, ANP, TXB2 ve 6-Keto-PGF1a içeriğinde HF ve LF grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (P> 0.05). Ancak HF-EA serum NO içeriğinin düzeyi LF-EA'dan belirgin şekilde üstündü (P <0.05). "Neiguan" (PC 6) 'nın uyarılması, ET, ANP ve TXB2 plazma içeriğini aşağı çekebilir ve MIR sıçanlarında plazma 6-Keto-PGF1 a ve serum NO içeriğini artırabilir. Akut iskemik miyokard hasarını azaltmada katkıda bulunabilir. Sonuç olarak HF-EA'nın etkisi, kan NO düzeyini yükseltmede LF-EA'dan daha iyidir (160).

WangC ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada Elektroakupunktur'un (EA) sıçanlardaki deneysel miyokard iskemisi-reperfüzyon (MIR) mekanizmalarını açıklamak, kardiyovasküler bozuklukların akupunktur tedavisi için kanıt sunmak ve akupunktur noktaları ile iç organlar arasındaki korelasyonu göstermek amaçlanmıştır. Miyokardiyal nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) ve hücre içi Ca2 + içeriği üzerindeki etkisini gözlemlemek için 50 erkek Wistar sıçanı rasgele sham operasyonu (sham), model, Neiguan (PC 6), Lieque (LU 7) ve Hegu (LI4) gruplarına ayrıldı (n = 10 / grup). MIR modeli, sol koroner arterin inen ön dalının 40 dakika boyunca tıkanması ve 60 dakika boyunca reperfüzyon ile belirlenmiştir. İki taraflı PC 6, LU 7 ve LI 4'e 20 dakika boyunca EA (30 Hz / 100 Hz, 2-4 mA) uygulandı. Daha sonra iskemik alanın miyokard dokusu alındı, homojenleştirildi ve santrifüjlendi, NO ve NOS aktivitesini tayin etmek için spektrofotometre ve içerikleri nitrat redüktaz kolorimetrik deneyi kullanılarak ayrıldı. Miyokard dokusunun başka bir kısmı, lazer konfokal mikroskobu altında hücre içi serbest [Ca2 +] konsantrasyonunu analiz etmek için hücre süspansiyonu

(Fluo-3 / AM boyası ile ilave edildi) olarak işlendi. Sahte grup ile kıyaslandığında, model grubunun hücre içi Ca2 + miyokardiyal floresans yoğunluğu (içeriği) belirgin şekilde artarken(P <0.01) miyokardiyal NO ve NOS içeriği önemli ölçüde azaldı (P <0.05), Model gruba kıyasla, miyokardiyal NO ve NOS içeriği PC 6 grubunda (P <0.05) önemli ölçüde artmış ve PC 6 grubunda hücre içi Ca2 + içeriği önemli ölçüde azalmıştır (P <0.01). LU 7 ve model grupları arasında ve LI4 ile model grupları arasında yukarıda belirtilen 3 indekste (P> 0.05) anlamlı bir fark bulunamamıştır. PC 6 EA, sıçanlardaki miyokardiyal NO ve NOS içeriğini artırıp ve MIR seviyesindeki miyokardiyal intraselüler Ca2 + seviyesini azaltarak miyokard hasarının giderilmesinde katkıda bulunabilir. Sonuç olarak Neiguan (PC 6) ve kalp nispeten spesifik bir korelasyona sahiptir (161).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Özellikleri

Bu prospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel çalışma 15 Ocak 2019-15 Ekim 2019 tarihleri arasında T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Kliniği ile Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Merkezi'nde yürütülmüştür. Hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine başvuran Kararlı Koroner Kalp Hastalığı Tanısı olan 18-80 yaş arası 90 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 45 vaka, 45 kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar SUAM etik kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2019.01.2.08.012 ve Tarih: 18/01/2019). Bütün hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alınmış olup çalışma protokolü 2008 Helsinki Bildirgesi ile uyumludur.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1) Kararlı Koroner arter hastalığı tanısı olan
2) 18-80 yaş aralığında
3) Erkek veya kadın
4) Genel tıbbi durumu çalışmaya katılmaya engel teşkil etmeyen hastalar

3.3.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1) <18 yaş, >80 yaş hastalar
2) Başvuruda ciddi kalp yetersizliği varlığı (Ejeksiyon Fraksiyonu <=%30)
3) Hemodinamik anlamlı kapak hastalığı (orta dereceden fazla aort ve mitral kapak yetersizliği veya darlığı)
4) Son 3 ayda miyokart enfarktüsü veya dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı yapılmış hastalar
5) Ciddi böbrek hastalığı varlığı (Kreatinin >2 mg/dl veya Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji Uyumu (CKD-EPI) (<30 ml/dk olması)
6) Ciddi karaciğer hastalığı varlığı (Child-pugh skoru >=2 olan hastalar)
7) Malignitesi olan hastalar
8) Akut ve Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
9) Steroid kullanan hastalar

Kardiyoloji polikliniğine başvuran kararlı koroner arter hastalığı tanısı olan ve 18-80 yaş aralığında olan gönüllü hastalardan serum ADMA düzeyini ölçmek için akupunktur seanslarına başlamadan önce ve on seans bittikten sonra her bir hastadan birer kuru(düz) tüp ile kan örneği alındı. Alınan örnekler santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklanıp çalışma öncesi numuneler tam olarak çözüldükten sonra aynı gün içinde çalışıldı. Serum ADMA düzeyi, BT Laboratuvar markalı Direct ELISA kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Akupunktur seansları;

