

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİABETİ OLAN VE OLMAYAN KORONER ARTER  
HASTALARINDA ÜROTENSİN-II İLE KORONER  
KOLLATERAL GELİŞİMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yasin KARAKUŞ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ**

**MALATYA- 2012**

## TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman kaçınmayan, eğitimimiz için elinden geleni yapan, kliniğimizin bir aile ortamı içinde olmasını sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramazan Özdemir'e, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında her aşamasındaki bilimsel titizlik ve hassasiyetini, engin bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Hasan Pekdemir'e ve tez danışmanım Yrd. Doc. Dr. Nusret Açıkgöz'e, eğitimimizdeki destek ve gayretlerinden dolayı Doç. Dr. Necip Ermiş'e, Yrd. Doç. Dr. Jülide Yağmur'a ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cansel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma, Kardiyoloji Servisi, Koroner Yoğun Bakım, Koroner Anjiyografi Ünitesi ve Ekokardiyografi Ünitesinde çalışan tüm personele teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem ve yetişmemde emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme, hayatımı daima güzelleştirip kolaylaştıran, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Gülçin Karakuş'a ve değerli ailesine sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Varlığını daima kalbimde yaşatacağım, paha biçilmez anları paylaşma ve arkadaşı olma şerefine kavuştuğum ve eksikliğini her an hissedeceğim kardeşim Dr. Muhammet Zeyveli'ye

Dr. Yasin KARAKUŞ

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Arter Duvari Histolojisi .....	4
2.1.4. Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	5
2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.1. Lipit Risk Faktörleri.....	8
2.1.5.2. Hipertansiyon.....	9
2.1.5.3. Sigara.....	10
2.1.5.4. Obezite.....	11
2.1.5.5. Fiziksel İnaktivite.....	12
2.1.5.6. Erkek Cinsiyet.....	13
2.1.5.7. Yaş.....	13
2.1.5.8. Diyet Alışkanlığı.....	13
2.1.5.9. Aile Öyküsü.....	14
2.1.5.10.Homosistein.....	15
2.1.5.11. Lipoprotein (a).....	15
2.1.5.12.CRP.....	16
2.1.6.Diyabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı.....	16
2.1.6.1. Diyabetik Vasküler Hastalığın Fizyopatolojisi.....	18
2.2. Koroner Kollateral Dolaşım.....	23
2.2.1. Koroner Kollateral damar Gelişimi.....	23

2.2.2. Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi.....	25
2.2.3. Koroner Kollateral Dolaşımın Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	27
2.2.3.1. Tıkanıklığın Ciddiyeti ve Gelişme Hızı.....	27
2.2.3.2. Angina Pektoris.....	27
2.2.3.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	28
2.2.3.4. Kalıtsal Faktörler.....	28
2.2.3.5. Egzersiz.....	29
2.2.3.6. İlaçlar.....	29
2.2.3.7. Endojen Mediyatörler.....	30
2.2.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Fonksiyonel Önemi ve Kapasitesi.....	31
2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi.....	32
2.2.6. Diyabetik Hastalarda Kollateral Dolaşım.....	33
2.3. Ürotensin-II Peptidi ve Fonksiyonu.....	34
2.3.1. Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü.....	35
2.3.2. Renal Sisteme Etkisi.....	36
2.3.3. Diğer Etkileri.....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>49</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>50</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>52</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Normal Lipid Düzeyleri.....	8
<b>Tablo 2.</b> Koroner Kollateral Dolaşım sınıflandırması.....	26
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
<b>Tablo 4.</b> Hastaların Kollateral Gelişime Göre Karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 5.</b> Kollateral Gelişimine Göre Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Sekil 1.</b> Diyabette Endotelyal Disfonksiyon.....	22
<b>Sekil 2.</b> Hastaların Ürotensin-II düzeyleri.....	43
<b>Sekil 3.</b> Nondiabetiklerde Kollateral Gelişimi Derecesine Göre Ürotensin-II düzeyleri....	44
<b>Şekil.4.</b> Diabetiklerde Kollateral Gelişimi Derecesine Göre Ürotensin-II düzeyleleri.....	44

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>KAH</b>	: Koroner Arter hastalığı
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>LP(a)</b>	: Lipoprotein a
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>eNOS</b>	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>AGE</b>	: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
<b>KKD</b>	: Koroner Kollateral Dolaşım
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>AME</b>	: Akut Miyokard Enfarktüsü
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>U-II</b>	: Ürotensin-II
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>HIF-1</b>	: Hypoxia-İnducible Factor-1,
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>MTHFR</b>	: Metyonin Tetrahidrofolat Redüktaz
<b>NCEP</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetilarginin
<b>PGI2</b>	: Prostoglandin I2
<b>ATP</b>	: Yetişkin Tedavi Paneli
<b>ACE</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>BNP</b>	: Brain Natriuretic peptit

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Aterosklerotik veya non-aterosklerotik nedenlere bağlı olarak epikardiyal koroner arterlerde oluşan ciddi darlık veya tıkanıklık, hasta koroner arterin beslediği miyokard dokusunda fonksiyon kaybı veya hücre ölümü ile sonuçlanır. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak koroner kollateral dolaşım (KKD) devreye girer (1). Normal insanların kalplerinde majör koroner arterleri birbirine bağlayan çok sayıda kollateral damarlar vardır. Koroner kollateraller normal insan kalbinde bulunan potansiyel kanallardır. Koroner arterlerde bir daralma olduğunda oluşan basınç gradiyentine bağlı olarak genişleyerek alternatif bir akım yolu sağlarlar (2).

Kollateral damar ağı gelişimi konusunda bireyler arasında farklılıklar vardır. Kollateral arter gelişimi sürecinde fonksiyonel bir endotel başlıca unsurdur. Birçok çalışmada diyabetin endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Yüksek glukoz düzeyinin endotel hücrelerinin yapısını ve profilerasyonunu bozduğu, endotel hücre döngüsünün çeşitli basamaklarında gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (3). Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişiminin az olduğu saptanmıştır (4).

Ürotensin II, endotelin-1 gibi önemli bir vazokonstriktörden daha potent etkisi olan somatostatine benzeyen peptit yapıda vazoaktif bir maddedir. Ürotensin II'nin beyin, omurilik, böbrek ve iskelet kasında eksprese olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemde ise miyokardiyum, atriyum, ventriküller ve vasküler endotelial düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Ürotensin II'nin endotelial hücre geçirgenliğini arttırdığı ayrıca endotelial hücre



proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir (5). Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur (6).

Biz bu çalışmamızda diyabetik ve diyabetik olmayan koroner arter hastalarında, ürotensin-II düzeyi ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KORONER ARTER HASTALIGI**

#### **2.1.1. Tanım**

Kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümlerin en sık nedeni olan KAH; kalbi besleyen koroner arterlerin kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıyamaması nedeniyle oluşan, efor anginasından, akut miyokard infarktüsü (MI) ve ani kardiyak ölüme kadar çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır.

KAH'nın en sık nedeni aterosklerozdur (7). Ayrıca arteritler (Sistemik lupus eritematozus, Poliarteritis nodoza, Takayasu), konjenital anomaliler (Arteriovenöz fistüller, koroner arter çıkış anomalileri), diseksiyon, spazm, travma, emboli (vejetasyon, tümör), madde bağımlılığı, hiperkoagülabilitateye neden olan hastalıklar (polisitemi, trombositoz ) da nedenleri arasındadır.

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

KVH gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılında hazırladığı verilere göre, tüm dünyada ölümlerin yaklaşık 7,2 milyonu KAH'dan olmuştur. KAH'na bağlı ölüm oranı, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı, gelişmekte olan ülkelere ise dörtte biri KAH'na bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1 milyon kişide

akut miyokard infarktüsü görülmekte ve yılda 600.000 kişi iskemik kalp hastalığından dolayı ölmektedir (8). Ülkemizde ise tüm ölümlerin yaklaşık %45'i KVVH'dan kaynaklanmaktadır ve bunlarında yaklaşık %80'inde neden KAH'dır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre ülkemizde KAH'nın yıllık mortalitesi erkeklerde %0,51, kadınlarda %0,33 bulunmuştur ve mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında ön sıralarda yer almaktadır (9).

Genel olarak KAH görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan 4 kat daha fazladır. KAH'nın 40 yaşından önce görülme oranı 1/8 iken, 70 yaşından sonra 1/1 dir. Ülkemizde 1990 yılında yapılan TEKHARF çalışmasında KAH'nın erkeklerde %4,1, kadınlarda %3,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (10). TEKHARF çalışması 2007/08 tarama sonuçları KAH'nın halkımızda 1990 yılından beri yılda %6,4 hızında arttığını göstermektedir ve ülke genelinde yaklaşık 390.000 koroner olay meydana gelmektedir.

### 2.1.3. Arter Duvarı Histolojisi

Kapiller damarlar ve venüller dışındaki bütün kan damarları histolojik olarak 3 tabakadan oluşur.

**Tunika intima (iç tabaka):** İçte endotel hücre dizisi, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen endotel, seçici geçirgen bir bariyer olup nontrombojenik (yüzeyinin heparin sülfat ile kaplı olması ve PGI2 yapımı nedeniyle) bir yüzeyi vardır. Endotel tabakasının, büyüme faktörü, bağ dokusu yapımı, çeşitli vazoaktif maddeleri salgılama gibi fonksiyonları yanında hemostaz mekanizmasında da önemli görevleri vardır.

**Tunika media (orta tabaka):** Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks düz kas hücrelerince oluşturulur. Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir. Media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusu ve kontraktilesini ayarlamaktır.

**Tunika adventisya (Dış tabaka):** En dış tabakadır. Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Media tabakası yakınında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika eksterna oluşur. Bu tabaka çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventisya içinde "vaza vazorum" olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Vaza vazorumlar lümeninden diffüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan adventisya ve media tabakalarını besler. Adventisya tabakası içinde ayrıca fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları ve lenfatiklerde bulunur (11).

#### **2.1.4. Aterosklerozun Patofizyolojisi**

Ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır (12).

Temelde, aterom denilen lümeneye doğru büyüyen, alttaki medya tabakasını zayıflatan ve bir dizi komplikasyona yol açan intimal plaklarla karakterizedir. Ateromların yaşamın ilk yıllarında yağlı çizgilenmeler olarak başladığı bilinmektedir ve aterosklerozun öncüsü olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, ırk, coğrafya ve sonradan ateroskleroz gelişimine yatkınlığa bakılmaksızın dünyadaki her yenidoğanda aortta yağlı çizgilenme saptanmıştır (13). Bu subendotelyal lezyonlar 1 mm'lik yumuşak, sarı intimal renk değişikliği (yağlı noktalar) olarak başlar, giderek büyür, kalınlaşır ve yüzeyden hafif kabarık hal alırken, damarın uzun eksenini boyunca uzanarak 1-3 mm genişlikteki ve 1,5 cm'e uzunluktaki tipik yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Histolojik olarak, yağlı çizgiler hem makrofajlardan hem de düz kas hücrelerinden köken alan köpüksü hücrelerin intimal agregatlarıdır. Hiperkolesterolemi kontrol altına alınırsa bu yağlı çizgilenmeler gerileyebilir ancak kalıcı olursa gelişimleri devam eder (14).

Yağlı çizgiler sıklıkla gelişmiş aterosklerotik plakların öncü yapısı olmalarına karşın tümü ateroma haline dönüşmemektedir. Yağlı çizgiler bazı popülasyonlarda son lezyonlara kadar gelişim göstermemektedir. Yağlı çizgilenmenin asıl elamanı yağ ile yüklü makrofajlar olurken

daha karmaşık aterosklerotik lezyonlarda fibröz doku birikimi vardır. Düz kas hücreleri ileri aterosklerotik lezyonlarda büyük hacimler kaplayan ekstrasellüler matriksi sentez ederler (15).

Yeni çalışmalar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve göçünün mekanizması ve intimal lezyona katılımı ve ekstrasellüler matriks birikimi ile ilgili mekanizmalara ışık tutmaktadır. Modifiye lipoproteinler ve diğer ajanların etkisi ile damar duvar yapıları ve lökositlerden kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri düz kas hücre fonksiyonlarını değiştirebilir. Bu büyüme faktörlerinin en önemlileri endotel hasarı olan odağa tutunan trombositlerden salınan fakat yanı sıra makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da yapılan platelet derived growth factor'dür. Diğer aday mitojenler ise fibroblast büyüme faktörü ve Transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$ 'dır. Lokal üretilen mediyatörlere ilave olarak koagülasyon ve trombozis ile ilişkili uyarılar ateromanın gelişimine ve komplikasyonuna katkıda bulunmaktadır (14-16).

Tipik bir ateroma dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yol açarlar (14);

- 1-Odaksal veya masif kalsifikasyon
- 2-Luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü
- 3-Fissürleşmiş veya ülser lezyonların üzerine trombüs gelişmesi
- 4-Plak içine kanama

Plaklarda bu dört komplikasyon değişik kombinasyonlarda gelişebilir. Komplike plaklar seri anjiyografik incelemelerde de saptanabilen akut koroner sendromdan sorumlu en önemli patolojik lezyonlardır. Kalp ve beyindeki küçük damarlarda olduğu gibi total damar tıkanıklığına yol açabileceklerinden ülserasyon, trombozis ve plak içi kanamanın ciddi sonuçlarının olduğu açıktır (14).

### **2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri**

KAH endüstrileşmiş ülkelerde gözlenen erişkin ölümlerinin birinci nedenidir. Yaklaşık 50 yıl önce başlayan Framingham çalışması ile KAH risk faktörleri ortaya konuldu ve bu risk faktörleri geleneksel risk faktörleri olarak adlandırıldı.

KAH'dan korunma stratejilerinin temeli, hastalığa yol açan yaşam tarzını ve çevresel faktörleri değiştirmek ve yüksek riskli bireyleri belirleyip bu bireylerde özel önlemler almaktır. KAH çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır. Bu şekilde, kümelenmiş risk faktörlerinin katlamalı etkisi göz önüne alınmış ve bireyin gerçek riski belirlenmiş olur. Tedavi planlanırken de amaç bütün risk faktörlerini birlikte düzeltmeye çalışmak olmalıdır.

National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001'de yayınlanan Adult Treatment Panel III (ATP III) KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (17).

