



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARARSIZ ANJİNA PEKTORİSLİ HASTALARDA
MİKROALBÜMİNÜRİ İLE KORONER KOLLATERAL
GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA DURAN

KAYSERİ-2008



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARARSIZ ANJİNA PEKTORİSLİ HASTALARDA
MİKROALBÜMİNÜRİ İLE KORONER KOLLATERAL
GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA DURAN

Danışman
Doç. Dr. RAMAZAN TOPSAKAL

KAYSERİ 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR.....	37
TEZ ONAY SAYFASI	50

KISALTMALAR

ADP	: Adenozindifosfat
AKS	: Akut Koroner Sendrom
CK	: Kreatinin Kinaz
CK-MB	: Kreatinin Kinaz MB
DM	: Diyabetes Mellitus
EDRF	: Endotelden Salınan Gevşetici Faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICAM-1	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon- γ
IL- 1β	: İnterlökin-1 β
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAİ	: Kollateral Akım İndeksi
KKD	: Koroner Kollateral Damarlar
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP	: Makrofaj Kemotaktik Protein
MCSF	: Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NQMİ	: Q dalgasız Miyokard İnfarktüsü

NSTEMI	: ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI2	: Prostoglandin I2
PTCA	: Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
QMİ	: Q Dalgalı Miyokard İnfarktüsü
STEMI	: ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
USAP	: Kararsız Anjina Pektoris
ÜAAH	: Üriner Albümin Atılım Hızı
ÜAKO	: Üriner Albümin Kreatinin Oranı
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

	sayfa no
Tablo 1 : Kanada Kalp Cemiyeti anjina sınıflaması	10
Tablo 2 : Kararsız anjina pektoriste Braunwald sınıflaması	11
Tablo 3 : Stenotik koroner arterde perfüzyonun derecelendirilmesi	15
Tablo 4: Üriner albümin atılımının normal ve patolojik değerleri	17
Tablo 5 : Bütün hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları	24
Tablo 6 : Grup I – Grup II’ nin temel klinik ve laboratuvar bulguları	25
Tablo-7 : Kollateral akıma göre hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları	26

ŞEKİL LİSTESİ

	sayfa no
Şekil 1 : Endotel disfonksiyonu nedenleri ve sonuçları	4
Şekil 2 : Plak yırtılmasıyla oluşan, trombosit adezyonu ve koagulasyon	7
Şekil 3 : Akut koroner sendromların sınıflandırılması	9
Şekil 4 : Hastaların Rentrop Sınıflaması	27
Şekil 5 : Mikroalbüminüri ile rentrop ilişkisi	28
Şekil 6 : Mikroalbüminüri ile kollateral varlığı arasındaki ilişki	28

ÖZET

Amaç: Vasküler disfonksiyonun bir göstergesi olan mikroalbüminüri, tüm toplumda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin artışı ile ilişkili bağımsız bir parametredir. Mikroalbüminürinin bu etkilerinin nasıl bir yol ile gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı kararsız anjina pektorisli hastalarda mikroalbüminüri ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 112 kararsız anjina pektoris hastası alındı. Hastaların yatışlarından sonraki gün lipid değerleri, böbrek fonksiyon testleri, CK, CK-MB, troponin T değerleri, açlık kan şekerleri ve 24 saatlik idrarda albümin değerleri ölçüldü. Hastalara 2–4 gün içinde koroner anjiyografi yapıldı. Üç ana koroner damardan en az birinde %75 ve üzerinde tıkanıklık tespit edilen hastaların koroner kollateral damar varlığı rentrop sınıflamasına göre tespit edildi. Hastalarda kollateral damar varlığı rentrop ≥ 1 olarak alındı. Çalışmaya alınan hastalardan mikroalbüminüri tespit edilenlerde koroner kollateral gelişim derecesi, mikroalbüminüri tespit edilmeyenlerle kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 112 hasta iki gruba ayrıldı. Mikroalbüminüri tespit edilen 26 (%23,2) hasta Grup I, mikroalbüminüri tespit edilmeyen 86 (%76,8) hasta Grup II olarak sınıflandırıldı. Grup I' deki 26 hastanın 8'inde kollateral tespit edilirken 18'inde kollateral tespit edilmedi. Grup II' deki 86 hastanın 53'ünde kollateral tespit edilirken 33'ünde kollateral tespit edilmedi. Mikroalbüminüri ile

kollateral mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif ilişki tespit edildi ($r=-0,15$, $p=0,006$).

Sonuç: Hipertansiyon ve diyabeti olmayan kararsız anjina pektoris hastalarında, mikroalbüminüri varlığı, kollateral damar gelişmemesiyle ilişkili bulundu. Vasküler disfonksiyonun göstergesi olarak mikroalbüminürisi olan hastalarda koroner kollateral gelişimi az olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kararsız anjina pektoris, mikroalbüminüri, koroner kollateral

THE RELATION BETWEEN MICROALBUMINURIA AND CORONARY COLLATERAL DEVELOPMENT WITH UNSTABLE ANGINA PECTORIS

ABSTRACT

Aim: Microalbuminuria is a marker for generalized vascular dysfunction and also an independent predictor of increased risk for cardiovascular morbidity and mortality in general population. The mechanism of these effects of microalbuminuria is unknown. We aimed to estimate the relationship between microalbuminuria and coronary collateral development in patients with unstable angina pectoris.

Patients and method: The study population consisted of 112 patients with unstable angina pectoris. After the day patients were hospitalized, their lipid levels, renal functional tests, CK, CK-MB, troponin T values, blood glucose levels and albumin levels in urine, which is collected for 24 hours, were measured. Coroner angiography was performed in 2nd-4th days. In 112 patients with at least one coronary artery stenosis of 75% or greater, collaterals were assessed on an angiogram using Rentrop's classification and considered present with a Rentrop grade ≥ 1 . The coronary collateral development in patients with microalbuminuria is compared with the normoalbuminuria.

Results: Subjects were categorized as those with microalbuminuria (Group I: n-26,%23,2) and those with normoalbuminuria (Group II: n-86,%76,8). Collateral was detected in 8 of 26 patients in group I, on the other hand collateral was detected in 53 of 86 patients in group II. Higher prevalence of coronary collaterals was observed in patients with normoalbuminuria ($r=-0,15$, $p=0,006$).