Hastalar her vizitte dinlendikten sonra seans odalarına alınır. Tansiyon, kalp tepe atımı, SPO2 gibi vital bulgulara bakılır. Vital bulgular doğal ise hastalar sedyelere yatırılır ve uygulama bölgeleri alkollü pamuk ile temizlenir. İkisi sağ el bileği, ikisi sol el bileği olmak üzere PC-6 ve HT-7 noktalarına tek kullanımlık toplam 4 adet 0,20x15 mm steril Akupunktur İğnesi cilt ve cilt altını kapsayacak derinlikte (<0,5 cm) batırılır. Hastaların bu pozisyonda 25 dk istirahat etmesi sağlanır. Süre dolduğunda iğneler teker teker çıkarılıp iğne atık kutusuna atıldıktan sonra iğne giriş yerlerinde kanama kontrolü yapılır. Eğer kanama vs. gibi anormal bulgu yoksa hasta yatar pozisyondan oturur pozisyona getirilir. 5 dk oturur pozisyonda dinlendikten sonra seans sonlandırılır. Haftada iki ya da üç defa olmak üzere toplam on seans uygulanır. Tüm bu süreçte hasta ile bir doktor ve bir hemşire özel olarak ilgilenir. Ayrıca olası olumsuzluklara karşı her hasta sedyesinin başucunda acil durum butonu bulundurulmaktadır. Böylece olası komplikasyonların en minimum seviyede tutulması sağlanır.

Kontrol grubundaki 45 hastadan ise bir ilk karşılaşmada bir de ortalama beş hafta sonra (on seansa tekabül eden süre) alınan kanlar santrifüj işleminin ardından -80 derecede depolanır.

Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, koroner arter hastalığı varlığı, diyabetes mellitus öyküsü, hipertansiyon öyküsü, hiperlipidemi varlığı, koroner arter hastalığı aile öyküsü, sigara içme öyküsü, anjiografi sonrası stent yada medikal takip kararı

durumu, kullandığı ilaç sayısı, kreatinin ve GFR değeri, EF yüzdesi, ilk ve son kan ADMA düzeyleri olacak şekilde veriler toplanıp istatistiksel analiz yapıldı.

3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama,standart sapma,median, interquartil range, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra *Shapiro – Wilk* normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri için eşlendirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri için Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 45 vaka grubu, 45 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Vaka grubunun 11'i (24,44%) kadın, 34'ü (75,56%) erkek olup yaş ortalaması 55,47±9,61; Kontrol grubunun 16'sı (35,56%) kadın, 29'u (64,44%) erkek olup yaş ortalaması 57,91±10,68 idi.

Tablo.9.Grupların Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		**Çalışma Grubu**		**p**
Yaş		57,91±10,68		55,47±9,61		0,257*
Cinsiyet	**Erkek**	29	64,44%	34	75,56%	0,251+
	Kadın	16	35,56%	11	24,44%	

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Çalışma ve Kontrol Gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,257). Çalışma ve Kontrol Gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,251).

Tablo.10.Grupların Ek Hastalık, Tütün Kullanımı ve Aile Öyküsü Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		p+
DM	**Yok**	33	73,33%	25	55,56%	
	Var	12	26,67%	20	44,44%	0,078
HT	**Yok**	18	40,00%	20	44,44%	
	Var	27	60,00%	25	55,56%	0,670
HL	**Yok**	10	22,22%	11	24,44%	
	Var	35	77,78%	34	75,56%	0,803
Tütün	**Kullanmıyor**	20	44,44%	25	55,56%	
	Kullanıyor	25	55,56%	20	44,44%	0,292
Aile Öyküsü	**Yok**	14	31,11%	12	26,67%	
	Var	31	68,89%	33	73,33%	0,642

+Ki Kare testi

Çalışma ve Kontrol Gruplarının DM, HT, HL, Tütün kullanımı ve Aile Öyküsü dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir [(p=0,078), (p=0,670), (p=0,803), (p=0,292), (p=0,642)].

Tablo.11. Grupların Yapılan İşlem, Kullandığı İlaç Sayısı, Sevdiği Tad ve Renkler Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		p+
Yapılan İşlem	**Medikal Takip**	17	37,78%	14	31,11%	
	PCI veya CAGB	28	62,22%	31	68,89%	0,506
Kullandığı İlaç Sayısı	**≤4 İlaç**	16	35,56%	12	26,67%	
	>4 İlaç	29	64,44%	33	73,33%	0,362

+Ki Kare testi

Çalışma ve Kontrol Gruplarının yapılan işlem dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,506). Çalışma ve Kontrol Gruplarının kullandığı ilaç sayısı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,362).

Tablo.12.Grupların Kreatinin, GFR, EF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p*
Kreatinin (mg/dl)	0,86±0,21	0,86±0,26	0,916
GFR (ml/dk/1.73 m2)	90,29±19,6	94,13±23,14	0,397
EF %	53,87±6,53	55,8±6,02	0,148