### **KAH Risk Faktörleri (NCEP ATP III):**

**1. Lipid risk faktörleri** (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

#### **2. Nonlipid risk faktörleri**

##### **A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus (DM)
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ Hemostatik durum

##### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

### **KAH için Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III):**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  )
2. Ailede erken KAH öyküsü (Ailede 1.derece akrabalarda erkeklerde 55 yaşından önce, kadınlarda 65 yaşından önce KAH veya ani ölüm öyküsünün olması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )
5. Düşük miktarda HDL kolesterol ( $< 40$  mg/dl )
6. Yüksek LDL kolesterol ( $\geq 130$  mg/dl)

Risk hesaplamalarında HDL  $> 60$  mg/dl ise bir risk faktörü çıkarılır, çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır.

Diabet varlığı KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

#### **2.1.5.1. Lipit 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 1'de özetlenmiştir (18).

**Tablo.1.Normal Lipid Düzeyleri**

	<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	<b>Trigliserid (mg/dl)</b>
<b>Optimal</b>		$< 100$	
<b>Normal</b>	$< 200$	100-139	$< 150$
<b>Sınırdan yüksek</b>	200-239	130-159	150-199
<b>Yüksek</b>	$\geq 240$	160-189	200-500
<b>Çok yüksek</b>		$\geq 190$	$> 500$

Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol beş yılda

bir kontrol edilmelidir; yüksek ( $>200$  mg/dl) bulunanlarda açlık lipoprotein profili, (HDL-kolesterol, LDL-kolestreol ve trigliserid) değerlendirilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, KAH riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (19). HDL-kolesterol düşüklüğü ülkemiz için çok önemli bir risk faktörüdür. HDL-kolesterol düşüklüğünün, çoğu insülin direnciyle ilgili trigliserid yüksekliği, şişmanlık, fizik aktivite azlığı, tip 2 diyabet, sigara kullanımı, aşırı karbonhidrat alımı ve bazı ilaçlar gibi sebepleri vardır. HDL-kolesterol yükseltici tedavinin koroner riski azaltacağını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, belli bir düzeyin hedeflenmesi için yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle HDL-kolesterol düşüklüğü olanlarda tedavide öncelik, yaşam tarzı değişikliğine ve LDL-kolesterol düşürücü tedaviye verilmelidir. LDL-kolesterol istenen değerlere düşürüldükten sonra yüksek trigliserid düzeyleri varlığında trigliserid düşürücü tedavi eklenir.

İleriye dönük çalışmaların son meta-analizleri trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite ve kilo fazlalığı, fizik aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta-bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid yüksekliğine neden olurlar(17,20). Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

### **2.1.5.2. Hipertansiyon**

Erişkinde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg, diyastolik basıncın  $\geq 90$  mmHg bulunması hipertansiyon olarak tanımlanır. Yüksek normal kan basıncı 130-139/85-89 mmHg olarak kabul edilir. Sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve diyastolik kan basıncının  $< 90$  mmHg bulunması izole sistolik hipertansiyon varlığını ifade eder.

Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. KAH, hipertansiflerde



normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (21). Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonu olan ve akut MI geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. KAH olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5-yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (22).

Hipertansiyonda KAH oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır. Yüksek-normal kan basıncı olanlarda kardiyovasküler hastalık riski yüksektir.

Hipertansiyonda KAH riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır: nabız basıncında artış ( $\geq 63$  mmHg olması), mikroalbüminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliği.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (diüretik, beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve alfa-blokerler) etkili kan basıncı düşmesi sağlar. Diüretik ve beta-blokerler ile yapılan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde; diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg, sistolik kan basıncında 10-14 mmHg düşmenin, 5 yıl içinde, koroner kalp hastalığının nisbi riskini %16, inme riskini %38 azalttığı gösterilmiştir (23).

### **2.1.5.3. Sigara**

Sigara ile KVH arasındaki sıkı ilişki iyi bilinse de, bu riskin altında yatan mekanizmalar yeterince aydınlık değildir. Sigara, aterom plaklarının, özellikle de abdominal aorta ve alt ekstremitedekilerin sıklığında bir artmaya yol açmaktadır. Sigaraya bağlı ateroskleroza inceleyebilecek hayvan modelleri yoktur. Ancak çeşitli gözlemlere dayalı veriler, sigaranın aterojenik etkilerini kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, trombosit tepkilerini artırarak ve sekonder polisitemi indükleyerek kan vizkozitesini artırmak yoluyla yaptığını düşündürmektedir. Ek olarak, endotel disfonksiyonu tarafından indüklenen değişmiş vasküler

reaktivite ve/veya nikotin damar tonusunun artmasını kolaylaştırır. Sigara, ayrıca HDL kolesterolünü azaltır ve LDL kolesterolün oksidasyonunu, muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yoluyla kolaylaştırır. Bir hipoteze göre de sigara dumanı ve içindeki metabolitler mutajenik bir etki göstererek damar düz kas hücrelerinin monoklonal proliferasyonuna yol açabilirler.

En önemli önlenabilir risk faktörlerinden biri olan sigara, ülkemizdeki yaygın kullanımı nedeniyle özel bir önem taşımaktadır. TEKHARF çalışmasına göre Türk erkeklerinin %60'ı, kadınlarının %20'si sigara kullanmaktadır (24). TEKHARF çalışması izlemlerinde de Türk kadınlarının sigara tüketimi giderek artmaktadır. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (25). Ayrıca nonfatal koroner olaylar da sigara kullananlarda iki ila dört kat daha fazla görülür. MI geçiren kişilerin sigaraya devamı halinde reinfarkt riski %22-45 artar. Koroner baypas sonrası sigaraya devam edilmesiyle mortalite iki kat artar.

Sigara ile KAH arasındaki ilişki sürekli ve doza bağımlıdır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1,7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2-2,5 kat yükseltmektedir. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler risk, yaşlı hastalarda bile hızla düşmeye başlar. Bir yılın sonunda %50 kadar azalan risk, 10 yıl kadar bir süre geçmesiyle koroner olay açısından giderek kaybolur (9).

#### **2.1.5.4. Obezite**

Morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve nöroendokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır.

Obezite ölçütü olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından yapılan sınıflamada BKİ: 18,5-24,9 normal, 25-29,9 kilo fazlalığı,  $\geq 30$  obezite,  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (26). BKİ'deki bir birimlik artış KAH mortalitesinde %4-5 artışa neden olmaktadır. Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde BKİ'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik

anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde CRP ve lipoprotein(a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Obez kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumunda abdominal obezite tanısı konur. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile birlikte (28).

### **2.1.5.5. Fiziksel inaktivite**

Fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), koroner kalp hastalığı için önemli, bağımsız bir risk faktörüdür (29). Egzersiz azlığında, harcanan kalori azaldığından, şişmanlığın yanı sıra insülin direnci, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL-kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır; bu olumlu etkiler koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır (30-33).

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir (34). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir; haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardışına kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, KAH riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (31). Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokard infarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır (35). Bu nedenle, orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir.

### **2.1.5.6. Erkek Cinsiyet**

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar erkeklerde kadınlardan yaklaşık 20 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır. Erkeklerin major risk faktörlerine daha ağır ve uzun süreler maruz kalmaları KAH daki cinsiyet farkını kısmen açıklayabilir. Erkeklerde puberte ile birlikte LDL kolesterol yükselip HDL kolesterol düşerken, kadınlarda bu değişim gözlenmez. Cinsiyet farkının bir yönü de hormonal farklılıklarla ilgili olabilir. Östrojenler plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptirler ve postmenopozal kadınlardaki KAH riskindeki artmayı geciktirmektedirler. Buna karşın, erkeklere östrojen verilmesi muhtemelen arter trombozunu körüklediği için, KAH insidansını arttırmaktadır. Arterlerde dihidrotestosteron, progesteron ve östrojen reseptörleri mevcuttur ve bu hormonlar ateroskleroz ve sekellerinin gelişimini doğrudan etkileyebilirler. Ancak bu etkiler henüz tatminkar bir şekilde ortaya konmamıştır. Sonuçta cinsiyet farkının nedenlerinin önemli bir kısmı halen iyi bilinmemektedir.

### **2.1.5.7. Yaş**

Yaşlanmayla birlikte KAH insidansı, prevelansı ve mortalitesi giderek artar ve bu nedenle yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için major bir risk faktörü olarak kabul edilir (36). Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150 mg/dL düzeylerinde olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek olur (37). Erkekler, kadınlara oranla yüksek serum kolesterol seviyesine daha erken yaşlarda ulaşmaktadır.

### **2.1.5.8. Diyet Alışkanlığı**

Beslenme özelliklerinin KAH üzerine önemli etkilerinin olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda KAH oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda KAH oranı düşüktür (38). KAH üzerine olumlu etki yapan diyetin doymuş yağdan fakir; lif, antioksidan, tekli doymamış yağ ve balıktan zengin olması gerektiği

gösterilmiştir. Doymuş yağlardan palmitik ve miristik asitlerin ve katı margarinlerde bulunan trans-doymamış yağların LDL kolesterolü ve lipoprotein(a)'yı artırıp HDL kolesterolü düşürdüğü gösterilmiştir. Doymuş yağlar, ayrıca, trombosit agregasyonunu, faktör 7 düzeylerini ve LDL oksidasyonunu artırır. Omega-3 yağ asitleri içeren diyetler ise trombosit agregasyonunu azaltıp vazodilatasyon yapar. Buradan da görüldüğü gibi diyetin tek etkisi serum lipidleri üzerine değildir; kan basıncı, obezite, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus ve trombotik sistem üzerine de etkileri saptanmıştır.

### **2.1.5.9. Aile Öyküsü**

KAH gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır(39). Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, DM ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık polijenik bozukluklar da sayılabilir. Bilinen risk faktörlerinin kalıtımla geçiş özellikleri dışında da, bazı ailesel faktörlerden söz edilebilir. Bunlar arasında aynı çevreyi ve olumsuz yaşam alışkanlıklarını paylaşmak sayılabileceği gibi, henüz tanımlanmamış genetik faktörler de söz konusu olabilir.

Dislipidemilere ek olarak, ateroskleroz gelişimine yol açan diğer kalıtsal yatkınlıklar arasında hiperhomosisteinemi sayılabilir. Homosisteinemi çeşitli spesifik mutasyonlara bağlı olabilir. Nadir bazı depo hastalıkları ve psödoksantoma elastikum gibi bağ dokusu hastalıkları da ateroskleroz için bir yatkınlıktan sorumlu olabilirler. Aterosklerozun ailesel risk faktörleri söz konusu olduğunda, birçok farklı konudaki gibi, kalıtım ve çevre faktörlerini hassas bir şekilde birbirinden ayırmak zordur. Özgün gen mutasyonları olmaksızın, tütün kullanımı, diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler genetik dışı ailesel etkileri meydana getirebilirler. Moleküler biyolojideki hızlı gelişmeler aile öyküsü olarak bilinen geniş risk faktörünün genetik sorumlularını bir bir aydınlatmaktadır. Lipid metabolizma bozukluğu, trombotik eğilim sağlayan genler, homosistein düzey belirleyicileri, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genotip

belirleyicileri, endotel fonksiyon belirleyicileri ve daha birçok etmen aydınlatıldıkça koroner riski oluşturan genler ortaya çıkmaktadır.

#### **2.1.5.10. Homosistein**

Son yıllardaki çalışmalar KAH'nın fizyopatolojisinde rol oynayan yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu yeni risk faktörlerinden olan homosisteinin artmış seviyeleri ile KAH'nın gelişimi arasındaki ilişki bilinmektedir ve KVH için tanımlanan klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür (40).

Homosistein, metionin metabolizması esnasında üretilen sülfür içeren bir aminoasittir. Aterosklerotik damar hastalığı için 15 mol/lit üzeri plazma homosistein düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu düzeyin en önemli belirleyicisi metyonin tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genotipi ile plazma B12 ve folat düzeyleridir. Physicians Health Study çalışmasında bu düzey üzerinde homosistein bulunanlarda 5 yıl içinde MI geçirme riski 3,4 kat artmıştır (41). Diyetle B12 ve folat suplementasyonu yapılan hastalarda homosistein düzeylerini düşürmenin olası olduğu yeni çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle MTHFR genotipi TT olan bireylerde günde 1000 mikrogram folat suplementasyonu ile homosistein düzeylerini %21 düşürmek mümkündür. Ancak bu girişimin KAH progresyonunu ve mortaliteyi ne derecede etkileyeceği bilinmemektedir.

#### **2.1.5.11. Lipoprotein (a)**

LDL'ye yapıca benzer bir lipoproteindir. lipoprotein(a) [Lp(a)]'nın plazma konsantrasyonu genetik olarak değerlendirilir ve yaş, cinsiyet ile çevresel faktörlerden kısmen etkilenir.

Genetik olarak belirlenen Lp(a) yüksekliğinin erken MI ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Artmış Lp(a) düzeyleri özellikle birlikte artmış LDL düzeyleri de bulunuyorsa, KAH için önemli bir risk faktörü oluştururlar. Genelde Lp(a) nın 30 mg/dl üzerinde olması KAH için risk oluşturur (42). Ancak, östrojen replasman tedavisi, niyasin, neomisin

dışında Lp(a) düzeylerini düşürücü özellikte farmakolojik ajan yoktur. LDL düzeyleri düşürülünce Lp(a) yüksekliğinin oluşturduğu risk azalmaktadır. Dolayısıyla tek başına Lp(a) düşürmenin etkisi bilinmemektedir.

#### **2.1.5.12. C-reaktif protein (CRP)**

Erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde enflamasyon önemli bir rol oynar. Çeşitli risk faktörleri subklinik bir enflamasyonu tetikleyerek hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olur. Endotelden salınan çok sayıda adhezyon molekülü, sitokin ve büyüme faktörü subendotelyal lipit depolanması ve yangının artmasına katkıda bulunur. Enflamatuvar yanıtın devam etmesi halinde akut koroner sendromlarla sonuçlanan plak rüptürü meydana gelir. Yakın zamanda ateroskleroz gelişiminde immün sistemin oynadığı rol ve enflamatuvar yanıtın hangi mekanizmalarla ateroskleroza katkıda bulunduğu anlaşılmıştır.