Conclusion: The relationship between collateral development and microalbuminuria in nondiabetic-nonhypertensive patients was shown with unstable angina pectoris. Our findings suggest that collateral vessel development is poorer in microalbuminuric patients with unstable angina pectoris.

Key Words: Unstable angina pectoris, mikroalbuminuria, coronary collateral

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz; orta-büyük genişlikteki müsküler arterleri tutan sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz, arterlerin intima tabakasında ilk önce endotel fonksiyon bozukluğuna daha sonra aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere sebep olur. Ateroskleroz dünyada en önde gelen mortalite nedenidir (1). Grlme sıklığı yaşla artmaktadır.

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde temel patolojik olay, ateroskleroz ve aterom plağı oluşumudur. Damar endoteli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgılayarak damar tonusunun lokal regülasyonunda önemli bir rol oynar. Ateroskleroz süreci ilerledikçe vazoaaktif ve antitrombotik etkisi olan maddelerin endotelden salınması azalır. Bunun sonucunda vasküler geçirgenlik bozularak endotel disfonksiyonu gelişir. Ateroskleroz sürecinde damar intimasında lipid birikimi ve inflamasyonun önemi büyüktür. Birçok etkenin katkıda bulunduğu bu süreç sonunda aterom plağı oluşur. Aterom plağının ülsere olması ya da erozyonu ile aterotromboz süreci başlamış olur. Sonuçta KAH'nın klinik bulguları ve komplikasyonları meydana gelir.

Nefropatinin en erken bulgusu olan mikroalbüminüri; 20–200 $\mu\text{g}/\text{dk}$ veya 30–299 $\text{mg}/\text{gün}$ albüminin idrarla atılması olarak tanımlanmaktadır. (2). Yaygın vasküler disfonksiyonun bir belirteci olan mikroalbüminürinin yaygın koroner arter hastalığı

ile ilgili olduğu gösterilmiştir (3-5). Mikroalbüminüri kardiyovasküler hastalık insidansında artışa, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde artışa neden olur (6-9). Mikroalbüminürinin oluşum mekanizması tam bilinmemesine rağmen öne sürülen mekanizmalar , endotel fonksiyon bozukluğu, damar geçirgenliğinde artış, ateroskleroz ve inflamasyondur.

Miyokard iskemisinin, kollateral damarların gelişimini etkilediği bilinmektedir. Koroner kollateral damarların (KKD) gelişme derecesi, iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında belirgin bir farklılık göstermekte, nedeni bilinmemektedir (10). Kollateral damar gelişiminde endotel hücre disfonksiyonu, kalıtsal faktörler, koroner arter obstrüksiyonunun şiddeti, egzersiz, farmakolojik ajanlar, endojen vazodilatatörler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, derin anemi ve diabetes mellitus gibi etkenler rol oynar.

Bu çalışmada kararsız anjina pektoris tanısı ile hastaneye yatırılan ve koroner anjiyografilerinde en az bir ana damarda ciddi darlık (\geq %75) tespit edilen hastalarda mikroalbüminüri ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz (athere – bulamaç, skleroz – sert), arter intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı gelişen inflamatuvar ve fibroproliferatif bir süreçtir. Okside olmuş lipoproteinlerin damar intimasında birikmesi ile başlayan bu süreç immün hücrelerin bu alana toplanması ve sitokinler salgılamasıyla devam eder. Daha sonra düz kas hücreleri proliferate olup bu alana gelerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (11,12). Ateroskleroz; aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir.

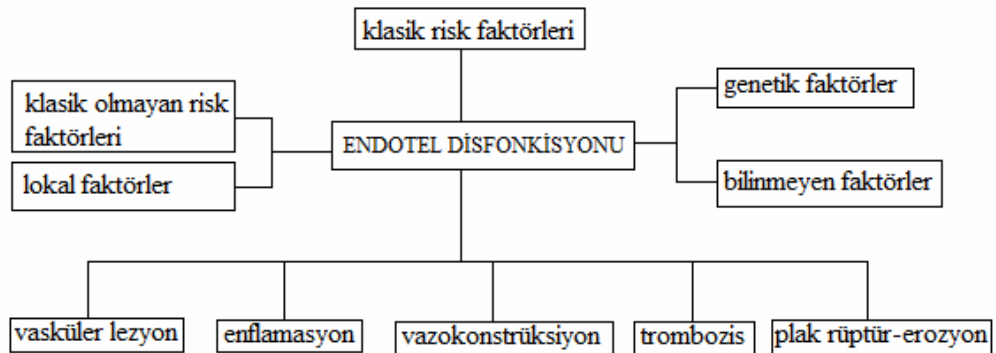
Ateroskleroz asıl olarak damar duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur. Sonuçta değişik derecelerde fibrozis gelişir (13). Ateroskleroz ile travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerliklerin ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için “hasara yanıt” hipotezini ortaya koymuşlardır (14). Bu hipoteze göre okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta ve kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlatmaktadır. Bu durum iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzer intimal plakların oluşmasına sebep olur. Kronik travmaya dokuların verdiği hipertrofi cevabı endotel hücre seviyesinde ateroskleroz şeklinde görülmektedir.

Normal Arter Duvarının Yapısı

Normal arter duvarı üç tabakadan meydana gelmektedir. En içte intima tabakası yer alır. İntima tabakası tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Aterosklerotik lezyonlar intima tabakasında başlar. Endotel tabakası oldukça seçici geçirgen bir bariyer olup trombojenik olmayan bir yüzeyi vardır. Endotel pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu olan bir dokudur (15). Medya adı verilen orta tabaka, kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden meydana gelmektedir. Arter duvarının medya tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonüsünü sağlamaktır. En dışta adventisya tabakası bulunur. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir liflerinin uç kısımlarında oluşur (16).

Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar ile endotel tabakasında plazma lipoproteinlerine geçirgenlik ve lökositlere karşı adezyon kapasitesi artar. Ayrıca protrombotik maddelerin, büyüme uyarılarının ve vazoaaktif maddelerin salınımı artar. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak gelişiminde ilk basamak olup aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarında önemli rol alır (17). Şekil 1’de endotel disfonksiyonunun sebep ve sonuçları şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1: Endotel disfonksiyonu nedenleri ve sonuçları

Aterom Plağının Histopatolojik Özellikleri ve Oluşum Mekanizması

Histolojik olarak üç farklı plak tanımlanmıştır. Bunlar yağlı çizgilenme, fibröz plaklar ve komplike plaklardır. Yağlı çizgilenmeler plak gelişiminde ilk basamak kabul edilir. Yağlı çizgilerde kolesterol esterleri içeren lipid vakuolleri ile dolu makrofajlar bulunur. Makroskopide sarı renkli çizgiler şeklinde görülür. Fibröz plaklarda, lipid yapı hem makrofajlarda hem de ekstrasellüler ortamda bulunur. Ekstrasellüler lipid birikimi sonucunda intima kalınlaşmıştır. Esas mortalite ve morbiditeden sorumlu olan lezyonlar komplike lezyonlardır. Bu lezyonlarda intima üzerinde erozyon ve ülserler görülür (18).

Normal endotel yüzeyi trombojenik değildir. Bunun nedeni endotel yüzeyinin heparan sülfatla kaplı olması ve endotelin prostoglandin I₂ (PGI₂) salgılamasıdır. Endotel hücreleri aterogenezde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Bunlar PGI₂, nitrik oksit, endotelin, anjiotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerdir. Endotel hücreleri tek katlıdır ve iyileşirken bu özelliklerini korumak zorundadırlar. Endotel hasarı olduğunda sadece bölgeyi çevreleyen hücreler rejenerasyondan sorumludur.

Endotel yüzeyindeki LDL reseptörlerine bağlanan LDL kolesterol, endotel hücreleri tarafından transsitoz yoluyla hücre içerisine alınır (19). Bu mekanizma kandaki lipoprotein düzeyine göre çalışır. Endotel zedelendiğinde, bu bariyer özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmektedir (20). Hücre içinde biriken LDL kolesterol, arter duvarındaki hücreler tarafından modifiye edilerek fosfatidil kolin, lizofosfatidil kolin gibi modifiye lipidlere dönüşür, modifiye lipidler diğer endotel hücrelerini aktive ederek vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intrasülüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), makrofaj kemotaktik protein (MCP) ve makrofaj koloni stimulan Faktör (MCSF) oluşumlarını uyarırlar (21,22).

Okside olan LDL uyarıcılığı ile oluşan MCP ile dolaşımdaki monositler intimaya doğru yönlendirilir (23). Monosit endotelde oluşan MCSF etkisiyle makrofaja dönüşür. Makrofajlar lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok biyolojik madde salgılar. Sonuçta hasarlı dokuya daha fazla monosit, fibroblast ve düz kas hücresinin gelmesini sağlarlar. Makrofajlardan salınan maddeler bu hücrelerin çoğalmasında ve bağ dokusu sentezinde de rol alırlar. Endotel hücreleri tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Oluşan kolesterol bileşikleri, kolesterol esterleri şeklinde makrofajda depolanır. Hücrenin kolesterol yüklenmesiyle bu kolesterolü içeri almaya yarayan reseptörlerde down regülasyon olmadığından depolanma işi hücrenin ölümüne kadar sürer. Lipid damlacıkları ile dolan bu makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür, lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar, bu aşamada aterosklerotik plak makroskopik olarak görünür hale gelir (24).

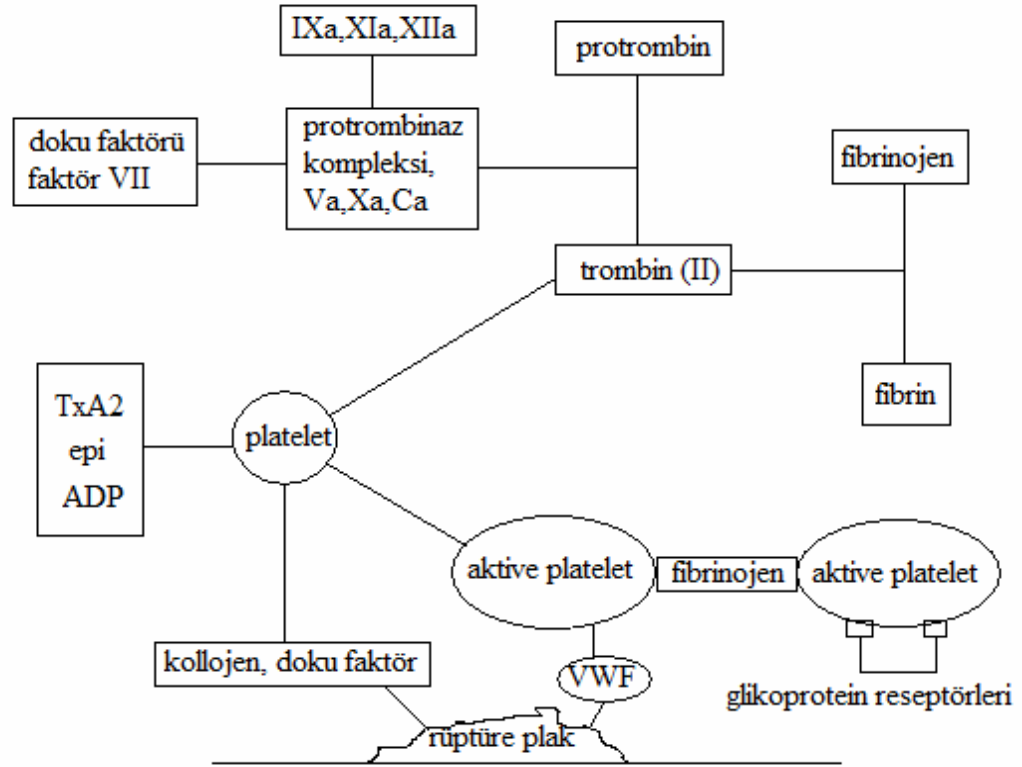
Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında düz kas hücreleri medya tabakasından intimaya göç ederek fibroproliferatif süreçte görev alır. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi kabul edilir (15). İki ayrı düz kas hücre fenotipi tanımlanmıştır. Kontraktıl fenotip vazokonstriktör ve vazodilatatör uyarılara yanıt verir. Sentetik fenotip ise mitojenik uyarıların etkisiyle protein ve bağ dokusu sentezleyerek ateroskleroz oluşumunda önemli bir rol oynar (25). Düz kas hücreleri ayrıca makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini oluştururlar.