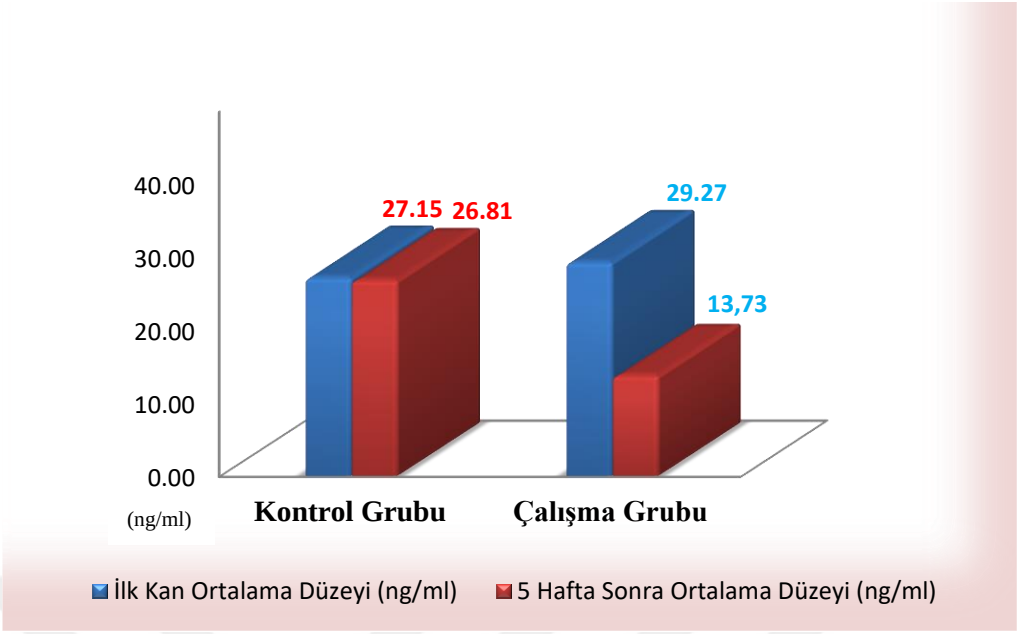
***Bağımsız t testi**

Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kreatinin (mg/dl), GFR (ml/dk/1.73 m2) ve EF % ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir [(p=0,916), (p=0,397), (p=0,148)].

Tablo.13. Grupların İlk ve Beş Hafta Sonraki Kan ADMA Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

			Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p†
ADMA ng/ml	**İlk Kan Düzeyi**	**Ort±SS**	27,15±45,20	29,27±54,28	
		Median (IQR)	7,2 (3,97-26,99)	3,13 (2,22-15,85)	0,052
	Beş Hafta Sonra Kan Düzeyi	**Ort±SS**	26,81±63,84	13,73±28,19	
		Median (IQR)	5,13 (1,65-27,09)	1,81 (1,10-14,27)	**0,019**
	p‡		0,238	**0,0001**	

‡Wilcoxon testi †Mann Whitney U testi



Şekil 12. Grupların İlk ve Ortalama Beş Hafta Sonraki Kan ADMA Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışma ve Kontrol Gruplarının İlk Kan ADMA Düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,052).

Çalışma Grubunun Beş Hafta Sonra İkinci Kan ADMA Düzeyi ng/ml ortalamaları İlk Kan ADMA Düzeyi ng/ml ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur **(p=0,0001).**

Kontrol Grubunun İlk Kan düzeyi ve Beş Hafta Sonra İkinci Kan ADMA Düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,238).

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin temelini oluşturan Aile Hekimliği, kronik hastalık (KVSH, KAH, DM, HT, HL vb.) insidansını azaltmayı ve bunlara bağlı olarak harcanan sağlık giderlerinin önüne geçmeyi hedeflemektedir. Çünkü tüm dünyada ve ülkemizde bu hastalıklar için ciddi anlamda maddi kaynak ayırılmaktadır. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu anlamda gerekli önlemlerin alınması klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra gelişebilecek komplikasyonların hastaya getirdiği mortalite, morbidite ve bunların tanı ve tedavisi için harcanan iş gücü ve yüksek maliyet göz önüne alındığında hayati önem taşımaktadır.

Bilindiği üzere Nitrik oksit (NO) üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endoteliyal disfonksiyonun ana mekanizmasıdır ve aterosklerozu tetiklemektedir (76). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile bir aminoasit olan L-argininden üretilen ve vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir maddedir. NO, vazodilatasyonun yanında, platelet adezyon ve agregasyonunun, monosit ve lökositlerin endotele adezyonunun, vasküler düz kas proliferasyonunun, damar duvarında süperoksid radikallerin birikiminin ve LDL oksidasyonunun inhibe edilmesi gibi fonksiyonları ile vasküler duvarın antitrombotik özelliklerine katkıda bulunmaktadır (87-90). Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda NO düzeyleri ya da biyolojik aktivitesi azalmaktadır (112). NO aktivitesinde kronik bir yetersizlik durumunda medial kalınlaşma ve miyo-intimal hiperplazi gelişmektedir. NO aktivitesinin kaybı ile vasküler lezyon gelişimi hızlanmaktadır. Aterosklerozun başlaması ve progresyonunda giderek artan oranda NO yetersizliği suçlanmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar endotelyal vazodilatör fonksiyonun kaybının kardiyovasküler olayların erken habercisi olduğunu göstermektedir (112).

ADMA konsantrasyonları ve oksidatif stres arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır (11, 100, 109). 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. Yüksek ADMA konsantrasyonları ile ilişkili bulunan hastalıklardan en sık olanı ve birçok klinik çalışma yapılmış olanı aterosklerozdur (93, 112). Özellikle ateroskleroz, hiperkolesterolemi, diyabet ve hipertansiyon ile ilgili ve akut koroner olaylar ile ilgili çalışmalarda ADMA'nın NO düzeyini azaltması platelet agregasyonu, lökosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonu yaptığı ve sonuçta da vasküler hasara ve ateroskleroza yolaçtığı belirtilmiştir (12).

Vücut kendi kendini düzenleme işlevine sahip organik bir bütündür. İlaç vücuttaki patolojik değişikliği doğrudan tedavi etmek için kullanılırken; akupunktur vücudun kendi kendini düzenleyen işlevini ve her ikisinde de terapötik etki elde etmek için direnç yeteneğini arttırmayı sağlar (158). Akupunktur vücudun düzenleyici mekanizmasını aktive edebilir, serum ADMA düzeyini düşürüp NO salınımının artmasını sağlayarak miyokard iskemisine karşı direnme kabiliyetini artırabilir. Her iki tedavi yöntemi birlikte kullanıldığında akupunktur, terapötik etkiyi geliştirir ve oluşabilecek ilaç yan etkisini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Literatürde Neiguan (PC6) noktası ile akupunkturun iskemiye uğramış miyokard dokusu üzerinde spesifik terapötik etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (159). PC-6 ve HT-7, miyokard iskemi alanında kollateral dolaşımı artırır, kan akımı direncini azaltır, kan akışının hacmini artırır, koroner arter miyokard oksijen tüketimini azaltır, miyokard kasılmasını arttırır ve böylece miyokard iskemisini iyileştirmek için hasarlı miyokard dokususnun geri kazanılmasını teşvik eder. Ayrıca lipit peroksidasyonunun yol açtığı hasarı azaltarak plazmanın ve miyokard dokusunun antioksidasyon yeteneğini artırabilir (160, 161).