CRP, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. CRP iyi bir enflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir. Enflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir. Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL oranı güçlü bir risk göstergesidir (43). Ancak, CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir

#### **2.1.6. Diyabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı**

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 1 diyabetin oluşmasında primer neden, otoimmün mekanizma veya tam olarak bilinmeyen bir şekilde beta hücrelerinin harabiyeti ile insülin

eksikliğinin ağır bir şekilde ortaya çıkmasıdır. Tip 2 diyabette ise, başlangıcında sıklıkla obeziteyle ilişkili veya ilişkisiz olarak insülin direnci bulunmaktadır.

Toplumumuzda prevalansı kaygı verici biçimde artma eğiliminde olan bir risk faktörüdür. ABD toplumunun yaklaşık % 8 ‘ i diyabetli olup olguların yarısına tanı konmamıştır. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan TÜRDEP alışması verilerine göre, 20-80 yaş gurubu arasında diyabet sıklığı % 7,2, bozulmuş glukoz toleransı % 6,7, bilinmeyen diyabet oranı % 30 olduğu tespit edilmiştir (44). Tüm diyabetik hastaların % 80’i tip 2 diyabetik hastalardan oluşmaktadır.

Diyabet hastalarında KAH riski iki ila dört kat artmıştır. MRFIT çalışmasında diyabet için ilaç aldığını bildiren 5000’ i aşkın erkek ortalama 12 yıl takip edilmiştir. Her bir yaş katmanı için etnik arka plan, saptanan her bir risk faktörü için düzeltmeler yaptıktan sonra bile diyabetli erkeklerde mutlak KAH riski diyabetik olmayan kohorta göre 3 katı aşkın oranda saptanmıştır (45).

Genel popülasyonda erkeklere göre kadınlar MI’dan göreceli korunmakta ve erkeklere göre genellikle yaklaşık 10 yıl sonra kadınlarda KAH gelişmektedir. Ancak diyabet kadın cinsiyetin kardiyovasküler yararlarını küntleştirmektedir (46). Hem Avrupa hem de Afrika kökenli diyabetik ABD kadınları bu yüksek riske sahiptir. Diyabet, erkeklere göre kadınlarda MI sonrası ölüm riskini artırmaktadır (47).

Pek çok çalışma diyabet hastalarında akut ve uzun süreli olumsuz kardiyovasküler olayları belirgin derecede arttırdığı kavramını desteklemektedir. Bir Fin epidemiyolojik araştırmasında diyabetik olan ve olmayan hasta topluluklarında MI oranlarını karşılaştırılmıştır. Bu alışmada MI geçirmemiş diyabet hastalarında ardışık akut koroner olaylar geçirme riski, MI geçirmiş diyabet olmayan hastalarinki ile eşdeğer düzeyde olduğu görülmüş (48).

Altı ülkeyi kapsayan OASIS çalışmasında diyabeti olmayan hastalara göre belli bir hospitalizasyon dönemi sırasında kararsız anjina veya Q dalgasız MI diyabet hastalarında inme, konjestif kalp yetmezliği ve ölüm oranları artmıştır (49). MI hastalarında trombolitik tedaviyi konu alan GISSI-2 çalışmasında diyabet ölüm oranlarını erkeklerde % 240 ve kadınlarda % 90



oranında artırmıştır (50). Dünya Sağlık Örgütü Çok Uluslu Kardiyovasküler Hastalığın Eğilim ve Belirleyicilerinin İzlemi’de 1 yıllık mortalite diyabetik erkekler için % 38 ve diyabetik kadınlar için % 86 oranında daha yüksek bulunmuş (47). Acil servise MI düşündüren semptomlarla gelen 5000’i aşkın hastada 5 yıllık mortalite % 53,5 buna karşın diyabetik olmayanlarda % 23,3 görülmüştür (51). Hatta diyabet hastaları arasında artan ölüm riski trendi genç hastalarda daha yüksektir.

### **2.1.6.1. Diyabetik Vasküler Hastalığın Fiziopatolojisi**

Diyabette, ateroskleroz gelişimine ve artmış komplikasyon riskine katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır.

- 1.Hiperglisemi
- 2.Hiperinsülinemi
- 3.Arılmış oksidatif stres
- 4.İleri glikolizasyon son ürünleri (AGE)
- 5.Dislipidemi
- 6.Genetik
- 7.Arılmış prokoagulan aktivite
- 8.Azalmış fibrinolitik aktivite
- 9.Trombosit aktivasyonu
- 10.Lökosit aktivasyonu
- 11.Endotel disfonksiyonu
- 12.Hipertansiyon

Diyabet, hiperglisemi, dislipidemi ve insüline direnç gibi normal arteriyel fonksiyonu bozan ve arterleri ateroskleroza yatkınlaştıran metabolizma bozukluklarını içermektedir. Diyabet spesifik olarak damar endotelinin, düz kas hücrelerinin, trombositlerin fonksiyonunu aterogenezi teşvik eder tarzda bozmaktadır.

Diyabet endotel hücrelerinin vazodilatatör fonksiyonunu bozmakta ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltmaktadır (52). Ayrıca, diyabette hiperglisemi, artan serbest yağ asitleri

konsantrasyonları ve insüline direnç gibi temel metabolik bozuklukların her biri tek tek NO biyoyararlanımını azaltabildiği gibi endotel fonksiyonunu zayıflatabilmektedir (53).

Hiperglisemi endotel NO sentazdan (eNOS) NO üretimini azaltmakta ve reaktif oksijen türleri yoluyla degradasyonunu hızlandırmaktadır. Hiperglisemi oksidatif stresin enzimatik olan ve enzimatik olmayan mekanizmaları yoluyla damar hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir (54). Oksidatif stres arttıkça eNOS kofaktör tetrahidrobiopterin oksidize olur ve bu enzimin NO yerine süperoksit anyonu üretmesine neden olan eNOS'dan ayrılır. Süperoksit anyonu NO'yu difüzyonla sınırlı bir reaksiyonla bastırarak peroksinitrit oluşumuna yol açar. Peroksinitrit prostasiklin sentazı ve endotele bağımlı hiperpolarize eden faktör aktivitesini inhibe eder (55). Hipergliseminin etkilerine benzer şekilde serbest yağ asitleri hücre içi enzimatik oksidan kaynakları (Protein kinaz C [PKC], eNOS) aktive ederek süperoksit anyonunda benzer artışlara yol açmaktadır (56).

Tip 2 DM'a genellikle eşlik eden aşırı yağ dokusu aşırı miktarda yağ asitlerini açığa çıkartmaktadır. Serbest yağ asitlerinin iskelet kasları tarafından düşük tutulumu plazma düzeylerini daha fazla artırmaktadır. Serbest yağ asitlerinin artmış konsantrasyonları birkaç alanda zararlı etkiler gösterir. Serbest yağ asitleri bağımsız olarak hücre içi enzimatik oksidan kaynakları (PKC ve eNOS) aktive ederek süperoksit anyonunda hiperglisemiye varan benzer artışlara yol açmaktadır (56). Gerçekten damar fonksiyonlarının bozulduğu hiperglisemi öncesi insüline dirençli dönemde serbest yağ asitlerinin oksijen türevli patojenik serbest radikallerin olasılıkla bağımsız kökenlerini temsil etmektedirler (57). Sağlıklı insanlarda serbest yağ asitlerinin infüzyonu endotel fonksiyonunu bozmakta ve birlikte bir antioksidanın verilmesi durumu iyileştirmektedir (58). Ayrıca, serbest yağ asitleri hücre içi sinyal yollarını da bozarak yalnızca kas ve iç organlarda değil damarlarda da insüline direnç mekanizmasının gelişmesine neden olmaktadır.

Diyabette hiperglisemi ve artan serbest yağ asitleri diaçilgliserol metabolitinin hücre içi konsantrasyonlarını artırmaktadır (59). PKC diye bilinen enzim ailesinin klasik bir aktivatörü olan diaçilgliserol metabolik kontrolde önemli fosforile edici proteinler yoluyla ana düzenleyici fonksiyonlar görmektedir. Güncel çalışmalar diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarında

PKC ailesi aktivasyonunun rolüne işaret etmiştir. PKC'nin aktivasyonu eNOS'un ekspresyonunu inhibe edebilir, sitokinlerin tetiklediği doku faktörü geni ekspresyonunu ve insan endotel hücrelerinde prokoagülan aktiviteyi, proinflatuar sitokinlerin üretimini, damar duvarı hücrelerinin proliferasyonunu, aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında biriken hücre dışı matriks moleküllerinin üretimini artırmaktadır (60). In vivo kanıtlar yine in vivo vasküler disfonksiyonun çeşitli yönlerinin patogenezinde PKC aktivasyonunun rolünü desteklemektedir.

Güncel çalışmalar bozulmuş endotele bağımlı vazodilatör fonksiyon için yeni bir potansiyel mekanizmayı tanımlamıştır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) olarak bilinen NO sentazın endojen yarışmacı bir inhibitörü diyabeti olmayan kişilerde ve diyabette glisemik kontrolde insüline dirençle doğrudan ilişkili olarak yükselmekte ve glisemik kontrolle iyileşmektedir (61). Güncel kanıtlar bu enzimin düzenlenme mekanizmasındaki bozulma diyabetiklerde ADMA düzeylerinin yüksekliğini düşündürmektedir (62). Diyabet ayrıca makromoleküllerin enzimatik olmayan glikozilasyonu yoluyla vasküler fonksiyonu bozmaktadır. Hemoglobin ve artan oksidatif stres durumlarında birçok protein ve hatta lipitler enzimatik olmayan glikozilasyondan geçmektedir. Glikolize proteinler AGE'ler diye bilinen oluşumları meydana getirmektedir. Sayısız kimyasal analiz diyabet komplikasyonlarının patobiyolojisine özellikle bu rahatsızlığa özgü damar hastalıkları seyirinin hızlanmasına katkıda bulunduğu görülen AGE'lerin yapısını tanımlamıştır (63).

Diyabet damar düz kas hücre fonksiyonunu bozmakta ve düz kas hücrelerinin büyümesi ve inflamasyonuna neden olan endotelin-1 dahil vazokonstriktör aracılarnın üretimini artırmaktadır (64). Anjiyotensin II ve vazokonstriktör prostanoitler gibi diğer aterojenik aracılarnın düzeyleri de diyabette artmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında vazodilatasyonun bozulmuş olması olasılıkla NO sinyal iletimindeki bir anormalliği yansıtmaktadır. Ayrıca, diyabet hastalarında endotelin-1 ve anjiyotensine karşı oluşan vazokonstriksiyon zayıflamıştır (65).

Diyabet aterosklerotik lezyonlar içinde damar düz kas hücre göçünü hızlandırmaktadır. Diyabetik olmayanlara göre diyabet hastalarında ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda daha az sayıda damar düz kas hücresi bulunmakta ve olasılıkla fibröz başlığın esnekliğini azaltarak rüptür ve lümen içi tromboz riskini artırmaktadır.

Diyabette oluşan PKC' nin aktivasyonu, trombosit türevli NO üretiminin azalması ve artan oksidatif stres gibi trombosit fonksiyon anormallikleri endotel hücrelerinde bulunanlara paralellik göstermektedir. Kalsiyum, trombositin şekil değişiklikleri, salgılanması, birikimi ve tromboksan oluşumunu düzenlemekte, diyabet trombositlerdeki kalsiyum homeostazını bozarak anormal trombosit aktivitesine önemli katkıda bulunmaktadır (66). Ayrıca, diyabet hastalarından alınan trombositlerde adeziv glikoprotein Ib, IIb/IIIa' nin ekspresyonunu artırmıştır. Tip 2 diyabet plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 düzeylerini yükselterek aterosklerotik lezyonlardaki fibrinolitik kapasiteyi bozmaktadır. Ayrıca, diyabet doku faktörü ekspresyonunu, plazma pıhtılaşma faktörleri düzeylerini artırmakta endojen antikoagülanların düzeylerini azaltmaktadır (67). Bu çeşitli anormallikler aterosklerozda trombotik komplikasyonlara yatkınlığın artmasına katkıda bulunabilmektedir.

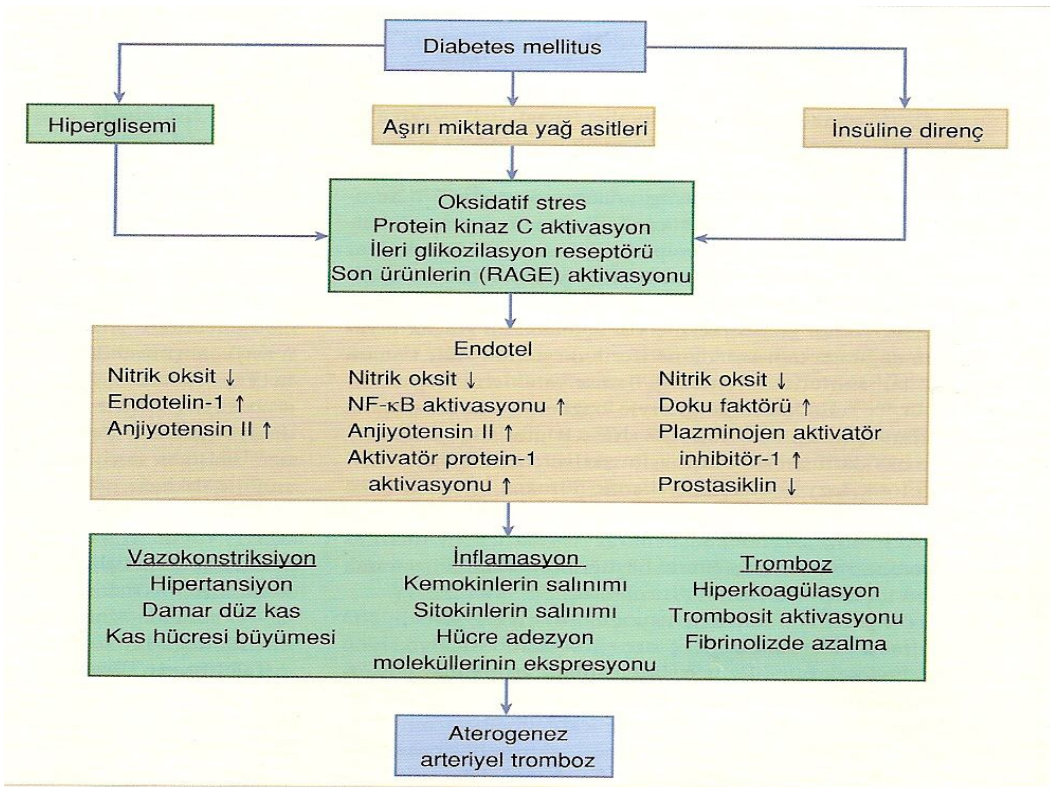
Diyabetin temel bileşeni olan hiperglisemi damar fonksiyonunu olumsuz etkilemekte ve doğrudan kardiyovasküler olaylarla korelasyon göstermektedir. UKPDS çalışmasında % 6, 2 üstü hemoglobin A1c düzeyleri artan bir makrovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (68). Hemoglobin A1c'de her % 1 'lik artış için KAH riski % 11 oranında artmıştır. Yaklaşık 100.000 diyabet hastasının bir metaanalizi plazma glikoz konsantrasyonlarındaki artışların kan şekerinin diyabet eşiği altı konsantrasyonlarından itibaren artan bir kardiyovasküler riskle korelasyon gösterdiğini saptamıştır (69).