Plak Komplikasyonları

Klinik açıdan en önemli komplikasyon trombüs oluşumudur (26). Aterom plağı komplike olduğunda yüzeyini örten endotel tabakası hasar görür. Bunun sonucunda kollajen, fibronektin, lamilin ve Von Willebrand Faktör açığa çıkar. Trombositler, glikoprotein Ib reseptörleri aracılığı ile bu maddelere tutunurlar ve hasarlı endotel bölgesini bir sıra biçiminde örterler (adezyon) (27). Trombositlerin aktive olmasıyla yüzeyinde oluşan GPIIb/IIIa reseptörleri kollajen, ADP, serotonin, trombin, adrenalin ve tromboksan A2 tarafından uyarılır. Fibrinojen ve von Willebran faktör bağlama aktivitelerinin artması, fazla sayıda trombosit tutunmalarını ve trombosit kümeleşmesini sağlayarak (agregasyon) trombositlerin degranülasyonuna neden olur

(27). Granüllerinde bulunan çok sayıdaki mitojen, sitokin ve vazoaktif madde ortama salınır.

Aterom plağının yüzeyindeki yaralanma sonucu açığa çıkan doku faktörü, faktör VII ile etkileşerek ekstrinsek pıhtılaşmayı başlatır. Kollajen faktör XII'yi aktive ederek intrinsek pıhtılaşmayı aktifleştirir. Her iki yol sonunda aktive olan faktör X, faktör V ile birleşerek protrombinaz kompleksini oluşturur ve protrombini (FII) trombine (FIIa) dönüştürür. Trombin, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu sağlar, F VIII ve FX'u aktive ederek pıhtılaşma kaskadını hızlandırır. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürerek oluşan trombüsü stabilize eder (Şekil 2).



Şekil 2: Plak yırtılmasıyla oluşan, trombosit adezyonu ve koagulasyon

(ADP: adenzin di fosfat, Epi: epinefrin, VWF: von willebrand faktör, TxA₂: Tromboksan A₂) (Alexander JH, Harrington RA, Curr Opin Cardiol).

Plağın önemli komplikasyonlarından biri de özellikle lipid içeriği artan plakların yırtılmasıdır. Plak yırtılmasıyla oluşan trombüs vücudun fibrinolitik sistemiyle parçalanır, düz kas hücreleri artar, kollejen birikir. Sonunda damar lümeninde

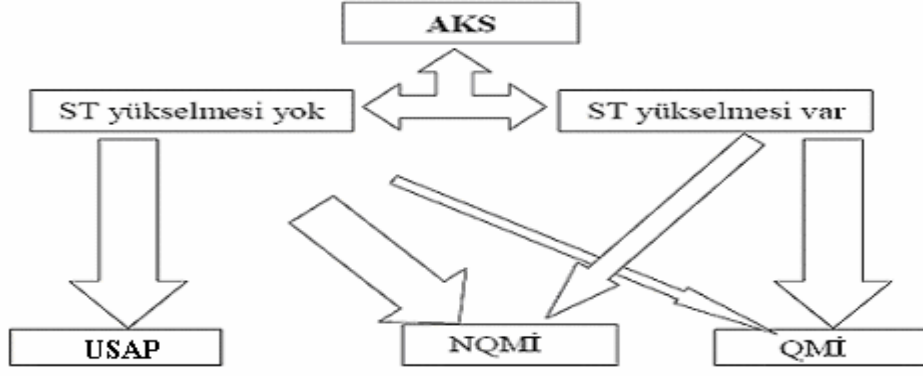
hafiften yüksek dereceye kadar akımı engelleyen darlıklar gelişebilir. Plağın bir diğer komplikasyonu olan kalsifikasyon trombus gelişimini etkilemez, plağın stabilitesini artırır (28).

KORONER ARTER HASTALIĞI

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmelere rağmen bütün dünyada kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenidir. Amerika Kalp Cemiyeti verilerine göre koroner arter hastalığı sıklığı erkeklerde 4. kadınlarda 5. dekattan sonra artmaktadır. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre KAH prevalansı %3,8, 60–69 yaşları arasında %14 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42'si KAH'na bağlıdır.

Aterosklerotik damar hastalığı, risk faktörlerinin de katkısı ile çocukluk yıllarından itibaren yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden sinsi ilerler. Sonuçta aterosklerotik plağın büyüüp lümeninde kan akımını engellemesi halinde klinikte kararlı angina pectoris olarak tanımlanan semptomlar ortaya çıkar. Plak yırtılırsa akut koroner sendromlar (AKS) oluşur, trombusün lümeni tıkama derecesine göre klinik bulgular kararsız anginadan ani ölüme kadar ilerleyebilir. Yırtılmış plağın içeriği, miktarı, hemodinamik durum, koagülasyon sistemi ve yapılan tedaviler klinik ciddiyeti belirler.

Akut koroner sendromlar; ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST segment yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMİ), kararsız anjina pectoris (USAP) ve ani ölümdür. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde infarktla ilişkili arterde genellikle tam tıkanma varken, NSTEMİ ve USAP'ta infarktla ilişkili arterde çoğunlukla tam tıkanma olmaz (29,30). ST yükselmesi olmayan hastaların yaklaşık %25'inin EKG'sinde Q dalgası gelişirken, STEMİ hastaların %25'inde Q dalgası gelişmemektedir (31). Q dalgası her zaman transmural infarktla ilişkili olmadığı gibi NSTEMİ da transmural infarkt görülebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (31). Akut koroner sendromları ST segment yükselmesine göre sınıflandırmak, hastalığın takip ve tedavisinde daha uygun bir yaklaşımdır (32) (Şekil 3).



Şekil 3: Akut koroner sendromların sınıflandırılması (AKS: akut koroner sendrom, USAP: kararsız anjina pektoris, NQMİ: Q dalgasız miyokard infarktüsü, QMİ: Q dalgalı miyokard infarktüsü)

Koroner Arter Hastalığında Klinik

A-Kararlı Anjina Pektoris

Kararlı angina pektoriste, koroner arterin lümen çapı en az %50 (alanın %75'i) azaldığında, efor sırasında miyokard oksijen ihtiyacının karşılayamaz (33). Ağrı belli bir efor düzeyini aştıktan sonra oluşur, dinlenmekle bir iki dakikada veya dilaltı nitratla geçer. İstirahat EKG'si genellikle normal, miyokard enzimlerinde ve troponinde artış olmaz (34).