Çalışmamızda KAH risk faktörlerinin yanı sıra hastalıkta görülen endotel disfonksiyonu ve kanda yükselen Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) düzeylerinin; çeşitli klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri ile kardiyovasküler hastalıklarda etkinliği ispatlanmış Akupunktur tedavisi ile düzelebileceğini göstermeyi amaçladık.

Kararlı Koroner Kalp Hastalığı Tanısı olan 18-80 yaş arası 90 gönüllü hastayı çalışmaya dahil ettik. Bunları 45'i çalışma, 45'i kontrol olmak üzere iki gruba ayırdık. Çalışma grubuna ortalama haftada iki defa olacak şekilde on seans sadece PC(6) ve HT(7) noktaları kullanılarak Akupunktur tedavisi uyguladık. Tedaviye başlamadan önce alınan kan ile tüm tedavi bittikten sonra alınan kanlar arasındaki serum ADMA düzeylerini karşlaştırdık. Eş zamanlı olarak Kontrol grubunda da her bir hastadan beş hafta ara ile iki tüp kan aldık. Böylece grupların serum ADMA düzeylerini hem kendi içlerinde hem de karşı grupla kıyasladık.

Aşağıda KAH risk faktörleri ve gruplar arasındaki farklılıkları ile serum ADMA düzeylerine etkisine değinilmektedir:

Çalışmamızda yaş ortalaması kontrol grubunda 57,91±10,68, çalışma grubunda 55,47±9,61 olup, grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,257). Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,251). Bu benzerlik her grupta ilk kan ortalama ADMA düzeylerinin birbirine yakın olmasının nedenlerinden bir tanesidir (Kontrol grubu=27,15 ng/dl, Çalışma grubu=29,27 ng/dl).

Çalışmamızda major KAH risk faktörlerinden; DM tanılı kontrol grubunda 26,67%, çalışma grubunda 44,44% oranında; HT tanılı kontrol grubunda 60,00%, çalışma grubunda 55,56% oranında; HL tanılı kontrol grubunda 77,78%, çalışma grubunda 75,56%oranında kişi yer almaktaydı. Bir diğer önemli risk faktörü olan aile öyküsü ise kontrol grubunda 68,89%, çalışma grubunda 73,33% oranında tespit edildi. Ayrıca bunlardan kontrol grubunun 55,56%'sı, çalışma grubunun ise 44,44%'i tütün kullanmaktaydı. Bununla beraber kontrol grubu ile çalışma grubu risk faktörleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Özetle çalışmamıza katılan hastalar KAH risk faktörlerinden en az birine sahipti. Bunun

sonucu olarak ortalama serum ADMA düzeyleri ng/ml cinsinden yüksek çıktı (ortalama 28,21 ng/ml).

Serum ADMA düzeylerini etkileyebilecek diğer faktörlerden; kreatinin değeri ortalamaları kontrol grubunda 0,86±0,21(mg/dl), çalışma grubunda 0,86±0,26 (mg/dl); GFR değeri ortalamaları kontrol grubunda 90,29±19,6 (ml/dk/1.73 m2), çalışma grubunda 94,13±23,14 (ml/dk/1.73 m2) 'dır. Sonuçların ortalamaları normal değer aralığında olduğu için ADMA düzeylerini olumsuz anlamda etkilelemediğini düşünmekteyiz. Ayrıca iki grup kendi arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Ejeksiyon Fraksiyon (EF%) değerleri ortalaması kontrol grubunda 53,87±6,53%, çalışma grubunda 55,8±6,02% olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,148). Sonuçlar doğrultusunda yüksek ortalama ADMA düzeyleri düşük EF% oranları ile ters koreledir.

Çalışma ve kontrol gruplarının, hastaları tedavi etmek amacıyla yapılan işlem (Medikal tedavi, PCI, CABG) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,506).

Çalışmamızın ana öğesi ve birincil değişkeni olan ADMA düzeyleri her iki grupta kıyaslandığında;

Çalışma ve kontrol gruplarının ilk kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,052).

Kontrol grubunun ilk kan düzeyi ve ortalama beş hafta sonra alınan ikinci kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,238).

Çalışma grubunun on seans akupunktur sonunda ikinci kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamaları ilk kan ADMA düzeyi ng/ml ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,0001). Bu anlamlı düşüş Akupunktur tedavisinin temelinde endotel disfonksiyonunun olduğu başlıca KAH tanılı hastalarda serum NO düzeylerini artıracağına ve dolayısı ile koroner lezyonları düzeltebileceğine işarettir. Bunun için daha uzun süreli ve geniş hasta grubunda

Koroner Anjiografi gibi koroner lezyonların değerlendirildiği ayrı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında bütün bunların yanı sıra sağlıklı insanlara düzenli Akupunktur uygulanması ile endotel disfonksiyonunun önüne geçerek başta ateroskleroz kaskadının ve bunun doğuracağı kardiyovasküler hastalıkların önüne neden geçilmesin? sorusunu aklımıza getirmektedir. Bundan mütevellit sadece KAH değil, temelinde endotel disfonksiyonu yatan diğer kronik hastalıkların insidansının bu şekilde azaltılabileceğine inanmaktayız.