İnsüline direnç hiperglisemiyle kardiyovasküler hastalık arasında kritik önemde bir bağlantı oluşturabilmektedir. Birçok çalışmadan gelen veriler insüline direncin bağımsız olarak kardiyovasküler riski öngördüğüne işaret etmektedir. İnsüline direncin şiddet derecesi doğrudan MI, inme, ve periferik arter hastalığı oranlarıyla korelasyon göstermektedir (70).

Diyabet hastalarında tipik olarak LDL kolesterol düzeyleri ortalama değerlerde olsa bile bu hastalarda sıklıkla trigliseritler yüksek, HDL kolesterol ve daha küçük molekülü LDL düzeyleri ise azalmıştır. Artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve bozulmuş iskelet kası tutulumu nedeniyle serbest yağ asitlerinin karaciğere artan oranda sevki karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL) ve kolesterol ester sentezini artırmaktadır. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin aşırı üretimi ve lipoprotein lipazın bozulmuş klirensi diyabette hipertrigliseridemiye yol açmaktadır (71).

KAH olan diyabetiklerde yüksek trigliserit -düşük HDL kombinasyonuna yüksek total ve LDL kolesterol kombinasyonundan daha çok rastlanmaktadır. Diyabetiklerde konsantrasyon ve fonksiyonel anormalliklere ilaveten LDL oksidasyonunu önleme kapasitesindeki azalma da aterogenezi teşvik edebilmektedir (72). Küçük, yoğun LDL partikülleri proaterojeniktir. İntimal proteoglikanlara kolayca bağlanarak intimada tutulumlarını, dolayısıyla oksidatif modifikasyonlarını, marofajlar ve düz kas hücreleri tarafından alınmalarını teşvik etmektedir.

Diyabetin klinik tablosuna hipertansiyonun eklenmesi bu hastalardaki zaten yüksek olan KVH riskini artırmaktadır. Hipertansiyon sıklığı Tip 2 DM'da %80'ler, Tip 1 DM'da %50 gibi yüksek orandadır (73). Ayrıca yaş ve diyabet süresinin artması ile hipertansiyon sıklığı giderek artmaktadır ve diyabetik kadınlarda diyabetik erkeklerden daha fazla görülür. Hipertansiyon tedavi kılavuzlarında diyabet varlığı hedef organ hasar varlığı ile eşdeğer tutulmuştur ve hastanın doğrudan ilaç tedavisi alması önerilir. Diabeti olan hipertansiflerde hedef kan basıncı değerlerinin daha düşük tutulması önerilmektedir.



ŞEKİL 1: Diyabette endotelial disfonksiyon (74)

## 2.2. Koroner Kollateral Dolaşım

KAH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Aterosklerotik veya non-aterosklerotik nedenlere bağlı olarak epikardiyal koroner arterlerde oluşan ciddi darlık veya tıkanıklık, hasta koroner arterin beslediği miyokard dokusunda fonksiyon kaybı veya hücre ölümü ile sonuçlanır. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak KKD devreye girer (1).

Normal insan kalbinde ince anastomoz dalları ve ana koroner arterleri, birbirleriyle bağlantılar kurup, bir kollateral dolaşımın öncülünü oluştururlar. Yalnızca minimal miktarda kan taşıdıkları ve koroner görüntüleme sistemlerinin üç boyutlu çözünürlük kapasiteleriyle ölçülemeyecek kadar ince çaplı ( $<200 \mu\text{m}$ ) arterlere sahip olduklarından, koroner arterleri normal veya hafifçe etkilenmiş hastalarda bu ağızlaşmış arterler görüntülenemez. Ancak obstrüktif olmayan KAH'lı veya koroner arterleri normal hastaların % 30'a varan bölümünde bazı kollateraller tanımlanabilmektedir(75). Ateroskleroz ilerledikçe ve koroner arter obstrüksiyonu geliştikçe, distal hipoperfüze segmenti proksimal arter veya diğer damarların komşu anastomotik kanallarına bağlayan anastomotik damarlar içinde bir basınç gradyanı oluşur. Stenozlu segmentin her iki ucu arasındaki basınç gradyanı, anastomotik damarlar içinden kan akımını kolaylaştırır. Bu sayede damarlar giderek daha fazla genişler ve sonunda kollateral damarlar görünür hale gelir.

### 2.2.1. Koroner kollateral damar gelişimi

Koroner kollateral gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez olmak üzere iki farklı mekanizma söz konusudur. Önceden bulunan kollaterallerin olgun kollaterallere dönüşümü arteriogenesis olarak bilinir ve üç aşamada gerçekleşir.

**Birinci aşama ( Başlangıç basamağı ):** İlk 24 saatte oluşur. Önceden bulunan kanalların pasif genişlemesini ve artmış akımı kolaylaştırmasını içerir. Artmış kan akım hızı ve shear stresle endotelial hücreler aktive olurlar ve bazal membranı ve ekstrasellüler matriksi parçalayacak proteolitik enzimler salgırlar (endotelial hücrelerin gerçekleşecek göçü için

gerekli bir süreç) (76). Shear stres endotelde birçoğu yeni gen ekspresyonunu yansıtan, lökosit adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimini içeren (monosit kemoatraktan protein-1, tümör nekroz faktör-alfa, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör) yaygın değişikliklere neden olur (76).

**İkinci basamak:** Yaklaşık üç hafta sürecek olan ikinci aşamaya enflamasyon ve hücrel proliferasyon damgasını vurur. Bölgeye gelip damar duvarına göç eden monositler, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücrel proliferasyonu sağlarlar. Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde yeniden düzenlenirler (77). Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar.

**Üçüncü basamak:** Kollateral olgunlaşmasının üçüncü basamağı (3 hafta ila 6 ay) ekstrasellüler matriks birikimine bağlı damar duvarının kalınlaşması ve kısmen çeşitli büyüme faktörlerinin çoğalmasıyla daha ileri hücrel çoğalmadır. Bu olay, anjiyostatin (plazminojenin bir parçası), endostatin (kollajenin proteolitik bir parçası) ve trombospondin gibi inhibitör faktörlerce dengelenir (78). Olgun kollateral damar lümenal çapta 1 mm 'ye ulaşabilir. Üç katlı yapısı neredeyse aynı boyuttaki bir normal koroner arterden ayırt edilemez.

Önceden bulunan rudimanter kollaterallerin genişleyerek olgun kollaterallere dönüşmesini anlatan arteriyogenezin tersine, anjiyogenez mevcut olan kan damarlarından yeni damarcıkların tomurcuklanması ve daha küçük, kapiller benzeri yapılar oluşturmasını tanımlar. Subendokardiyal kollateraller bu yolla oluşabilir.

Anjiyogenez çok basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin evreleri pek çok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Anjiyogenik uyarıların artışı ve anjiyogenez inhibitörlerinin azalışı anjiyogenez başlatmaktadır. Anjiyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenizasyonudur. Hipoksi, lokal endotel hücrelerini birçok büyüme faktörünün kemotaktik ve proliferatif etkilerine karşı uyarır ve bir transkripsiyonel faktör olan hipoksi-uyarımlı faktör-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1 de NOS ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırır. Üretimi kısmen de nitrik oksit

NO tarafından düzenlenen VEGF trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial kaderin aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır (79). Bunu proteinlerin damar dışına çıkışı takip eder.

Anjiyogenik uyarı sonrası lokal olarak salınan büyüme faktörleri ve enflamatuvar mediyatörler vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monosit-makrofaj birikimine neden olur. Bu enflamatuvar hücreler, yeni gelişen damar yüzey matriks ve bazal membranını yıkan matriks metalloproteinazların salınımına neden olur. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması, oraya göç edecek hücelere yer açılmasını sağlar. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalabilmek için serbesttir (79).

Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra burada çoğalır ve katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek birbirleri ile birleşirler. Oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar ve yeni bir lümeni olan kılcal damarları meydana getirirler. Oluşan bu yeni damarlar, organ ve dokuların ihtiyacına göre anjiyogenik uyarı doğrultusunda özelleşmeye ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler.

Anjiyogeneizde önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir. Vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken (kılcal damarlar için ise perisitler), hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazların depolanmasına olanak sağlayarak yapısal ve fonksiyonel destek sağlarlar.

### **2.2.2.Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi**

Kolateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş olan bu kolateral damar yapısını ölçmek ve derecesini belirlemek oldukça güçtür. Perkütan translüminal koroner anjiyoplastinin ortaya çıkması ve hemodinamik çalışmalar ile kolaterallerin gelişimi hakkında ilerleme kaydedilmiştir.



Kolateral damarlar genellikle ana koroner arter çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelirler. ST segment yükselmeli Mİ gelişen hastalarda, ani bir trombotik tıkanma nedeniyle hemen kollateral kanallar ortaya çıkabilir. Yapılan bir çalışmada ST segment yükselmeli MI 'den sonra altıncı saatte hastaların yarıya yakınında, 24 saatten sonra ise hemen hemen tüm hastalarda anjiyografik olarak görülebilir kolaterallerin olduğu gösterilmiştir (80). Bu durum ani damar tıkanmasıyla yeni, hızlı KKD gelişebildiğini düşündürmektedir.

KKD'nin belirlenmesinde kullanılan standart yöntem koroner anjiyografidir. Kolateral damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler (81). Ancak, insanlarda kolaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgedeki kolateraller anjiyografik olarak görüntülenemezler. Dolayısıyla, kolateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda aslında anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kolateraller olabilir.

KKD anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Rentrop sınıflaması kolateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kolateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir (82). Rentrop ve ark. stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır. KKD sınıflandırması tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo.2.Koroner Kollateral Dolaşım Sınıflandırması**

derece	TIMI	Kollateral	Akım rentrop kollateral
3	Hızlı anterograd kontrast akımı ve kontrast maddeden temizlenme	Mükemmel	Tam bir perfüzyon. Kontrast madde damara girer ve hedeflenen epikard damarını tamamen opasifiye eder.
2	Yavaş distal dolum olmasına rağmen distal damarın tam opasifikasyonu	İyi	Kısmi kollateral akım. Kontrast madde damara girmesine rağmen hedeflenen epikard damarını tamamen opasifiye edemez.
1	Az miktarda akım ve distal damarın kısmen opasifikasyonu	Yetersiz	Güçlükle tespit edilebilen kollateral akım mevcut. Kontrast madde kısmen kollateral damarlara geçer, ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez
0	Kontrast madde akımı mevcut değil	akım yok	Kollateral doluşu yok.

### **2.2.3.Koroner kolateral dolaşımın gelişimini etkileyen faktörler**

Miyokart iskemisinin koroner kolateral gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Bununla birlikte, yeterli bir KKD ağının gelişimi açısından iskemik kalp hastalığı olan kişiler arasında neden farklılıklar olduğu konusu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyu aydınlatmak üzere çeşitli klinik durumların, birçok biyokimyasal belirteç, fizyolojik durum ve sitokinlerin KKD gelişimi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

#### **2.2.3.1Tıkanıklığın ciddiyeti ve gelişme hızı**

Darlığın ciddiyeti KKD gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Darlık ne kadar ciddi ise kolaterallerin görüntülenebilme olasılığı o derece yüksektir. Kolateral gelişimi için darlık derecesinin en az %80, kolaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gerekir. Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kolateral gelişimini uyarabilmektedir (83).

Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde ilerleme gösterdiği durumlarda kolateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KKD ağrı olduğu gösterilmiştir. Kolateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kolateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (83).

#### **2.2.3.2.Angina pectoris**

Angina pectoris varlığı ve süresinin kolateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Fulton yaptığı otopsi incelemelerinde, ölüm öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kolateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir (84). Fujita ve ark. ise iyi gelişmiş KKD sıklığını akut MI öncesinde anginası olanlarda %57, olmayanlarda ise %26 olarak bildirmişlerdir (85). Buna paralel olarak, Herlitz ve ark. akut MI öncesinde kısa bir zaman için angina tarif eden hastalar ile karşılaştırıldığında akut MI öncesi

daha uzun süreli angina tarif eden hastalarda infarktüs alanlarının daha küçük olduğunu, bunun da kronik iskemiye yanıt olarak gelişen kolateral damar ağı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (86).

### **2.2.3.3. Kardiyovasküler risk faktörleri**

Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan genetik yatkınlık, ileri yaş, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü varlığında anjiyogenik faktörlerin salınımının azalmış ve KKD gelişiminin olumsuz etkilendiği bulunmuştur.

Metabolik sendromlu hastalarda da koroner kolateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir (87). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir (88). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kolateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir (89). KKD'nin beden kitle indeksi yüksek olan KAH'da, beden kitle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (90). Sigara kullanımı vasopresin salınımına neden olarak kollaterallerde vazokonstrüksiyona neden olabilir.

### **2.2.3.4. Kalıtsal faktörler**

KKD'nin gelişmesi üzerine belirgin etkisi vardır. KKD'nin yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu gösterilmiştir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda da genetik faktörlere bağlı olarak KKD'nin farklılıklar gösterdiği görülmüştür (91).