B-Kararsız Anjina Pektoris

Kararsız anjinada plağın yırtılması, üzerine yerleşen trombüs ve vazomotor tonusteki değişikliklere bağlı olarak istirahat ağrısı oluşur. Karakteristik klinik özelliği aniden ortaya çıkması veya mevcut anjinanın kötüleşmesidir. Çoğu hastada ağrı sırasında EKG değişiklikleri görülür.

Kararsız anjinanın özellikleri

- 1-İstirahatte gelen göğüs ağrısı (20 dakikadan uzun süren)
- 2-Yeni ortaya çıkan göğüs ağrısı (Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre III. Derece veya üzeri) (Tablo 1) (35)
- 3-Şiddeti , süresi ve sıklığı artan anjina (Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre en az III. Dereceye ulaşacak şekilde bir derece artması)

Kararsız anjinanın kliniğini, patofizyolojik mekanizmasını ve risklerini dikkate alarak değişik derecelendirilmeler yapılmıştır. Braunwald sınıflandırması en sık kullanılan sınıflandırmadır (Tablo 2). Buna göre tablonun klinik patofizyolojisi (A,B,C), şiddeti (I,II, III) ve almakta olduğu tedavi yoğunluğu (1,2,3) dikkate alınır. Bu klasik sınıflama yanında hastaları bireysel ve klinik seyirlerine göre ele almak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Hastaya ait kriterler tek tek incelenerek kötü prognoz kriterleri belirlenmeli ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır.

Tablo 1: Kanada Kalp Cemiyeti anjina sınıflaması

Sınıf 1- Yürümek, merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anjinaya neden olmaz. Zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde anjina ortaya çıkar
Sınıf 2- Sıradan fizik aktivitede hafif kısıtlama vardır. Hızlı yürürken, hızlı merdiven çıkarken, yokuş yukarı çıkarken, yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarlı havalarda yürüyüş yaparken ve emasyonel stres ile ağrı oluşur. İki bloktan fazla yürümekle ya da iki kattan fazla merdiven çıkmakla anjina ortaya çıkar
Sınıf 3- Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlama vardır. Anjina düz yolda bir iki blok mesafe yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla oluşur.
Sınıf 4- Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz. Anjinal semptomlar istirahat halinde de olabilir.

C-ST Segment Yükselmesiz Miyokard infarktüsü

Klinik olarak STEMI'ne benzeyen ancak EKG'de ST segment yüksekliğinin olmadığı miyokard infarktüsünü tanımlamak için kullanılır (37). Otuz dakikadan fazla süren göğüs ağrısı, kardiyak belirteçlerin yükselmesi ve EKG'de ST segment depresyonu ya da T negatifleşmesi ile tanısı konur (38).

D-ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı; 30 dakikadan uzun süren, retrosternal, baskı, yanma, ağırlık, ezilme, sıkışma şeklinde göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda en az bir milivoltluk ST segment yüksekliğinin olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı atipik olabilir ya da yaşlılarda, diyabetiklerde ve kalp nakli yapılanlarda olduğu gibi

sessiz Mİ şeklinde olabilir (39). ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde çoğunlukla koroner damarda plak rüptürü ve trombüsle birlikte, damarın beslediği alanda nekroza neden olan tam bir tıkanma görülmektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak hiç bulgu vermeyebileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları da olabilir (39). ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde miyokard kaybı daha fazla, prognoz daha kötüdür.

Tablo 2: Kararsız anjina pektoriste Braunwald sınıflaması (36)

1- Şiddetine göre: a- Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina yada akselere anjina. İstirahat anjinası yok b- Klas II: Son bir ay içinde istirahat anjinası var ancak son 48 saat içinde yok c- Klas III: Son 48 saat içinde istirahat halinde olan anjina
2- Klinik durumuna göre: a- Sekonder anjina (A): Miyokard iskemisine yol açan kalp dışı durumlar mevcut b- Primer anjina (B): Miyokard iskemisine yol açan kalp dışı durumlar yok c- Postinfarkt anjina (C): AMİ sonrası iki hafta içinde gelişen anjina
3- Tedavi yoğunluğuna göre: a- Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina b- Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina c- İntravenöz nitrat dahil maksimal antiskemik tedaviye rağmen olan anjina

Koroner Arter Hastalığı Majör Risk Faktörleri

Yaş: Yaş KAH için önemli bir risk faktörü olup, 65 yaşına kadar ateroskleroz oluşumu yaşla birlikte giderek artar. Ateroskleroz ve stabil anjinanın 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı yeni başlayan kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda 65 yaşından sonra görülür. Yaş KAH mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte etkisi kolesterol düzeylerine bağlıdır (40-42).

Cinsiyet: Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH, erkeklerde kadınlardan 10–15 yıl daha erken başlamaktadır. Bunun nedeni menapoz öncesi kadınlarda östrojenin HDL kolesterolü artırması ve LDL kolesterolü azaltmasıdır. Menapoz sonrası dönemde östrojen üretimi azalır, LDL düzeyi artar,

HDL düzeyi düşer. Atmış yaşından sonra kadın erkek farkı kalmamaktadır. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır (43).

Sigara: Sigara, aterosklerozun değiştirilebilen en önemli risk faktörü olup, etkisi kolesterole bağımlıdır (44,45). Günde 20 adet veya daha fazla sigara içmek koroner kalp hastalığını 2–3 kat artırmaktadır. Sigara aterojen olmaktan ziyade oluşmuş olan aterosklerozda trombojenik özelliği artırır, koroner damarlarda spazma neden olur, endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar ve LDL oksidasyonunu artırır (46-49). Sigara trombosit aktivasyonunu, fibrinojen ve trombin üretimini, C reaktif protein (CRP), ICAM–1, fibrinojen ve homosistein düzeylerini artırarak zararlı hemostatik ve inflamatuvar değişikliklere neden olur. Pasif sigara içiciliği de koroner arter hastalığı risk artışına neden olmaktadır (50-53).

Dislipidemiler: Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, HDL kolesterolün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörleridir (54). Total ve LDL kolesterol ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir (44,55). Ortalama kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL düzeyi KAH'nı öngördüren güçlü bir parametredir ancak ortalama kolesterolün düşük olduğu toplumlarda öngördürücü olmayabilir (44). Düşük yoğunluklu lipoprotein küçük çaplı olması ve intimaya geçip birikerek modifikasyona uğraması aterojenezde en önemli patolojilerdendir. HDL kolesterol damar duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir (55). Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler. Bu nedenle aterojenez açısından etkili değildir. Trigliserid yüksekliği de KAH için bir risk faktörüdür (55).