Herhangi bir hastalıktan dolayı günde dört adetten fazla ilaç alınması çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) olarak adlandırılır. Çoklu ilaç kullanımı yalnızca ilaç etkileşimlerinin ve istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığını artırmaz aynı zamanda ortaya çıkan karışık tedavi şeması hastaların tedaviye uyumunu güçleştirir (163). KAH, morbidite ile mortalitenin azalmasında tedavi uyumunun önem kazandığı kronik bir hastalıktır. Tedaviye uyumsuzluk ilacın doz ve kullanım saatlerine uyulmaması ya da tedavinin erken kesilmesi nedeniyle ortaya çıkabilir. Yapılan birçok çalışmada ilaç kullanım süresinin, hastaneye yatışın, yaşın, eğitimin, eşlik eden hastalık varlığının KAH tanılı hastalarda ilaç uyumunu etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda >4 ilaç kullanan hastalara baktığımızda kontrol grubunda 64,44%, çalışma grubunda 73,33% oranında kişi vardı. Bu durum hastaların medikal tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. Çalışmamızın ana hedeflerinden biri de Akupunktur tedavisi ile KAH gibi kronik hastalıkların oluşumunun önlenmesi ve hatta tedavisinin gerçekleştirilebilmesidir. Elde ettiğimiz bulgulara dayanarak KAH tanılı hastalarda kalp ve endotele spesifik noktalarla yapılan Akupunktur tedavisi, serum ADMA seviyesini anlamlı ölçüde düşürmüştür. Buradan yola çıkarak hastaların tedavi amacıyla almak zorunda oldukları ilaç sayısı azaltılabilir ve hastaların daha az ilaçla daha etkin tedavi olmalarına katkıda bulunulabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Grupların katılımcı sayısının daha fazla olması daha da anlamlı sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi. Ng/dl cinsinden serum ADMA sonuç değerleri arasındaki aralık farkının çok olmasının; hastaların yaşı ve cinsiyeti başta olmak üzere bu süreçte diyet alışkanlığının, tedavi uyumunun, oksidadif stresi etkileyebilecek ilave hastalık gelişmesi veya yeni bir ilaç

kullanımının ya da her hastanın mevcut endotel disfonksiyonu düzeyinin farklı olmasının neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Serum ADMA sonuç değerleri arasındaki bu aralık farkı standart bir kesim değerinin (cut-off değeri) baz alınamamasına ve sonuçların ortalama değerlere göre kıyaslanabilmesine neden olmuştur.

6.SONUÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en onemli nedenidir. DSÖ sağlık politikalarının birinci hedefi primer korumadır. Bu bağlamda preklinik dönemden itibaren koroner arter hastalarının risk faktörlerinin belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınması ve tedavisi çok önemlidir. Tam da burada Aile Hekimliği uygulamasının önemi ortaya çıkmaktadır. Aile Hekimliği pratiğinde başta Akupunktur olmak üzere GETAT yöntemlerinin uygulanması koruyucu sağlık hizmetleri açısından hastaların daha az ilaç kullanımı, daha az üçüncü basamak ziyareti, daha az hastane yatışı ve dolayısı ile daha düşük maliyetle tedavi edilebilmesine olanak sağlanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Kararlı Koroner Arter Hastalığı tanısı olan bir grup hastada Akupunktur Tedavisi'nin serum ADMA düzeylerine etkisi incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre bu tedavi yöntemi ile serum ADMA düzeyi düşmektedir. Düşük ADMA seviyesi endotel disfonksiyonun düzelebileceğini ve dolayısı ile koroner lezyonların ilerlemesinin yavaşlatılabileceğini ön görmemizi sağlamaktadır. Ayrıca başka bir bakış açısıyla değerlendirdiğimizde; akupunktur tedavisinin sadece hasta insanlarda değil sağlıklı veya asemptomatik insanlarda da uygulanması endotel disfonksiyonu ve buna bağlı ortaya çıkan başta KAH olmak üzere bir takım hastalıkların önüne geçebilme avantajı sunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102

2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1436-1442.

3. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.

4. Onat A. , Can G. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük, 2017, İstanbul , s.24-28

5. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.

6. Tracy RP. Editorial: İnflammation in cardiovascular disease Circulation 1998;97:2000-2002.

7. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E, Strödter D, Simon BC, Mügge A, Daniel WG, Tillmanns H, Maisch B, Streichert T, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. Am Heart J 2006; 152: 493.

8. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Supp. 2003; 4: 33–40

9. Paiva H, Laakso J, Ruokonen I, Luomala M et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitrate and the indices of low- density lipoprotein oxidation. Clin Chim Acta 2006;371:97-101.

10. 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 2008;295:1152-56.

11. Yada T, Kaji S, Akasaka T et all. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. Clin Hemorheol Microcirc 2007;37(3):269-76.

12. 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.

13. Dünya Sağlık Örgütü Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tanımı (http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/)

14. Dünya'da Aile Hekimleri Birliği (WONCA) Tanımı (2002)

15. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190

16. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387

17. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon

18. Atlas of Coroner Artey Disease , Lippincott - Publishers Türkcesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54

19. Thompson GR : A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109

20. Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000.283-289.

21. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474

22. Rifai N., Warnick G.R, Dominiczak M.H.(Editors). : Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press, Washington, 2000.

23. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W., Abbott R.D., Kalousdian S.,Kannel W.B. :Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986;256:2835-8.

24. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. :Mortality rates after 10 years for participants of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: findings related to the a priori hypotheses of the trial. Circulation 1990; 82:1616-28.

25. Assmann G., Cullen P., Schulte H.: The Munster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19(suppl A):A2-A11.

26. WHO (World Health Organization Collaborative Study Group):European collaborative trial of the multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on the six-year results. Lancet 1986;I:869-72.

27. Haskell W.L. Alderman E.L., Fair J.M. Maron D.J. Mackey S.F., Superko R.,Williams P.T., Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). Circulation 1994; 89:975-90.

28. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002

29. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al**:** Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342;454-60

30. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991; 83:1692-7

31. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary Atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305:1483-9

32. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.

33. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572

34. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983

35. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-419.

36. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. N Eng J Med 1988; 319: 1452

37. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. JAMA, 1995; 273: 1047

38. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. Lancet 1974 ; 2: 1345

39. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. Circulation 1991; 83 : 1194

40. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134

41. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. JAMA 1988; 260: 3456

42. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyseride and cholesterol concentrations. N Eng J Med 1984; 311: 953

43. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med 1993; 329: 977-86

44. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 1998; 97: 2099

45. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. Arch Int Med 2000; 160: 2581-9.

46. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation betveen blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342: 1

47. Calle EE, Thun MJ, Petrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097

48. Reaven GM. İnsulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509

49. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.

50. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation betveen blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342: 1

51. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 350-7.

52. Ceylan Y. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri uzmalık tezi.2010 , Van, s.24-34

53. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857

54. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994:173

55. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997;66:239-46

56. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991;83:1692-7

57. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. Chest 1998;114:902-6

58. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981;305:1483-9

59. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000;35:838-43

60. McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. JAMA1993; 270:2207

61. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P,eds. Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health. Oxford: Oxford University Press; 1993;152

62. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980

63. Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. Circulation 1999; 100:1253

64. Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. Coronary Heart Disease in Women. New York: Hay market Doyma; 1987

65. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disesase in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42:294

66. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL,et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology . Dallas: American Heart Association; 1994:93

67. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, et al: Task Force 4. Efficacy of risk factor management. JACC 1996; 27: 991-1006.

68. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark: Türkiye'de Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:26-33

69. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2013;34(38):2949-3003.

70. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions on the vascular endothelium. N Eng JMed 1990;323:27-36.

71. Lüscher TF. Endothelial dysfunction inatherosclerosis. J Myocard Ishcemia 7,1995 (suppl:1): 515-520.

72. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. Hypertension. 2001;37:1047-1052

73. Inoue A, Yanagisawa M., Kimura S, et al. The human endothelin family: three structually and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci USA 989;86:2863-2867

74. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. Coron Arter Diseas 2001; 12:485-91

75. Anderson TJ. Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll cardiol 1999; 34:3:631-8

76. Vallance P. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart 2001; 85:342-50

77. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxycal vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Eng J Med 1986; 315:1046-51

78. Furchott RF. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-376.

79. Palmer RMJ. Ferrige AG. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-526.

80. Moncada S, Palmer MJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacological Reviews 1991; 43(2):109-142.

81. Eiserich, J.P., Patel, R.P., O'Donnell, V.B., "Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules", Mol. Aspects Med. 1998;19 (4-5): 221-357.

82. Marletta, MA. ''Nitric oxide synthase structure and mechanism'' The J. Biol. Chem. 1993;268 (17): 12231-4

83. O'Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. The Biochemist 1994;16(5):19-22.

84. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992;339:572-575.

85. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet 1994;343:1199-1206.

86. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. Cardiovascular Research 1999;43:542-548.

87. Herce-Pagliai, C., Kotecha, S., Shuker, D.E., "Analytical methods for 3- nitrotyrosine as a marker of exposure to reactive nitrogen species: a review", Nitric Oxide, 1998; 2 (5): 324-336.

88. Wink, D.A., Mitchell, J.B., "Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide", Free Radic. Biol. Med., 1998; 25 (4-5): 434-456.

89. Halliwell, B., Zhao, K., Whiteman, M., "Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: a personal view of recent controversies", Free Radic. Res.,1999; 31 (6): 651-669.

90. Garcia, X., Stein, F., "Nitric oxide", Semin. Pediatr. Infect. Dis., 2006;17 (2): 55- 57.

91. Izumi Y, Ckuffird DB, Zorumski CF: Inhibition of long term potentialisation by NMDA-mediated nitric oxide relase. Science 1992: 257: 1273-6.

92. Stark ME, Szurzewski JH: Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function disease. Gastroenterology 1992; 103:1928-49.

93. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. Annals of medicine 2006;38:126-136.

94. Veli-Pekka V., Reijo L. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. Clinica Chimica Acta. 2004;348:9 –17

95. Rainer H. Boger. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovascular Research.2003; 59: 824–833

96. Boger RH, Bode-Boger SM, Tsao PS, et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. J Am Coll Cardiol 2000;36:2287–95.

97. Bogle RG, MacAllister RJ, Whitley GSJ, Vallance P. Induction of NG -monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases. Am J Physiol 1995;269:C750–C756.

98. Jan T. Kielstein, MD; Burcu Impraim, MD; Solveig Simmel, MD, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. Circulation 2004;109;172-177

99. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. Biochem J 1999;343:209–214.

100. Sydow K. Munzel T. ADMA and oxidative stress. Atherosclerosis 2003;4(suppl): 41-51

101. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. Kidney Int 2001;59(Suppl 78):9–13.

102. Mac Allister RJ, Rambausek MH, Vallance P, et al. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2449–2452.

103. Cross JM, Donald AE, Vallance P, et al. Dialysis improves endothelial function in humans. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1823–1829.

104. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1455–1459.

105. Patrick Vallance, James Leiper. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1023-1030

106. Henrike Lenzen, Dimitrios Tsikas, Rainer H. Boger. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: The multicenter CARDIAC study. Eur J Clin Pharmacol. 2006, 62: 45–49

107. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimaki T, Laakso J et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. Lancet 2001;358:2127-8.

108. . Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2003;24:1912-9.

109. Böger RH, Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. Atheroscler Suppl 2003;4:23-28.

110. 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.

111. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S et al. Dimethylarginine Diaminohydrolase regulates nitric oxide syntesis. Genetic and patological evidence. Circulation 2003;108:3042-3047.

112. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardıovascular Research 2003;59:824-833.