### 2.2.3.5.Egzersiz

Egzersizin KKD'nin gelişiminde etkisinin olabileceği yönündeki inanişına rağmen bu görüş bilimsel olarak kanıtlanamamıştır. Egzersize bağlı olarak kalp debisi ve koroner kan akımı artmaktadır. Egzersizin darlık öncesi damar segmentinde kan akım hızını artırması sonucu, darlık öncesi ve sonrası segmentler arasında türbülant akım ve basınç farkı oluşmaktadır. Böylelikle, kan akımı koroner kolateral öncülleri olan anastomotik kanallara doğru yönelmektedir.

Egzersizle ilgili yapılan iki çalışmada, KAH'da anjiyografik olarak gösterilebilen KKD varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir yaşam tarzı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (92).

### 2.2.3.6.İlaçlar

Deneysel çalışmalarda statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın, insan çalışmalarının sayısı yetersizdir. Miura ve ark. yaptıkları çalışmada KAH olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) kullanımının kollateral dolaşıma katkıda bulunduğu ve bu etkiyi bradikinin üzerinden gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (93). Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır. Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, statinin ancak üç aydan sonra ve kullanılan doz  $\geq 10$  mgr olduğunda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır (94).

Nitratlar ve beta-adrenerjik agonistler koroner kolateralleri genişletirken, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-agonistlerin kolateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur. Beta-blokerler ise KKD direncini artırarak ve miyokart oksijen ihtiyacını azaltarak kolateral kan akımını azaltmaktadır (95). Aspirinin, kronik koroner tıkanması olan köpek deneklerde KKD'daki etkisi araştırılmış. Yüksek doz aspirin (15 mgr/kg) düşük doz aspirine (1 mgr/kg) göre kolateral vazokonstriksiyona ve KKD ağında %40'a varan azalmaya yol açmıştır (96).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda heparinin anjiyogenik olduğu gösterilmiştir. Heparinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellediği, plasminojen aktivatör

salınımını artırdığı, büyüme faktörlerinin endotel reseptörlerine bağlanmasını engelleyen alfa-2 makroglobulinin etkisini bloke ettiği ve endotel hücre göçünü artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyeleri olan VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) etkileri heparin ilavesiyle artırılabilen ve KKD gelişimi olumlu etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskeminin eşik değerini yükselttiği ve miyokart enfarktüsünden sonra kolateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir (97).

Meier ve ark. yaptıkları çalışmada Paklitaksel ve rapamisin kaplı bazı stentlerin implantasyon sonrası kollateral gelişim ve fonksiyonunu bozabildiğini öne sürmüşlerdir (98).

### **2.2.3.7. Endojen mediyatörler**

Büyüme faktörleri arasında KKD gelişimi üzerine etkisi en çok araştırılan iki faktör fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF'dir. Vasküler endotel büyüme faktörünün anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş bireylerde VEGF düzeyi yüksek bulunurken, KKD gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (99). Fibroblast büyüme faktörü ise hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır. Koroner tıkanma olan köpeklere koroner içine ve sistemik bFGF uygulandığında, artmış endotel hücre proliferasyonuna bağlı olarak KKD yoğunluğu ve kan akımının arttığı, enfarktüs büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir (100).

NO, koroner kolateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenez uyarılmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını inhibe ederken endotel hücre göçü ve tüp oluşumunu tetiklemektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO gereklidir. NO sentezi inhibe edildiğinde kolateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (101). ADMA endojen anti-anjiyogenik bir faktördür. eNOS'un endojen yarışmalı inhibitörü olarak eNOS'un üretimini ve biyoyararlanımını

azaltarak NO'yu inhibe etmekte, dolayısıyla damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta, kan akımını sınırlandırmakta ve KKD gelişimi üzerine olumsuz etki göstermektedir.

#### **2.2.4.Koroner kollateral dolaşımın fonksiyonel önemi ve kapasitesi**

KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik birçok çalışma yapılmış,fakat çalışmalarda net sonuçlar alınamamıştır. Bu çalışmalarda KKD ile onun suladığı poststenotik segmentin perfüzyon derecesi arasındaki ilişki araştırılmış ve iyi gelişmiş KKD'ye rağmen, poststenotik segmentin kan akımı düşük bulunmuştur (102).

Koroner iskemi sırasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kolateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak, kronik dönemde iskemik yanıtın artması, neovaskülarizasyon süreci sırasında iyi gelişmiş subendokardiyal kolaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Tam gelişmiş kolateraller, düz kas hücre yapısında, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Ayrıca, bu olgunlaşmış kolateral damarlar vazomotor fonksiyonlara da sahiptir.

Kolateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir. Distal koroner kolateral akım, normal koroner akımın %28'ini sağladığında, lezyonlu miyokart segmentinde iskemi oluşmadığı gösterilmiştir (103).

Kollateral kan akımı MI sonrası ikinci haftada anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, vazodilatör kapasitesi ise ancak beşinci haftada tam olarak normal düzeylere gelebilmektedir. Koroner tıkanıklık ortadan kaldırılırsa KKD hızla kaybolmakta, tekrar reoklüzyon olması halinde yaklaşık bir saat içinde KKD'nin tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir (91).

### 2.2.5. Koroner kollateral dolaşımın klinik önemi

KKD'nin iske miyi önleminin yanında enfarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, enfarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağkalımın uzaması gibi pek çok yararlı etkileri de bulunmaktadır.

KKD'nin iske minin eşiği ve süresine etkisini araştıran çalışmalarda, iyi gelişmiş KKD ile iskemik parametrelerin düzeldiği gösterilmiştir. Cohen ve ark. kollaterallerin antiiskemik etkisini araştırdıkları çalışmasında, kollaterallerin miyokardı iske miye karşı koruduğunu göstermişlerdir (83).

İyi gelişmiş KKD'si olan hastalarda MI öncesi angina sıklığı daha fazla, kalp yetersizliği daha az ve kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölüm oranları daha az bulunmuş, kolateral dolaşımın rudimenter olduğu hastalarda ise, MI sırasında miyokart hasarının yeteri kadar önlenmediği görülmüştür (95).

Tam tıkalı koroner arteri ve yeterli KKD'si olan hastaların, yetersiz KKD'si olan hastalara göre bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu daha iyidir. Williams ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada iyi gelişmiş kolletaral dolaşımı olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek, sol ventrikül diyastol sonu basıncı daha düşük, iskemik bölgedeki duvar hareket bozukluğu daha sınırlı bulunmuştur (104).

Akut MI sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve infaktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. Reperfüzyon sonrası gelişen antegrad akım ve kollateral dolaşımdan gelen retrograd akım rezidüel akımı oluşturur. İyi gelişmiş KKD, akut MI sırasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibroz oranının azalmasını, miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktil fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir.

KKD'nin antiaritmik etkinliğide bulunmaktadır. Garza ve ark. köpeklerde KKD antiaritmik etkinliğini değerlendirmişler ve iyi gelişmiş kollaterali olan grupta ventriküler fibrilasyon eşiği daha yüksek bulunmuştur (105).

### **2.2.6. Diyabetik hastalarda kollateral dolaşım**

Diyabet KAH'nın önemli risk faktörlerinden biridir. KAH da diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Güncel epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik hastalarda ölümlerin en az %50'sinin KAH'na bağlı olduğu gösterilmiştir (106).

Diyabetik KAH diffüz ve çok sayıda damar tutulumu, ince damar yapısı ve ilerleyici olması ile karakterizedir. Bu tip KAH'da, diyabetik olmayan KAH ile karşılaştırıldığında yeniden daralma oranları yüksektir. Bu hastalarda kalp yetersizliği ve MI sonrası anjina gibi MI ile ilgili komplikasyonlar daha sıktır. Diyabetik hastalarda riski arttıran bir diğer faktör de kollateral gelişiminin zayıf olmasıdır. Diyabetik hastalarda gelişen endotelial disfonksiyon, ateroskleroza yanıt olarak negatif remodelingi uyarmakta, ayrıca endotelin sitokinlere vazodilatör yanıtı bozulmakta ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kolateral gelişimi yanıtı yetersiz olmaktadır.

Kollateral dolaşımın araştırıldığı birçok çalışmada diyabetiklerde kollateral gelişimin zayıf olduğu gösterilmiştir. Abacı ve ark. yaptıkları bir çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda kollateral gelişimini karşılaştırmışlar ve diyabetiklerde daha düşük kollateral skoru bulmuşlardır (89). Waltenberger ve ark.'nın diyabetiklerde bozulmuş kollateral gelişiminin mekanizması üzerine yaptıkları çalışmada, kollateral formasyonunda önemli bir basamak olan monositlerin VEGF-A' ya yanıtının diyabetik hastalarda azaldığı görülmüştür (107). VEGF ve HIF değerleri diyabetik olmayan hastalarda diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da diyabetik iskemik kalplerde anjiyogenez faktörlerinin ekspresyonunun azaldığını düşündürmektedir.



### 2.3. Ürotensin 2 Peptidi Ve Fonksiyonu

Ürotensin II, endotelin-1 gibi önemli bir vazokonstriktörden daha potent etkisi olan somatostatine benzeyen peptit yapıda vazoaktif bir maddedir. İlginç olarak, aynı hayvan modelinde bile, bazı vasküler yataklarda vazodilatör etki oluşturabilir. Vasküler yanıtta farklılıklar klinik şartlarda da gözlemlenmiş ve bu molekülün vasküler yataklarda vazokonstrüktör, vazodilatör ve nötral etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (108). Yine çalışmalarda hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda vazokonstriktör etki göstermiştir (109).

Ürotensin II adlı peptit ilk kez Gillichtys mirabilis adlı bir balıkta tanımlanmıştır ve tuzluluk oranı ve sıcaklıktaki değişikliğe oldukça dirençli olma yeteneği ile dikkat çekmiştir. 35 yıldan uzun süredir tanımlanmış olmasına karşın, bu peptit henüz yeni klonlanmış ve ancak son birkaç yılda insandaki formu tanımlanabilmiştir.

Biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan C-terminal siklik hegzapeptid yapısı (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) insanlarda, domuzlarda, maymunda ve ratlarda bulunmaktadır. N terminal ucu, uzunluk ve sekans olarak memelilerde farklı özellikler gösterir. İnsan U-II peptidi büyük bir öncül molekül olan pre-pro U-II molekülünden üretilir. Pre-pro U-II'nin, C- terminalinden proteolitik olarak kesilmesi ile biyolojik aktivitesini kazanır. Bu molekülün mRNA'sı vasküler endotel, kalp, beyin, böbrek, lökosit, spinal kord, karaciğer, hipofiz, dalak, lökositler, adrenal bezler, incebağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. Günümüzde ürotensin II'nin etkisini GPR14 aracılığı ile gösterdiği bilinmektedir. Bu reseptör daha önceden orphan G-protein eşi reseptör olarak bilinmekteydi. U-II reseptörü vasküler endotel, düz kas hücreleri, myokard, koroner arter endoteli, pulmoner arter, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, tiroide, böbrekte (tübül epiteli, renal kapiller endotel hücreleri, renal glomerüler endotel hücreleri) bulunmaktadır.

Plazma U-II düzeyleri konjestif kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon, KAH, DM, metabolik sendrom gibi KVH ile korelasyon göstermektedir. Yine kronik böbrek yetmezliği,

siroz ve portal hipertansiyonda da plazma U-II düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca yeni kanıtlar U-II'nin diyabetik retinopati ve ateroskerozu olan tip-2 diyabet ve romatizmal kapak hastalarında da yararlı bir biomarker olduğunu göstermiştir (110). Farklı etkilerinin varlığı gösterilmesine rağmen, bu peptidin rolü halen net olarak bilinmemektedir.

### **2.3.1.Kardiyovasküler sistemdeki rolü**

U-II bilinen en güçlü vazokonstrüktör ajandır. Etki gücü yaklaşık olarak, endotelin-1 den 10 kat, serotonininden 100 kat, norepinefrinden 300 kat fazladır. U-II in vitro çalışmalarda, arteryel kontraksiyon üzerine büyük etki gösterirken venöz tonus üzerine hemen hiç etkili değildir. U-II'nin vasküler sistemle olan ilişkisi, görüldüğünden daha karışıktır. Koroner arterler ve radial arterlerde vazokonstrüktör etki gösterirken, pulmoner arterler ve abdominal arterlerde vazodilatör etki oluşturmaktadır (111). Ratlarda yapılan çalışmalarda belirgin konstrüktif cevap sadece aortada görülmüştür. U-II'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, canlı türüne, vasküler yatağın tipine, damarın kalibrasyonuna, reseptör yoğunluğuna ve doza bağımlı olarak değişmektedir.

Vasküler reaktivite çalışmaları U-II'nin vazaodilatatör özelliklerinden endotel bağımlı olabileceğini göstermiştir. Üstelik bu molekülün vazodilatör etkilerini NO ve prostaglandin oluşumu üzerinden gösterdiği öne sürülmüştür. U-II'nin kardiyak eNOS düzeyinde doza bağımlı bir şekilde artışa yol açtığı gösterilmiştir (112).

Plazma U-II seviyelerinin kalp yetmezlikli hastalarda arttığı gösterilmiştir. İskemik ve noniskemik kardiyomiyopati hastalarda U-II seviyeleri endotelin-1, adrenomedullin ve NT-BNP ile pozitif korelasyon gösterirken, ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda U-II, BNP den daha iyi bir serum markırı olarak görülmektedir, çünkü U-II seviyeleri yaş, cinsiyet ve NYHA durumundan bağımsızdır (113). U-II seviyeleri diyastolik kalp yetmezliğinde de yüksek olarak bulunmuştur. U-II normal sağlıklı bireylerde cilt damarlarında vazokonstrüksiyon, kalp yetmezlikli hastalarda ise vazodilatasyona yol açmaktadır; bu da muhtemelen kalp yetmezlikli hastalarda endotel disfonksiyonu da bulunduğundan U-II'nin vazokonstrüksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır.

U-II'nin, güçlü vazokonstriktif etkisi olduğu için esansiyel hipertansiyonun gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, intravenöz bolus U-II uygulaması sonrasında hipertansif cevap oluşmuştur. U-II'nin egzojenöz uygulanması sonucunda ise kalp atımı ve stroke volümü etkilemeden kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansda artış yapmıştır (114). Başka bir çalışmada intraserebral ventrikül içine enjeksiyonu sonucunda hipertansiyon, taşikardi ve pozitif inotropik etki oluşturmuştur. Cheung ve ark.'nın hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir (115). Thompson ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, MI öyküsü olan hipertansif ve normotansif hastalarda egzersiz testi sonrası U-II seviyeleri ölçülmüş ve hipertansif hastalarda daha yüksek değerler bulunmuştur (116).