Hipertansiyon: Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür (54). Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunu önemli ölçüde etkiler (44), koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin 1,5–2 kat artmasına sebep olur (56). Hipertansiyonun aterosklerozu doğrudan kan basıncının artırmasıyla hızlandırdığı genel olarak kabul edilen bir görüş olmakla birlikte anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir (13).

Diyabetes Mellitus (DM) : Diyabetes mellitus oluşturduğu mikro-makroanjyopati nedeni ile güçlü bir kardiyovasküler risk faktörüdür (57). Koroner arter hastalığı riskini kadınlarda yedi, erkeklerde üç kat artırır (57,58). Diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi varlığında koroner ateroskleroz gelişimini artırır (54), diyabetik hastalarda sıklıkla görülen endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroza zemin hazırlar. Trombosit aktivitesinde artış, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) düzeylerinin yükselmesi nedeniyle trombotik olay insidansı artar (59).

KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ

Kalpte kollateral dolaşımın öncüsü olan ve majör koroner arterleri birbirine bağlayan çok ince dalcıklar ağı mevcuttur. Normal koroner damarları olan ya da hafif-orta derecede koroner arter hastalığı olanlarda bu anastomozlar görülmez. Çünkü hem koroner anjiyografide tespit edilemeyecek kadar çok küçük bir çapa sahiptirler (<200 mikrometre) hem de kan akımı düşüktür. Koroner arterlerden herhangi birisinde ciddi darlık olduğunda lezyon distalinde basınç düşer, iskemi ve hipoksi oluşur. Bunun sonucunda lezyonun proksimalindeki segment ile distal segmenti arasında ya da diğer damarlar ile lezyonlu damar arasında bulunan kollateral damarlarda basınç artar. Böylece tıkanıklığın distaline kan akımı sağlanmış olur ve miyokard iskemisi engellenir (60-62). Miyokard infarktüsünde kollateral gelişimini belirleyen en önemli faktörler: bir veya daha fazla büyük damarda, damar çapının %75'inden fazla tıkanıklık olması, kronik hipoksi ve sol ventriküler hipertrofidir (63).

Koroner arter hastalarında kollateral gelişim cevabı, birbirini izleyen iki mekanizma ile olmaktadır. Anjiyogenezis, koroner damarlardan küçük, kapiller benzeri yeni damar filizlenmesini ifade eder. Arteriogenezis ise, endotelial hücreler ve düz kas hücreleri tarafından regüle edilen, önceden var olan rudimenter kollaterallerin matür kollateral formasyona gelişimini ifade eder (64,65).

Arteriogenezis üç aşamada gerçekleşir. İskeminin ilk 24 saatinde meydana gelen mevcut rudimenter kanalların pasif genişlemesiyle, lamina elastica interna rüptüre olur ve parçaları media tabakasına geçer. Yaklaşık üç hafta sürecek olan ikinci aşamada monositler, yeni oluşan damar duvarına göç eder, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını sağlar. Altıncı aya kadar süren üçüncü aşamada hücrel çoğalma,

ekstraselüler matriks birikimi olur ve kollateral damarlar kalınlaşır. Kollaterallerin lümen içi çapları 1 mm'ye ulaşarak matür kollateraller haline gelir (60).

Koroner kollateral gelişiminin, miyokard infarktüsünde iskemik bölgeye önemli oranda kan akımı sağlayarak iskemi şiddetini hafiflettiği, infarkt alanının sınırlı kalmasında katkısı olduğu, sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği, sol ventrikülde anevrizma oluşumunu azalttığı ve sağ kalımı düzelttiği çalışmalarda gösterilmiştir (66-72). Koroner damarda tam tıkanıklık gelişen ve acil koroner anjiyografi yapılan hastalardan kollateral akımı yeterli olanlarda, bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu daha iyi, diyastol sonu basıncı daha düşük, kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek tespit edilmiştir (73,74). Ciddi koroner darlığı olan hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi ile yapılan incelemede, yeterli kollateral akımı olmayan hastalarda daha fazla perfüzyon defekti olduğu görülmüştür (75).

Koroner kollateral damarlar koroner anjiyografi ile tespit edilebilir. Perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA), insanlarda kontrollü koroner arter tıkanmasının bir modeli olarak kullanılmaktadır. Basınç-ölçer koroner kılavuz tel kullanılarak kollateral akım indeksi (KAİ) ölçümü koroner kollateral varlığını değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Kollateral akım indeksi = balon şişirilmesi sırasında damarın distaldeki basınç / aortik basınç formülü ile hesaplanabilir, sonuç 0,24'den fazla olduğunda yeterli kollateral akım varlığından sözedilir (76-78). Yine PTCA sırasında dilate edilen koroner artere ait kollateral akım; ikinci bir anjiyografik kateter kullanılarak, diğer koroner artere kontrast madde enjeksiyonu yoluyla görüntülenebilir (79). Balonun şişirilmesi sırasındaki kollateral doluşun, daha önce oluşmuş olan kollaterallerin de açılmasıyla, belirgin derecede arttığı gösterilmiştir (80).

Koroner kollateral damarları anjiyografik olarak tespit etmek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler önerilmiştir. Bunlardan ikisi (rentrop ve modifiye rentrop sınıflaması) kollateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken diğer ikisi (Gibson ve Werner) kollateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapar. Yapılan çalışmalar, KAİ ile karşılaştırıldığında, koroner kollateral dolaşımı değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kollateral sınıflama yöntemi olduğunu göstermektedir (77). Rentrop sınıflamasına göre;

Rentrop 0: Kollateral dolum yok

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

Rentrop 2: Epikardial arterler kontrast madde alır fakat tam dolmaz

Rentrop 3: Kontrast madde epikardial damarları tam doldurur

Rentrop 0, kollateral akım yokluğunu, Rentrop 1,2,3 kollateral akım varlığını gösterir. Rentrop 2,3 ise iyi kollateral akım varlığını gösterir (79,81,82) (Tablo 3).