113. Arlt S, Schwedhelm E, Kölsch H, et al. Dimethylarginines, homocysteine metabolism, and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012;31(4):751-8.

114. Cesari M, Rossi G P, Sticchi D, Achille C, Pessina. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 15: 140-147. 2005

115. Harmon D.L, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19: 208-11.

116. Stujlinger M, Tsao P, Her J, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001;104: 2569–75.

117. Drunat S, Moatti N, Paul J, et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products. Eur J Biochem 2001;268: 5287–94.

118. Çevik C. Medikal Akupunktur. 1.Baskı, Ankara, Promat AŞ, 2001: 19-41. 2.

119. Dökme B. Akupunktur ve Akuenerji. 1.baskı, İstanbul, Veli Yayınları, 2006: 7-33. 3.

120. Nazlıkul H, Eraltan EH. Tamamlayıcı Tıp Akupunktur. İstanbul, Nobel, 2002: 71-79.

121. Erengül A. Önsöz. İçinde: Erengül A, editör. Akupunktur Skriptumu. İstanbul: Nobel; 1990. p.6.

122. Akben A. Akupunkturla Tedavi Sanatı. Đstanbul, Mozaik Yayınları, 2005: 9-23. 6.

123. Oleson T. Auriculotherapy Manuel: Chinese and Western Systems of Ear Acupuncture. 2nd Edition, Los Angeles, Health Care Alternatives Inc. 1998: 1-6. 7.

124. Gellman H. Acupuncture Treatment for Musculoskeletal Pain. New York, Taylor and Francis, 2002: 3-28.
125. Mann F. Textbook of Acupuncture. London, William Heinemann Medical Boks, 1987: 2-7; 105-110.
126. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. Pain 1977;3:3-23.
127. Liao SJ. Acupuncture points: Coincidence with motor points of skeletal muscles. Arch Phys Med Rehabil 1975;56:550.
128. Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. Am J Chin Med 1989;17:119-27.
129. Wang K, Liu J. Needling sensation receptor of an acupoint supplied by the median nerve-studies of their electrophysiological characteristics. Am J Chin Med 1988;17:145- 55.
130. Lozano F. Basic theories of traditional Chinese medicine. Acupuncture for Pain Management: Springer; 2014. p. 13-43.
131. Dillman G, Thomas C. Advanced pressure point fighting of Ryukyu Kempo. Reading (PA): Dillman Karate International. 2000.
132. Ramey DW. Acupuncture points and meridians do not exist. The Scientific Review of Alternative Medicine. 2001;5(3):143-38.
133. Çevik C. Medikal Akupunktur. 2. Baskı Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık. 2001;8:73-130.
134. Deadman P, Al-Khafaji M, Baker K. A manual of acupuncture: Journal of Chinese Medicine Publications East Sussex, UK; 1998.
135. Ziyal N. Bilimsel Akupunktur. İstanbul: Cem ofset matbaacılık. 1989:1-27.
136. https://www.smarterhealing.com/pericardium-meridian/. Erişim Tarihi: 18.06.2019
137. Chernyak GV, Sessler DI. Perioperative acupuncture and related techniques. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2005;102(5):1031-49.
138. Horasanlı E, Burhanettin U, Aytekin Y. Medikal akupunktur. Yeni Tıp Dergisi. 2008;25(2):70.
139. Tezelli MK, Ediz L, Tekeoğlu İ. Diz osteoartriti tedavisinde tens ve elektroakupunkturun kısa dönem etkinliklerinin karşılaştırılması. Van Tıp Dergisi. 2010;17(3):77-83.
140. Karamehmetoğlu ŞS. Bilimsel verilerin ışığında akupunktu ve fiziksel tıp ile rehabilitasyon. Akupunktur Dergisi 2001;11:13-24.
141. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. Brain Res Bull 1992;27:37-44.
142. Chen Z, Hendner J, Hedner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. Acta Physiol Scand 1996;157:165-73.
143. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.552-63.
144. Plotnikoff NP, Murgo AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: Immunomodulators. Federation Proc 1985;44:118-22.

145. Li SJ, Tang J, Han JS. The implication of central serotonin in Electroacupuncture tolerance in rat. Sci Sin 1982;25:620-9.

146. Khansori DN, Murgo AJ, Golt PW. Effects of stress on the immune system. Immunol Today 1990;11:170-5.

147. Millar DB, Hough CJ, Mazorow DL, Gootenberg JE. Beta endorphin's modulation of lymphocyte is done, donor and time dependent. Brain Behav Immun 1990;4:232-42.

148. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. Am J Physiol 1996;271:6524-30.

149. http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4926e/5.html

150. Claudia M. Witta Daniel Pacha Benno Brinkhausa Katja Wrucka Brigitte Tagb
Sigrid Manka Stefan N. Willicha. Safety of Acupuncture: Results of a Prospective Observational Study with 229,230 Patients and Introduction of a Medical Information and Consent Form, Forsch Komplementmed 2009;16:91–97

151. Junhua Zhang, Hongcai Shang, Xiumei Gao & Edzard Ernst. Bulletin of the World Health Organization;Acupuncture-related adverse events: a systematic review of the Chinese literature, Volume 88, Number 12, December 2010, 915-921C

152. Young-Jee Kim, Soo-Kyung Kim, Seung-Yeon Cho, Seong-Uk Park, Woo-Sang Jung,Sang-Kwan Moon, Chang-Nam Ko, Ki-Ho Cho, Sang-Beom Kim,Won-Chul Shin, Jung-Mi Park, The safety of acupuncture treatments for patients taking warfarin orantiplatelet medications: A retrospective chart review study _ European Journal of Integrative Medicine EUJIM-330; No. of Pages 5

153. C Miller, B Hopperstad, P Johnson, J Dusek Acupuncture treatment for hospitalized patients on anticoagulant therapy- a safety study From International Research Congress on Integrative Medicine and Health 2012 Portland, Oregon, USA. 15-18 May 2012

154. Acupuncture Safety in Patients Receiving Anticoagulants: A Systematic Review Perm J. 2015 Winter; 19(1): 68–73. Doi: 10.7812/TPP/14-057

155. https://cambrella.eu/home.php?il=8&l=deu

156. Ma SX. Enhanced nitric oxide concentrations and expression of nitric oxide synthase in acupuncture points/meridians. J Alter Comp Med. 2003;9:207–215.