U-II'nin, koroner arter, karotid arter ve aortadaki aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonu artmıştır. U-II'nin artmış ekspresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II'nin koroner vazokonstriksiyona ve miyokardiyal iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (117). Yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiflerde normotansiflere göre karotis ateroskleroza ile U-II seviyeleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Yine bu çalışmada plazma U-II seviyeleri ile sistolik kan basıncı, karotis intima-media kalınlığı ve plak skoru arasında pozitif korelasyon görülmüştür (118). Başka bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda, stabil KAH'dan ve sağlıklı insanlardan daha düşük U-II seviyeleri görülmüştür (119).

U-II sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozisle de ilişkilidir. MI sonrası infarkt alanı ve çevresinde U-II seviyesinin arttığı görülmüş ve bu durum U-II'nin MI sonrası kardiyak remodellingde katkısını göstermektedir (120).

### **2.3.2. Renal sisteme etkisi**

Böbrekler dolaşımdaki ve idrardaki U-II'nin major kaynağıdır. Böbreklerde özellikle arteriyel endotel, arteriyel düz kas hücresi, proksimal ve distal tübül ve glomerüllerde üretilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada intravenöz U-II uygulaması ile sodyum atımında değişiklik

olmadan GFR de azalma görülmüştür (121). Başka bir çalışmada ise GFR de doz bağımlı azalma ile beraber idrar akımı ve sodyum atımında azalma izlenmiştir (122).

Glomerüler hastalıkla birlikte hipertansiyonu olanlarda idrar U-II düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanısıra glomerüler bozukluğu olup normotansif olanlarda U-II seviyesi normal bulunmuştur (123). Diyalize girmeyen renal disfonksiyonlu hastalarda idrar U-II konsantrasyonu olup seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (124). Ayrıca diyabetik ve renal disfonksiyonu olan hastalarda renal fonksiyonu normal olanlara göre plazma ve idrar U-II seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (125). Diyabetik nefropatili hastalarda normal olgulara göre tübüler epitel hücrelerde 45-2000 kat fazla U-II ve U-II reseptörü gözlenmiştir.

### **2.3.3. Diğer etkileri**

Pulmoner hipertansiyonun progresyonunda ve başlangıcında endotel disfonksiyonun bulunmasından dolayı U-II'nin vazokonstriktif etkisine bağlı olarak patogeneizde önemli bir rol oynayabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada pulmoner hipertansiyonda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immünreaktivitenin arttığı görülmüştür. Hipoksiye sekonder olarak pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi gelişen ratlarda sağ ventrikül U-II reseptörlerinde artış izlenmiştir.

Beyin, spinal kord ve motor nöronlarda U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivite saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki rolünü göstermektedir. Ayrıca uyku ve davranış üzerine de çeşitli biyolojik etkileri de vardır.

Ürotensin II'nin diyabetik hastalarda plazma düzeylerinin arttığı bilinmektedir (126). Hatta bu artış plazma açlık glukoz ve Hemoglobin A1c'den bağımsız olarak meydana gelmektedir. Bunun yanında yapılan bazı deneysel çalışmalarda ise ürotensin II'nin infüzyonu rat pankreasında doza bağımlı şekilde glukozla indüklenen insülin sekresyonunu inhibe etmiştir. Ürotensin II pankreastan salgılanan diğer hormonların miktarını değiştirmemiştir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Protokolü**

##### **3.1.1 Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri**

Çalışmaya Ağustos 2011 – Şubat 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arterlerinde % 95 darlık veya tam tıkanıklık saptanan hastalar dahil edildi. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve ayrıca çalışmaya alınan tüm kişilere çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

##### **Çalışmadan dışlanma kriterleri**

- a. Önceden tanısı konmuş romatizmal kapak hastalığı
- b. Diğer kapaklara ait orta ve ileri derecede darlık/yetmezlik
- c. Son 30 gün içinde perkütan koroner girişim uygulanan hastalar
- d. Renal ve hepatik yetmezlik
- e. İlgili koroner arterinde %95'dan daha az darlık olanlar
- f. Koroner arter bypass operasyonu yapılmış olanlar
- g. Akut veya kronik enfeksiyöz hastalığı olanlar

### 3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya katılan tüm bireylerin tıbbi öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya katılan tüm bireyler KVH için risk faktörleri ( DM, hipertansiyon varlığı, sigara içiciliği, yaş ve cinsiyet) ve kullanmakta olduğu antihipertansif, antidiabetik ilaçlar, statin ilaçları sorgulanarak kaydedildi. Hastalar MI, geçirilmiş koroner bypass operasyonu ve perkütan koroner girişim hikayesi açısından sorgulandı. Tüm hastaların boy ve kilosu ölçüldü ve beden kitle indeksi hesaplandı. Hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve ekokardiyografileri yapıldı.

DM varlığı, açlık kan glukoz seviyesinin 126 mg/dL, spot kan şekerinin 200 mg/dl ve üstü olması ve/veya hastanın oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanıyor olması olarak tanımlandı. Hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncının > 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının > 90 mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı. Son 6 ay veya daha fazla süredir sigara içen hastalar aktif içici olarak tanımlanırken, geçmişte sigara içmiş olanlar bırakmış olarak tanımlandı. Hiperlipidemi varlığı total kolesterolün > 200 mg/dL veya LDL kolesterol'ün > 100 mg/dL ölçülmesi veya hastanın lipid düşürücü ilaç tedavisi alıyor olması olarak kabul edildi.

### 3.1.3. Koroner Anjiyografik Değerlendirme

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak sağ veya sol femoral arter yolu ile selektif koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi cihazı olarak Philips Integris 5000, Netherland” kullanıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist–370) veya Iohexol (Omnipaque 350 mg/ml) kullanıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranial ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Tüm hastaların ölçümleri koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyonda, diyastol sonunda yapıldı. Tıkanıklık olan koroner artere kan akımı sağlayan kollaterallerin anjiyografik dercelendirmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı (83). Rentrop sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede;

Rentrop 0: Kollateral dolum yok

Rentrop 1: Çok zayıf olarak kollateral akım görülür ancak epikardial arterler dolmaz

Rentrop 2: Parsiyel perfüzyon. Epikardial arterler kontrast madde alır fakat tam dolmaz

Rentrop 3: Tam perfüzyon. Kontrast madde epikardial damarları tam doldurur.

### **3.1.4.Biyokimyasal analizler**

Çalışmaya katılan hastaların biyokimyasal analizlerinden, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, lökosit, glukoz, kreatinin, CRP, ürik asit ve beyin natriüretik peptit (BNP) değerlerinin ölçümü yapıldı.

Ürotensin-II seviyelerini ölçmek için 10 ml'lik vakumlu steril K3- EDTA tüpe kan örnekleri alındıktan sonra, 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumu ve plazması ayrıldı. Plazmalar, 1.5 ml'lik ependorf tüplere alınarak, derin dondurucuda -40 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü çözündürülüp çalışıldı. Bütün örnekler toplandıktan sonra, Ürotensin-II kiti (Uscn Life Science Inc. Wuhan, China, E90868Hu,1120125000) ELISA yöntemi ile ölçüldü.

### **3.1.5.İstatistiksel Analizler**

Verilerin analizi SPSS 17,0 bilgisayar istatistik programı (SPSS Inc, Chicago, A.B.D) kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişken değerler  $\pm$  standart sapma, kategorik değerler yüzde olarak ifade edildi. Her iki grup arasında kategorik değişkenler Pearson Chi-square testi veya Fisher's exact chi-square testi, devamlı değişkenler independent student's-t testi ile karşılaştırıldı. Nondiabetik grupta ürotensin-II ile kollateral gelişim arasındaki ilişki nonparametrik testlerden Mann whitney U testi ile, diabetik grupta ürotensin-II ile kollateral gelişim arasındaki ilişki unpaired T-testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizde  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 31 diabetik, 30 nondiabetik olmak üzere toplam 61 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 46'sı (%75,4) erkek ve 15'i (%24,6) kadındı. Diabetik grupta yaş ortalaması 65,4±6,9 yıl nondiabetik grupta ise 61,4±10,5 di. Cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, MI ve hiperlipidemi öyküsü, aile öyküsü, beta bloker, ACEİ, statin, asetil salisilik asit (ASA), nitrat kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 3.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>Diabet</b> <b>N=31</b>	<b>Nondiabet</b> <b>N=30</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	65,4 ± 6,9	61,4 ±10,5	AD
<b>Cinsiyet (K/E) n (%)</b>	9/22 (% 29/71)	6 /24 (%20/80)	AD
<b>Hipertansiyon n (%)</b>	16 (%51,3)	13 (%43,3)	AD
<b>Hiperlipidemi n (%)</b>	16 (%51,6)	12 (%40)	AD
<b>Sigara n (%)</b>	12 (%38,7)	15 (%50)	AD
<b>MI öyküsü n (%)</b>	16 (%51,6)	11 (%36,7)	AD
<b>Aile öyküsü n (%)</b>	12 (%38,7)	12 (%40)	AD
<b>Beden kitle indeksi</b> <b>(kg/m2)</b>	26,2 ± 3,5	25,6 ± 3,4	AD

AD; Anlamlı değil



**Tablo 3.** Devamı

	<b>Diabet</b> <b>N=31</b>	<b>Nondiabet</b> <b>N=30</b>	<b>P</b>
<b>B-BLOKER n (%)</b>	13 (%41,9)	15 (%50)	AD
<b>ACEİ n (%)</b>	10 (%32,3)	6 (%20,7)	AD
<b>ASA n (%)</b>	23 (%74,2)	16 (%53,3)	AD
<b>STATİN n (%)</b>	10 (%32,3)	5 (%16,7)	AD
<b>NİTRAT n (%)</b>	14 (%45,2)	14 (%46,7)	AD
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	190,8 ± 48,6	190,63 ± 43,1	AD
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	116,7 ± 40,7	121,5 ± 39,5	AD
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	35,9 ± 8,5	37,2 ± 9,6	AD
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	190,7 ± 165,2	159,1 ± 106,8	AD
<b>Ejeksiyon fraksiyonu (%)</b>	50,9 ± 8,5	54,8 ± 7,3	AD
<b>CRP</b>	0,7 ± 1,2	1,7 ± 2,7	AD
<b>BKS (10<sup>3</sup>hüc/μl)</b>	8,0 ± 2,0	9,1 ± 2,4	AD

BKS; Beyaz küre sayısı

ACEİ; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ASA; Asetil salisilik asit

Diabetik grupta 16 hastada kollateral gelişimi kötü, 15 hastada kollateral gelişimi iyi; nondiabetik grupta ise 8 hastada kollateral gelişimi kötü, 22 hastada kollateral gelişimi iyi bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. (P=0,067) (Tablo 4)

**Tablo.4.**Kollateral gelişimi

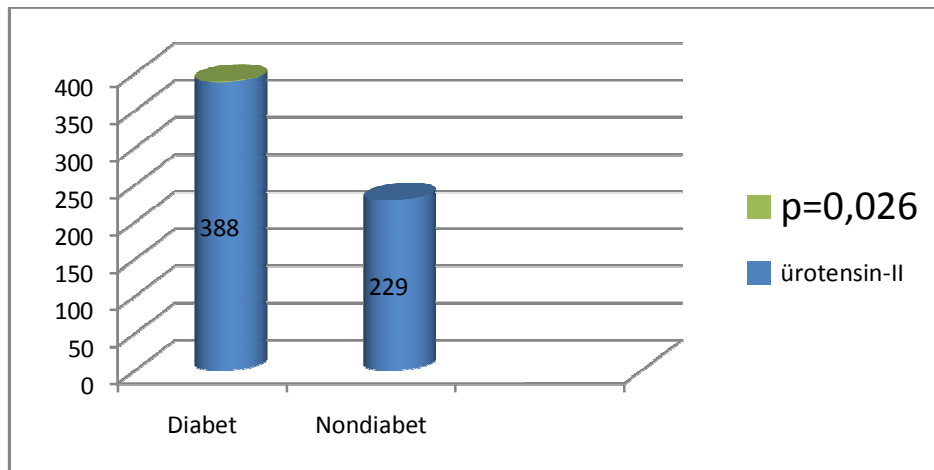
	<b>Diabet</b> <b>N=31</b>	<b>Nondiabet</b> <b>N=30</b>	<b>P</b>
<b>Kollateral gelişimi kötü n (%)</b>	16 (%51,6 )	8 (%26,7 )	AD
<b>Kollateral gelişimi iyi n (%)</b>	15 (%48,4)	22 (%73,3 )	AD

Hastaların koroner kollateral gelişimi düzeyi ile CRP, ürik asit, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark izlenmedi. Bu durum hastalar diyabetik ve nondiyabetik olarak ayrıldığında da mevcuttu (Tablo.5).