Derece	TIMI	kollateral akım	rentrop derecesi
3	Hızlı antegrat akıma neden olup hemen temizlenir	mükemmel	Epikardial arterler tam dolar
2	Distal kesim yavaş fakat tam dolar	iyi	Epikardial arterler parsiyel dolar
1	Çok az bir akım var, distal damar dolmaz	zayıf	Kollateral akım var fakat epikardial arterler dolmaz
0	Kontrast geçişi yok	Akım yok	Kollateral yok

Tablo 3: Stenotik koroner arterde perfüzyonun derecelendirilmesi (Alderman E, Stadius M)

İskemik kalp hastalarında KKD gelişimi önemli farklılıklar gösterir. Miyokard iskemisinin koroner kollateral gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Kollateral gelişmesini diabetes mellitus, hipertansiyon, yaş, cinsiyet, stabil angina pectoris, nitrat, kalsiyum kanal blokeri ve statin kullanımı gibi bir çok neden etkilediği bazı hastalarda neden daha iyi kollateral geliştiği tam olarak bilinmemektedir (83-87).

MİKROALBÜMİNÜRİ

Normal glomerüler membran, kapiller lümeninden idrara protein kaçışını önler, ancak intrakapiller basınç artışı ve glomerüler membrandaki yapısal hasar plazmadan Bowman boşluğuna protein kaçışına neden olabilir. Normalde üriner albümin atılım hızı 1,5-20 µg/dk olup, idrarla 20–200µg/dk veya 30–299 mg/gün albüminin atılması mikroalbüminüri olarak tanımlanmaktadır (88). Mikroalbüminüri sıklığı tüm popülasyonda %3–15 (8), Amerikada erkeklerde %6,1, kadınlarda %9,7, Avrupada %5-7'dir (9,90).

Nefropatinin en erken bulgusu olan mikroalbüminüri, yaygın vasküler disfonksiyonun bir belirteçidir (2,3). Miyokard infarktüsünde üriner albümin atılımı artmakta, infarktüstten sonraki birkaç saatte idrarda tespit edilebilmektedir (91). Albüminürinin miyokard infarktüsünün nedeni mi, sonucu mu yoksa komplikasyonu mu olduğu konusunda net bilgi yoktur. Yapılan çalışmalarda mikroalbüminüri, tüm popülasyonda, tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerde öngördürücüdür (8,9,89). Mikroalbüminüri ile infarkt alanı ve mortalite artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir (92). Diyabeti olmayan büyük bir grupta yapılan bir çalışmada, EKG'de iskemik değişiklik olup mikroalbüminürisi olan hastalarda yine EKG'de benzer iskemik değişiklikleri olup mikroalbüminürisi olmayan hastalara göre kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde risk artışı mevcuttur (93).

Mikroalbüminüri ile majör kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler birçok araştırmada gösterilmiştir. Mikroalbüminüri, başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere, lipid anormallikleri, düşük insülin sensitivitesi, endotel disfonksiyonu, periferik damar hastalığı ve protrombotik durumla ilişkilidir (94-96). Mikroalbüminüri ile diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri birbirini etkilemelerine rağmen, mikroalbüminürinin renal ve kardiyovasküler sonuçlarla bağımsız bir ilişkisi vardır. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların %11-40'ında görülen mikroalbüminüri prevalansı hipertansiyonun süresi ve yaşla artar (97). Diyabeti olmayan hipertansif mikroalbüminürili hastalarda kardiyovasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, hiperlipidemi, miyokard infarktüsü ve inme daha fazla görülmektedir (98). Tip I ve tip II DM hastalarında mikroalbüminüri %10–42 , yeni tanı konmuş Tip II DM'de

%12–15 olup takip eden beş yılda %25'e çıkar (99,100). Tip II DM'li hastalarda mikroalbüminüri, kardiyovasküler olaylarda iki kat risk artışına neden olmaktadır.

Mikroalbüminürinin 24 saatlik idrarda ölçülmesi en doğru yöntem olmakla birlikte, spot idrarda üriner albümin atılım hızı (ÜAAH) ve üriner albümin kreatinin oranıyla da (ÜAKO) tespit edilebilmektedir. Laboratuvar ölçümlerinin tablo 4'de normal ve patolojik değerleri belirtilmiştir. Üriner albümin kreatinin oranı için sabah erken saatlerde idrar örneği alınmasını önerilmektedir. Bu sonuç pozitif çıkarsa üç kez ÜAKO ile doğrulanmalıdır (101). Bunun yanında tek ölçümle elde edilmiş albümin atılımında artma da renal ve kardiyovasküler komplikasyonları öngörmektedir (102). Üriner albümin atılım hızı ve ÜAKO değerlendirilirken çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörler göz önüne alınmalıdır. Örneğin albümin ekskresyonu gün içinde %25 oranında artabilir ve günden güne de %40 oranında farklılık gösterebilir (103). Ayrıca yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), egzersiz, diyetle yüksek protein alımı, ateş ve idrar yolu infeksiyonu ÜAAH'i etkileyebilir.

Tablo 4: Üriner albümin atılımının normal ve patolojik değerleri

Kategori	Spot idrarda (ÜAKO)		Belirlenmiş sürede (ÜAAH)	
	mg/mmol	µg /mg	mg/24 saat	µg/dk
Normal	E <2,5 K <3,5	E <25 K <35	<30	<20
Mikroalbüminüri	E=2,5–30 K=3,5–30	E=25–299 K=35–299	30–299	20–199
Albüminüri	≥30	≥300	≥300	≥200

ÜAKO: Üriner albümin kreatinin oranı, ÜAAH: Üriner albümin atılım hızı, E: Erkek, K: Kadın

Bu çalışmamızda KAH için önemli bir prognoz göstergesi olarak kabul edilen mikroalbüminüri ile miyokard infarktüsü sonrası miyosit kaybını önleyerek infarkt alanını sınırlayan ve klinik sekelleri engelleyen koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu ilişkiyi etkileyebilecek diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), geçirilmiş miyokard infarktüsü ve koroner girişim

hikayesi olan hastaları çalışma dışında bırakarak ilişkiyi en net şekilde ortaya koymaya çalıştık. Mikroalbüminüri tespitinde en güvenilir yol olan 24 saatlik idrar biriktirme yöntemiyle mikroalbüminüri varlığını araştırdık (104). Koroner kollateral damarları tespit etmek için de yine en çok kullanılan Rentrop Sınıflamasını seçtik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran 112 hasta alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

Kararsız anjina pektoris tanısı alması.