157. Ma SX, Lee P, Anderson TL, Li XY, Jiang I. Response of local nitric oxide release to manual acupuncture and electrical heat in humans: Effects of reinforcement methods. Evid Based Complement Alternat Med.2017;2017:1–8.

158. Pei-hua, X., Juan-xiu, L., & Da-nian Zhu. (2006). Effects of acupuncture at acupoint Neiguan (PC 6) and intravenous injection of Larginine on the improvement of acute myocardial ischemia. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 4(3), 136–139.doi:10.1007/bf02850978

159. DING Qi-feng, YAN Xingke, YU Hai-ying, et al. Effects of Warming and Promoting Needling Method on Free Radicals in Serum and Myocardial Tissue in the Rat of Acute Myocardial Ischemia. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2003,23(5): 295-297.

160. Wang SK , Lu C , Wang YJ. Effects of Electroacupuncture Stimulation of "Neiguan" (PC 6) at Different Frequencies on Plasma Vasoactive Substance Levels in Myocardial Ischemic Reperfusion Rats . 2015, 40(5):378-382

161. Wang C [1] , Tian YF , Zhou D , Yang XF , Lin YP , Chang XR , Yan J. Influence of Electroacupuncture On Myocardial NO and NOS and İntracellular Ca2+ Contents in Myocardial ischemia-reperfusion injury Rats. 2010, 35(2):113-117

162. Rezzan Gülhan YAİK, Okmeydanı Tıp Dergisi 29(Ek sayı 2):99-105, 2013.

8. ÖZGEÇMİŞ

I)Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sercan BULUT

Doğum Yeri ve Tarihi: KARS / 28.11.1989

E-mail Adresi: srcnbltdr@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 0543 915 79 18

II)Eğitimi

2016-2019 SBÜ İstanbul Bağcılar SUAM Aile Hekimliği

2015-2016 İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon

2014-2015 Şanlıurfa Halfeti İlçe Entegre Devlet Hastanesi Acil Servis

2008-2014 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2003-2006 Kars Cumhuriyet Lisesi

1995-2003 Kars İsmet Paşa İlköğretim Okulu

III) Klinik Araştırmalar, Sözel Sunumlar, Poster Sunumları

1) Koroner Arter Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda İlaç Uyumunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi / 11. Aile Hekimliği Güz Okulu 2017 - Poster Sunum
2) Preoperatif Anksiyete Üzerine Akupunktur'un Etkisi / 4. İlaç ve Tedavi Kongresi 2018
3) Akupunktur'un Diyabet Üzerine Etkisi Olgu Sunumu / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
4) Kamu Hastaneleri'nde Tamamlayıcı Tıp Birimi'nin Bulunmasının Önemi / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
5) Geleneksel Ve Tamalayıcı Tıp Yöntemleri Neden Aile Hekimliği Pratiğinde Olmalıdır? / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
6) Akupunktur'un Enürezis Nokturna Üzerine Etkisi Olgu Sunumu / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
7) Bir Akupunktur Komplikasyonu Olan Bilinç Kaybı / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
8) Yaş Kupa(Hacamat) Beklenmeyen Yan Etkisi Olgu Sunumu / 1. Uluslar arası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi 2018 - Poster Sunum
9) Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Asistan Hekimlerin Bası Yaraları Konusunda Deneyim Ve Uygulamalarının Değerlendirilmesi / 13. Aile Hekimliği Güz Okulu 2019 - Sözel Sunum

9.EKLER

EK 1:

OLGU RAPOR FORMU (HASTA VERİ TAKİP FORMU)

A) Hasta Demografik Özellikleri

1- Hasta Protokol No:
2- Yaş:
3- Cinsiyet:
4- Medeni Hali:
5- Öğrenim Durumu:
6- Memleketi:
7- Öz Geçmiş:

8- Ameliyat Öyküsü:

9- Kaza/Travma Öyküsü:

10- Aile Öyküsü:

11- Tütün Kullanımı
a) paket/gün kullanıyor
b) paket/yıl kullanmış bırakmış
c) hiç kullanmamış

12- Alkol
a) kullanmıyor
b) kullanıyor

13- Madde Kullanım Öyküsü
a) kullanmıyor
b)..... kullanıyor

14- Kullandığı İlaçlar:

15- Sevdiği Tadlar:

a) acı
b) tatlı
c) tuzlu
d) ekşi
e) buruk

16- Sevdiği Renkler

a) kırmızı
b) yeşil
c) kahverengi
d) mavi
e) gri

B) Çalışma ile ilgili parametreler

Akupunktur seans tarihleri	1. Seans	2. Seans	3. Seans	4. Seans	5. Seans
	6. Seans	7. Seans	8. Seans	9. Seans	10. Seans
İlk kan örneği alma tarihi					
İkinci kan örneği alma tarihi					
Akupunktur öncesi/sonrası ADMA düzeyleri	µmol/L		µmol/L		
EF %					
Kreatinin (mg/dl)					
GFR (ml/dk/1.73 m2)					

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kararlı Koroner Arter Hastalarında Akapunktur Tedavisinin Serum Asimetrik Dimetil Arginin Düzeylerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	31/12/2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Belirtilmemiş	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Belirtilmemiş	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2019.01.2.08.012**	**Tarih: 18/01/2019**
	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 oy birliği 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.	

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.