**Tablo.5.**

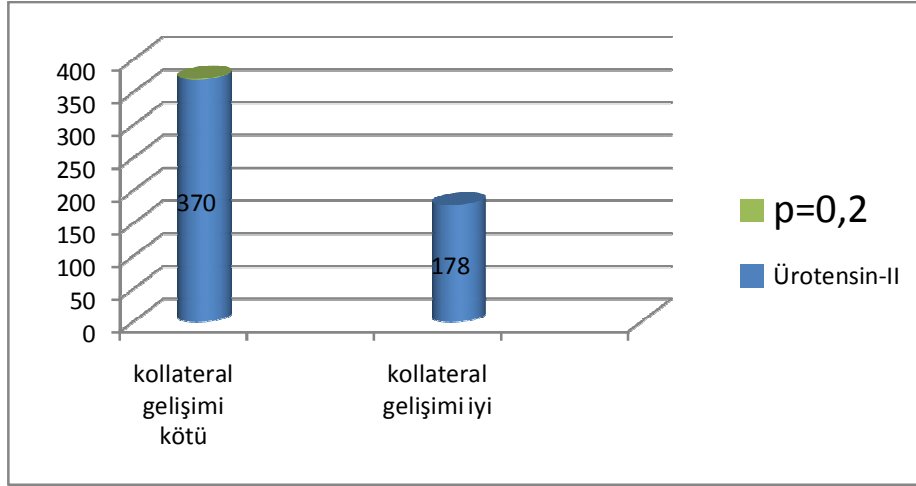
	Kollateral gelişimi	Kollateral gelişimi	P
	iyi N=37	kötü N=24	
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	9/28	6/18	AD
<b>Yaş (Yıl)</b>	62,1 ± 9,8	65,5 ± 7,2	AD
<b>T.Kolesterol(mg/dl)</b>	197,4 ± 38,1	180,4 ± 54,5	AD
<b>LDL(mg/dl)</b>	125,8 ± 37,7	108,8 ± 41,6	AD
<b>HDL(mg/dl)</b>	36,6 ± 8,8	36,5 ± 9,4	AD
<b>Trigliserid(mg/dl)</b>	175,0 ± 152,1	175,5 ± 120,2	AD
<b>Sigara (n%)</b>	15 (%40,5)	12 (%50)	AD
<b>Hipertansiyon (n %)</b>	17 (%45,9)	12 (%50)	AD
<b>Hiperlipidemi (n %)</b>	19 (%51,4)	9 (%37,5)	AD
<b>Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 ± 3,6	25,52 ± 3,1	AD

Diabetik hastalarda nondiyabetiklere göre ürotensin –II düzeyi daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (388,1±314,2; 229,8±216,9 p=0,026). (Şekil.2.).



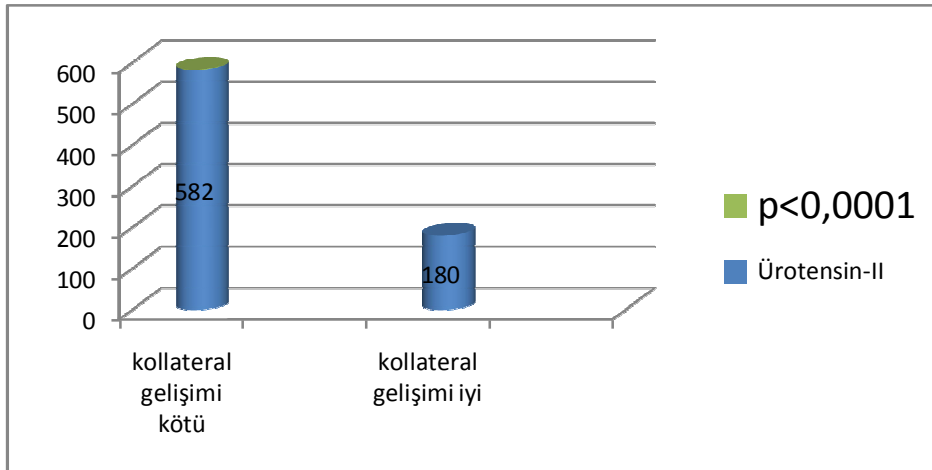
**Şekil.2.** Ürotensin- II düzeyleri

Nondiabetik grupta, koroner kollateral gelişimi kötü olan hastalarda ürotensin-II düzeyi ( $370,6 \pm 298$ ) koroner kollateral gelişimi iyi olan hastalardaki ürotensin-II düzeyinden ( $178,6 \pm 158,3$ ) daha yüksek bulundu, fakat istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0,2$ )(Şekil.2).



**Şekil.3.** Nondiabetik grupta kollateral gelişim derecesine göre ürotensin-II düzeyi

Diabetik grupta, koroner kollateral gelişimi kötü olan hastalarda ürotensin-II düzeyi ( $582,7 \pm 316,4$ ) koroner kollateral gelişimi iyi olan hastalardaki ürotensin-II düzeyinden ( $180,4 \pm 121,6$ ) daha yüksek bulundu ve bu durum istatistik olarak anlamlıydı ( $P<0,0001$ ).



**Şekil.4.** Diabetik grupta kollateral gelişim derecesine göre ürotensin-II düzeyi

## 5. TARTISMA

KAH gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Bu yüzden aterosklerotik risk faktörlerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin önceden tespit edilip tedavi edilmesi KAH riskini önemli derecede azaltmaktadır.

Aterosklerotik veya non-aterosklerotik nedenlere bağlı olarak epikardiyal koroner arterlerde oluşan ciddi darlık veya tıkanıklık, hasta koroner arterin beslediği miyokard dokusunda fonksiyon kaybı veya hücre ölümü ile sonuçlanır. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak KKD devreye girer. KKD'nin iskemiye önleminin yanında infarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağ kalımın uzaması gibi pek çok yararlı etkileri de bulunmaktadır.

Kollateral damar ağı gelişimi konusunda bireyler arasında farklılıklar vardır. Bu farklılığın oluşmasında koroner arterdeki darlığın gelişim süresi ve ciddiyeti en önemli etken olmakla beraber, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar ve endojen mediatörlerinde etkisi vardır. Kollateral arter gelişimi sürecinde fonksiyonel bir endotel başlıca unsurdur. Birçok çalışmada DM'nin endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Yüksek glukoz düzeyinin endotel hücrelerinin yapısını ve profilerasyonunu bozduğu, endotel hücre döngüsünün çeşitli basamaklarında gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir.(127)

Hiperglisemi; otooksidasyon, fazla glikozun enzim dışı yolla proteinlerin glikalizasyonunu, aldoz redükdaz yoluyla sorbitol-miyoinositol miktarını arttırması, diacilgliserol denovo sentezinin artışından başka, PKC yolunu aktifleyerek serbest oksijen radikallerini arttırmaktadır. Artan serbest oksijen radikallerinin endotelde NO üretimini ve salınımını azaltması sonucu NO'nin vasodilatatör ve angiyoenez üzerine olan etkiside azalmaktadır. Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Abacı ve ark. en az bir koroner arterinde % 75 in üzerinde darlık bulunan 410 hastadan diyabeti olan ve olmayanları karşılaştırmışlar ve diyabetik olanlarda kollateral skorunun diyabeti olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğunu görmüşlerdir (89). Islam ve ark. diabeti olan 36 hasta ve diabeti olmayan 50 hastayı koroner kollateral gelişimi açısından karşılaştırmışlar ve diabetik hastalarda kollateral gelişiminin daha zayıf olduğunu görmüşlerdir (4). Benzer bir sonuç Tatlı ve ark.'nın akut MI sonrası koroner kollateral gelişimini karşılaştırdıkları çalışmada da elde edilmiştir (128). Kadı ve ark.'nın prediabetiklerde yaptıkları çalışmada da, koroner kollateral gelişiminin prediabetiklerde diabeti olmayanlara göre zayıf olduğu görülmüştür(129). Ancak diabetiklerde kollateral gelişiminin etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Heinle ve ark. yaptıkları çalışmada, diabetik hastalarda kollateral dolaşımın azalmadığını bildirmişlerdir (130). Melinodis ve ark. yaptıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda, özellikle 55 yaşından küçük erkeklerde diyabeti olmayan bayan ve erkeklere göre Rentrop III kollateral sıklığını daha fazla bulmuşlardır (131). Werner ve ark. kollateral gelişimini kollateral akım indeksini kullanarak incelemişler ve diabetik hastalarda kollateral gelişiminin bozulmadığını, sadece total oklüzyon süresi 3 aydan az olan hastalarda kollateral gelişimin daha az olduğunu göstermişlerdir. Werner ve ark. diabetiklerde çok damar hastalığı ve şiddetli ateroskleroza eğilimin daha fazla olduğunu ve şiddetli ateroskleroza kollateral basınç gradyentini azaltarak kollateral dolaşımı sınırlandırdığı söylemişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre koroner kollateral gelişimi daha kötüydü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda koroner kollateral gelişim derecesi ile sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü ve beden kitle indeksi de karşılaştırılmıştır. Sigaranın kollateral dolaşıma etksi üzerine yapılan birçok çalışmada sigara alışkanlığı ile kollateral gelişimi arasında ilişki tespit edilmemiştir (133). Koerselman ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışma da

ise halen sigara içmekte olanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmüştür (124). Yaş ve cinsiyetin kollateral gelişime etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında yaş ve cinsiyet ile kollateral gelişim arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, bazı çalışmalarda ise bir ilişki bulunamamıştır (134-136). Hipertansiyon öyküsü olanlarda kollateral gelişimin incelendiği çalışmaların çoğunda iki parametre arasında bir ilişki bulunamamış. Kilian ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sistolik kan basıncı yüksek olan hastalarda kollateral gelişimi daha zayıf tespit edilmiştir (137). Kolesterol düzeylerinin kollateral gelişimi üzerindeki etkisi konusu hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hiperkolesterolemisi olan hastalarda kollateral gelişimi iyi tespit edilmişken, bazı çalışmalarda bu ilişki tespit edilmemiştir (133-137). Beden kitle indeksinin kollateral gelişime etkisinin incelendiği Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmada; beden kitle indeksi 30'dan büyük olanlarda koroner kollateral gelişiminin daha az olduğu görülmüş, ancak bu ilişkinin incelendiği başka çalışmalarda bir etkileşim saptanmamıştır (133,134). Çalışmamızda kollateral gelişimi ile sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü ve beden kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ürotensin II, endotelin-1 gibi önemli bir vazokonstriktörden daha potent etkisi olan peptid yapıda vazoaktif bir maddedir. Bu molekülün vasküler yataklarda vazokonstrüktör, vazodilatör ve nötral etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Koroner arterler ve radial arterlerde vazokonstrüktör etki gösterirken, pulmoner arterler ve abdominal arterlerde vazodilatör etki oluşturmaktadır. Ürotensin-II'nin beyin, omurilik, böbrek ve iskelet kasında eksprese olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemde ise miyokardiyum, atriyum, ventriküller ve vasküler endotelial düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Plazma U-II düzeyleri konjestif kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon, KAH, DM, metabolik sendrom gibi KVH ile korelasyon göstermektedir. Ürotensin II'nin diyabetik hastalarda plazma düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Hatta bu artış plazma açlık glukoz ve Hemoglobin A1c'den bağımsız olarak meydana gelmektedir. Totsune ve ark. renal fonksiyonları normal olan diabetiklerde sağlıklı kişilere göre ürotensin-II düzeyinin arttığı göstermişlerdir (138). Ürotensin-II endotelial hücre geçirgenliğini artırarak, plazma ekstravazasyonunda artışa yol açmaktadır. Bu durum hücrelerin endotelial bariyerden intimaya doğru infiltrasyonunu artırarak intimada köpük hücre oluşumunu başlatmaktadır. Diabette de endotel fonksiyon bozukluğu olduğundan, endotelial hücrelerden salgılandığı artışa bağlı olarak dolaşımda ürotensin-II düzeyleri artar. Bizim çalışmamızda da

diabetik hasta grubunda diabetik olmayan gruba göre ürotensin-II düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

İnsan karotit arterlerindeki aterosklerotik plakların özellikle intimal bölgesinde ürotensin II'nin immün boyanması gösterilmiştir. Ames ve ark. yaptıkları çalışmada aterosklerotik plaklardan, özellikle, lipit yüklü düz kas ve makrofajdan zengin bölgelerde olmak üzere ürotensin II'nin ekspresyonunu göstermişlerdir (109). Hassan ve ark. subendoteliyal inflamasyonu olan endoteliyal hücrelerde, minimal intimal kalınlaşması olan hücrelere göre daha fazla U-II boyanmasının olduğunu bildirmişlerdir (139). Bu nedenle ürotensin- II'nin aterosklerotik plak gelişimindeki çeşitli süreçleri modüle ettiği varsayılmıştır. Çalışmamızda diabetik olan ve olmayan KKD'ye sahip hastalarda ürotensin-II düzeylerini karşılaştırdık. Diabetik gruptaki hastalarda, koroner kollateral gelişim düzeyi ile ürotensin-II düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik. Diabetik hastalarda ürotensin-II düzeyi yüksek olanlarda kollateral gelişimi kötü, ürotensin-II düzeyi düşük olanlarda ise kollateral gelişiminin iyi olduğunu tespit ettik. Diabetik olmayan grupta, koroner kollateral gelişimi kötü olan hastalarda kollateral gelişimi iyi olan hastalara göre daha yüksek ürotensin-II düzeyleri tespit ettik fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmaması, diabetik olmayan grupta koroner kollateral gelişimi kötü olan hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Diabetik komplikasyonlarda ürotensin-II önemli bir rol oynamaktadır. Ürotensin-II diabetik aterosklerozun gelişmesinde ve ilerlemesinde görevli VCAM-1, ICAM-1, monosit kemoatraktif protein-1(MCP-1) gibi moleküllerin ekspresyonunu artırmakta ayrıca TGF-beta gibi hücre proliferasyonu, farklılaşması, migrasyonu ve gelişimine etki eden bir molekülün ekspresyonunu artırarak vasküler komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Benzer şekilde bu çalışmada da diabetik hastalarda koroner kollateral gelişiminde ürotensin-II'nin ters bir etkisi olduğunu tespit ettik.

Bu çalışmanın da kendi içinde sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri hasta sayısının azlığı, bir diğeri de koroner kollateral gelişiminin sadece koroner anjiyografi ile değerlendirilmesidir. Kollateral damarların çoğunun çapı 100 mikrometre olup, anjiyografik olarak görünür hale gelmesi için 100 mikrometrenin üzerine çıkması gerekir; daha küçük çaplı kollateraller anjiyografik olarak izlenemezler.

## 6. SONUÇ

Özetle çalışmamızda diabetik hastalarda KKD gelişimi ile ürotensin-II düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Diabetik hastalarda kollateral gelişimi iyi olan hastalarda düşük ürotensin-II seviyesi, kollateral gelişimi kötü olanlarda ise yüksek ürotensin-II seviyesi olduğunu tespit ettik. Diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre ürotensin-II düzeylerini istatistiksel olarak daha yüksek bulduk. Diabetik olmayan koroner kollateral gelişimi kötü olan hastalarda, koroner kollateral gelişimi iyi olan hastalara nazaran daha yüksek ürotensin-II düzeyleri olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdik. Bulgularımız geniş hasta sayılı, ileriye dönük ve uzun dönem takip çalışmaları ile desteklenmelidir.



## 7. ÖZET

### **Giriş ve Amaç:**

Koroner kollateral dolaşım büyük epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık ya da oklüzyon gelişmesi halinde devreye girerek perfüzyonu sağlamaya çalışan vasküler kanallardan oluşur. Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişiminin az olduğu saptanmıştır. U-II bilinen en güçlü vazokonstrüktör ajandır. Diyabetik hastalarda plazma düzeyinin arttığı bilinmektedir ve diyabetik komplikasyonlarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada; U-II ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

### **Metod:**

Çalışmaya koroner arterlerinde % 95 darlık veya tam tıkanıklık saptanan 31 diyabetik ve 30 nondiyabetik hasta alındı. Kollateral derecelendirmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı. Rentrop 0-1 kollateral gelişimi kötü, Rentrop 2-3 kollateral gelişimi iyi olarak kabul edildi. Serum U-II düzeyi kollateral gelişim derecesine göre karşılaştırıldı.

### **Bulgular:**

Hastaların demografik özellikleri bakımından iki grup arasında fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Diyabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre koroner kollateral gelişimi daha kötüydü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre ürotensin –II düzeyi daha yüksek bulundu ( $388,1 \pm 314,2$ ;  $229,8 \pm 216,9$   $p=0,026$ ). Nondiyabetik grupta, koroner

kollateral gelişimi kötü olan hastalarda ürotensin-II düzeyi koroner kollateral gelişimi iyi olan hastalardaki ürotensin-II düzeyinden daha yüksek bulundu, fakat istatistik olarak anlamlı değildi ( $370,6 \pm 298$ ;  $178,6 \pm 158,3$   $p=0,2$ ). Diyabetik grupta, koroner kollateral gelişimi kötü olan hastalarda ürotensin-II düzeyi yüksek, koroner kollateral gelişimi iyi olan hastalardaki ürotensin-II düzeyi düşük bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $582,7 \pm 316,4$ ;  $180,4 \pm 121,6$   $P<0,0001$ ).

### **Sonuç:**

Diyabetik hastalarda koroner kollateral dolaşım gelişimi ile ürotensin-II düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Diyabetik hastalarda kollateral gelişimi iyi olan hastalarda düşük ürotensin-II seviyesi, kollateral gelişimi kötü olanlarda ise yüksek ürotensin-II seviyesi olduğunu tespit ettik.

## **8. SUMMARY**

### **Introduction and Aim**

Coronary collateral circulation consists of vascular channels which are activated to maintain perfusion in major epicardial coronary arteries in the development of severe stenosis or occlusion. Development of coronary collaterals in diabetic patients has been proven to be poor. U-II is known to be the most powerful vasoconstrictor agent. Plasma levels are known to increase in diabetic patients and plays an important role in diabetic complications. In this study, it was aimed to examine the relationship between U-II and the development of coronary collaterals.

### **Methods**

31 diabetic and 30 nondiabetic patients who have had 95% or more coronary artery stenosis or occlusion were included in the study. Collateral classification was made according to Rentrop classification. Poor Rentrop 0-1 collateral development were regarded as poor development whereas Rentrop 2-3 collateral development were regarded as good development. Serum levels of U-II were compared according to the degree of collateral development

## **Findings**

The demographic characteristics were not different between the two groups ( $p > 0.05$ ). Development of coronary collaterals in diabetic patients was worse than those without diabetes, but not statistically significant. According to non ürotensin-II levels in diabetic patients were higher ( $388,1 \pm 314,2$ ;  $229,8 \pm 216,9$ ,  $p = 0.026$ ). In nondiabetic group, ürotensin-II levels were higher in patients with poor coronary collateral development than in patients with good coronary collateral development, but it was not statistically significant ( $370,6 \pm 298$ ;  $178,6 \pm 158,3$ ,  $p = 0,2$ ). In the diabetic group, urotensin-II levels were high in patients with poor coronary collateral development and urotensin-II levels were low in patients with good coronary collateral development and this was statistically significant ( $582,7 \pm 316,4$ ;  $180,4 \pm 121,6$   $P < 0,0001$ ).

## **Results**

We demonstrated that there was a significant association between ürotensin-II levels and the development of coronary collateral circulation in patients with diabetes. We also determined that ürotensin-II levels were low in diabetic patients with good collateral development while those with poor collateral development have a high level of ürotensin-II.

## 9. KAYNAKLAR

1. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85: 1197-204.
2. Aytan Y, Koşar F. Kollateral dolaşım. *MN Kardiyoloji* 2000;7: 64-70
3. Lorenzi M, Nordberg JA, Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1987;36: 1261-7.
4. Islam MM, Ali A, Khan NA, Rahman A, Majumder AS, Chowdhury WA, et al. Comparative study of coronary collaterals et al. in diabetic and nondiabetic patients by angiography. *Mymensingh Med J* 2006;15: 170-5.
5. Langham, R.G., et al., Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2004; 44(5): p. 826-31.
6. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19: 65-75
7. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-41
8. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2007; 115: 169-71
9. Onat A, Sansoy V, Soydan I et al. TEKHARF, on sekiz yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. *Istanbul Türkiye, TEKHARF* 2009
10. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keles I et al. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24: 8-15.
11. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Günes Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
12. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58: 513-22.
13. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-91

14. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti. Temmuz 2000. Sayfa 283-9
15. Harrison iç hastalıkları prensipleri, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti 2001, Sayfa 1380-1
16. Sonel kardiyoloji, Sonel, Semih Ofset Ltd. Sti. 2002. Sayfa 510-8
17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. Circulation 2002; 106: 3143-421.
18. 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
19. Sytkowsky PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950- 1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 338-50.
20. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. Am Heart J 1991; 121: 1283- 8.
21. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am J Epidemiol, 1989; 130: 469-80
22. Herlitz J, Brandrup-Wogensen G, Karlson BW, Sjoland H, Karlsson T, Caidahl K, Hartford M, Haglid M: Mortality, risk indicators, mode and place of death and symptoms of angina pectoris in the five years after coronary artery bypass grafting in patients with and without a history of hypertension. Blood Press, 1999; 8: 200-6
23. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272
24. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. Inan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Sirketi. Temmuz 2003 İstanbul.
25. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-19

26. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6(supp2):S51-209
27. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X, Fuster V: Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-7
28. Pouliot MC, Depres JP, Nadeau A, et al: Visceral obesity in man. Associations with glucose intolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34
29. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273;402-7
30. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-303
31. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD. Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
32. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35: 838-43
33. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342;454-60
34. Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA: Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8
35. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984;311:874-7
36. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6
37. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.* Cambridge: Harvard University Press; 1980
38. 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
39. Schildkraut JM, Myers RH, Cuocolo LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 15: 555-9.

40. Ueland PM, Refsum H, Brattström L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York NY: Marcel Dekker Inc, 1992, pp 183-236
41. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877.
42. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, Lackner KJ, Schimtz G, Schiemeder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998 Feb;31(2):359-65
43. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
44. Satman I, Y. Imaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinççağ N, Karsıdag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. and the TURDEP Group: Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25: 1551-6
45. Stamler J Vaccaro O, Neaton ID, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
46. Hu FB, Stampfer MJ, Salomon CG, et al: The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
47. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21: 69-75.
48. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
49. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-19.
50. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 1788-94.
51. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M: Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15: 308-14.



52. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al: Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2392-H2398, 2003.
53. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97: 1695-1701.
54. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
55. Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V: Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev* 1999;31: 343-49.
56. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al: High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49: 1939-45.
57. Steinberg HO, Baron AD: Vascular function, insulin resistance, and fatty acids. *Diabetologia* 2002;45: 623-34.
58. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al: FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2913-17.
59. Itani SI, Ruderman NB, Schmieider F, Boden G: Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I kappa B-alpha. *Diabetes* 2002;51(7):2005-11.
60. Terry CM, Callahan KS: Protein kinase C regulates cytokine-induced tissue factor transcription and procoagulant activity in human endothelial cells. *J Lab Clin Med* 1996;127:8193.
61. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J, et al: Plasma concentrations of asymmetric dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003;52: 303-07.
62. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987-92,
63. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al: Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: Insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4: 228-37.
64. Browatzki M, Schmidt J, Kubler W, Kranzhofer R: Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2000;95:98-105.

65. Ang C, Hillier C, Cameron AD, et al; The effect of type 1 diabetes mellitus on vascular responses to endothelin-1 in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4939-42.
66. Li Y, Woo V, Bose R: Platelet hyperactivity and abnormal Ca homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1480-89.
67. Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, et al: Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes; A population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:124-30.
68. Turner RC: The U.K. Prospective Diabetes Study; A review. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3);C35-C38.
69. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S; The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22: 233-40.
70. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al: Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999;100:123-28.
71. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al: Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40: 454-62.
72. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges BR, Anderson JW; Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2226-33.
73. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al ( The MILIS Study GROUP). The effect of diabetes mellitus On prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J AM Coll Cardiol* 1989;14: 49-57
74. Braunwald Kalp Hastalıkları, Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti,2008 Sayfa 1039.
75. Wustman K, Zbinden S, Windecker S, et al: Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003;107;2213.
76. Pepper MS: Manipulating angiogenesis: From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17;605-19.
77. Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994;58: 151-65.
78. Majno G:Chronic inflammation: Links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 1998;153:1035-39.
79. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart* 2003;89: 1352-7.

80. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4: 1088-93.
81. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
82. De Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70: 197-202.
83. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74: 469-76.
84. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J*,1964;9: 18-23.
85. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57: 139-43.
86. Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, Hjalmarson A. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14: 484-91.
87. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16: 281-5.
88. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96: 2667-74.
89. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99: 2239-42.
90. Yılmaz MB, Bıyıkoğlu SF, Akın Y, Güray U, Kısacık HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27: 1541-5.
91. Ganz P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. W. B. Saunders; 1997. p. 1087-108.
92. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971;284:1277-81

93. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003;67: 535-8.
94. Dinçer İ, Ongun A, Turhan S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17: 561-5.
95. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
96. Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87: 583-9.
97. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:248-53.
98. Meier, P, Zbinden, R, Togni, M. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 15.
99. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80: 845-52.
100. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995; 91: 145-53.
101. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 2):H752- 60. 7
102. Smith SC Jr, Gorlin R, Herman MV, Taylor WJ, Collins JJ Jr. Myocardial blood flow in man: effects of coronary collateral circulation and coronary artery bypass surgery. *J Clin Invest* 1972;51: 2556-65.
103. Dağdelen S. Editöryel yorum: Koroner arter hastalığında kollateral dolaşım ve sol ventrikül fonksiyonları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2: 96-7.
104. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1976;37: 345
105. Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974;69: 371-8.

106. Wingard DL, Barrett-Connors E Heart disease and diabetes. In Diabetes in America, 2nd ed. (Ed. Harris M), p. 429-456. Bethesda: National Institutes of Health, 1995
107. Waltenberger, J, Lange, J, Kranz, A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000; 102:185.
108. Moreno, P.R, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 2000. 102(18): p. 2180-4.
109. Ames, R.S, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*, 1999. 401(6750): p. 282-6.
110. Suguro T, Watanabe T, Kodate S, Xu G, Hirano T, Adachi M, Miyazaki A. Increased plasma urotensin-II levels are associated with diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Clin Sci* 2008;115: 327-34.
111. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:925-28.
112. Katano, Y, et al. Vasodilator effect of urotensin II, one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries. *Eur J Pharmacol*, 2000. 402(1-2): p. R5-7.
113. Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002;106:2877-80.
114. Behm DJ, Doe CP, Johns DG, Maniscalco K, Stankus GP, Wibberley A, Willette RN, Douglas SA. Urotensin-II: a novel systemic hypertensive factor in the cat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;369:274-80.
115. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens* 2004;22: 1341-4.
116. Thompson JP, Watt P, Sanghavi S, Strupish JW, Lambert DG. A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin II concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: a pilot study. *Anesth Analg*. 2003 Nov;97(5);1501-3
117. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2004;176:117-23.
118. Suguro T, Watanabe T, Ban Y, Kodate S, Misaki A, Hirano T, Miyazaki A, Adachi M. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 211-7

119. Khan SQ, Bhandari SS, Quinn P, et al. Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans. *Int J cardiol.* 2007;117:323-28.
120. Zou Y, Nagai R, Yamazaki T. Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett* 2001;508: 57–60.
121. Ovcharenko E, Abassi Z, Rubinstein I, et al. Renal effects of human urotensin-II. in rats with experimental congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1205–11.
122. Song W, Abdel-Razik AE, Lu W, et al. Urotensin II and renal function in the rat. *Kidney Int* 2006; 69: 1360–8.
123. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, Hirata Y. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens* 2001;19: 2185–90.
124. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, Kimura Y, Sasano H, Murakami O. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001;358: 810–1.
125. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto J, Imai Y. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides* 2004;25: 1809–14.
126. Totsune, K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*, 2003. 104(1): p. 1-5.
127. Lorenzi M, Nordberg JA, Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1987;36: 1261-7.
128. E Tatli, A Altun, M Büyüklü, A Barotçu. Coronary collateral vessel development after acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol* 2007;12(2):97-99.
129. Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, Celik A, Ozturk A, Koc F, Onalan O. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease *Coron Artery Dis.* 2011 Jun;22(4):233-7
130. Heinle RA, Levy RI, Gorlin R. Effect of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1974;33: 12-6.
131. A. MFLIDONIS, M.D. PH.D. S. T o m , M.D, G. Kowms, M.D., E. BALT~TSOU, M.D., S. HADANIS, M.D., PH.D. I. HA.IESAVAS, M.D. A.TSATSOU LIS, M.D., S.FOUSSAS, M. Comparison of Coronary Collateral Circulation in Diabetic and Nondiabetic Patients Suffering from Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 1999;22,465-71.

132. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003;24: 1134–42.
133. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2006;98(1):31-5
134. Koerselman J, Jaegere PP, Verhaar MC et al. Coronary collateral circulation: The effects of smoking and alcohol *Atherosclerosis* 2007;191:191–8.
135. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus *Coronary Artery Disease* 2003; 14: 61–4.
136. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, et al. Prevalence and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct. *Z Kardiol* 2002;91(3):243–8.
137. Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis* 2002;13: 155–9.
138. Totsune, K, et al. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*, 2003. 104(1): p. 1-5.
139. Hassan, G.S, et al. Expression of urotensin- II in human coronary atherosclerosis. *Peptides*, 2005. 26(12): p. 2464-72.