LAD, CX, RCA' dan en az birinde en az %75 darlık olması

Dışlama kriterleri:

Hipertansiyon

Diyabetes mellitus

Koroner arter hastalığı

Geçirilmiş koroner girişim

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Koroner anjiyografide <%75 darlık olması

CK,CK-MB yüksekliği

Kararsız Anjina Pektoris Tanısı

Hastaların öyküleri, 12 kanallı elektrokardiyografik bulguları, enzim ve troponin T ölçümleri değerlendirilerek kararsız anjina pektoris tanısı kondu. Kararsız anjina pektoris düşündürülen anamnezle birlikte EKG'de ST segment depresyonu (1 mm'nin

üzerinde), T dalga inversiyonu ve troponin T değerinin yükselmesi tanı açısından destekleyici bulgular olarak değerlendirildi. Göğüs ağrısının kararsız anjina olarak tanımlanabilmesi için üç özellik arandı:

1-İstirahatte gelen göğüs ağrısı (20 dakikadan uzun süren)

2-Yeni ortaya çıkan göğüs ağrısı (Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre III. derece veya üzeri)

3-Şiddeti, süresi ve sıklığı artan anjina (Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre en az III. dereceye ulaşacak şekilde 1 derece artması)

Bilgilendirme ve Bilgilendirilmiş Onam

Koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalara; koroner arter hastalığı, uygulanacak tedavi yöntemleri, tedavinin amacı, tedavi sırasında ve hastanede yattığı süre içerisinde oluşabilecek komplikasyonlar, hastalığın doğal seyri ve yapılacak olan araştırma hakkında ayrıntılı bilgi sözlü olarak verildikten sonra yazılı onam alındı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İzlem ve Tedavi

Hastalar koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yaşamsal fonksiyonlarını izlem amacıyla 24 saat sürekli olarak monitörize edildi. Hastalara yatışlarından itibaren her gün EKG çekildi, toplam üç kez enzim ve troponin değerleri ölçüldü. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara aspirin, ACE inhibitörü, beta bloker, statin, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi ilk saatlerde başlandı. Gerekli görüldüğünde nazal oksijen ve IV nitrat tedavisi verildi. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarında ve takip eden zamanda iki saate bir kan basınçları ölçüldü ve bir sonraki gün sabah açlık kan şekerlerine bakıldı. Kan basıncı ve kan şekeri yüksek tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara yatışlarından itibaren 2 ila 4 gün içerisinde koroner anjiyografileri yapıldı. Koroner anjiyografi sonucuna göre cerrahi, medikal ya da balon anjiyoplasti tedavileri uygulandı.

Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal parametrelerinin ölçümü için kan örnekleri, bir gecelik açlıktan sonra, saat 07:00'de, yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kola en çok 30 sn bandaj uygulanarak, 20 gauge iğne uçlu vacutainer ile kuru tüpe 5cc alındı. Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I® cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem®) çalışıldı. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi Friedewald formülü ($LDL = TK - HDL - [TG/5]$) kullanılarak hesaplandı. Böbrek fonksiyonları için Beckman Coulter Synchron LX20 Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Troponin-T 'Cardiac Reader (Roche)' cihazıyla 'cardiac T quantitive' kiti kullanılarak ölçüldü.

Mikroalbuminüri Ölçümü

Hastaların yatışından sonraki gün sabah saat 08:00 den itibaren 24 saatlik idrarları toplandı. Nükleer Tıp bölümünde 24 saatlik idrarda albumin miktarı "Albumin RIA KIT IM3251" kiti ve immunotech yöntemi ile ölçüldü. Sonuç mg/24 saat cinsinden elde edildi. Koroner anjiyografinin renal fonksiyonları etkileyebileceği göz önüne alınarak mikroalbuminüri düzeyi koroner anjiyografi işleminden önce bakıldı.

Koroner Anjiyografi

Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6F veya 7F kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi cihazı olarak Philips Integris H 3000 (Hollanda) kullanıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) veya Iohexol (Omnipaque 350 mg/ml) kullanıldı. Her bir poz için ortalama 6-8 ml opak maddenin manuel olarak enjekte edilmesiyle koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranial ve kaudal açılımlar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografiler disklere kaydedildi ve işlem sonrasında bilgisayarda incelendi. Yapılan koroner anjiyografide üç ana koroner arterden (sol ön inen arter, sağ koroner arter ve sirkumfleks arter) en az birinde, lümeninde en az %75 oranında daralma yapan bir lezyon olması kollateral damar oluşumunu sağlayacak anjiyografik damar lezyonu olarak tanımlandı. Koroner anjiyografileri izlenerek rentrop

klasifikasyonuna göre koroner kollateral sınıflaması yapıldı. 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. Zayıf ya da iyi gelişmiş kollateral damar tespit edilen hastalarda, koroner kollateral akım var olarak kabul edildi (Rentrop1,2,3).

Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların öykülerine dayanılarak sigara alışkanlığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, geçirilmiş Mİ ve geçirilmiş koroner girişimler öğrenildi. Hastaların bel-kalça çevreleri, boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksi; kilo(kg)/boy(m)² olarak hesaplandı. Kolesterol değerleri laboratuarda ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. İki grup arasında normal dağılıma uyan veriler karşılaştırılırken Student T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler karşılaştırılırken Mann-Withney U testi uygulandı. Mikroalbuminüri ile Rentrop klasifikasyonu arasındaki ilişki incelenirken, her iki değer de nominal olduğundan Ki-kare testi uygulandı. Tüm istatistiklerde p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 59 ± 12 yıl olan 14'ü (%12,5) kadın, 98'i (%87,5) erkek toplam 112 hasta alındı. Tüm hastaların yapılan koroner anjiyografilerinde LAD, CX ya da RCA'dan en az birinde %75 ve üzerinde lezyon tespit edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların açlık kan şekeri 110 mg/dl' nin altında, böbrek fonksiyon testleri normal, kan basıncı değerleri normal idi. Tüm hastaların bilgilerini içeren sayısal ve ortalama değerler tablo 5'de gösterilmiştir.

Tüm hastaların ortalama VKİ değeri $28.0 \pm 3,7$ kg/m², sistolik kan basıncı değeri $113,3 \pm 12,7$ mmHg, diyastolik kan basıncı değeri $71,3 \pm 11,5$, bel çevresi değeri $91,6 \pm 9,2$ cm, kalça çevresi değeri $100,3 \pm 9,2$ cm, bel/kalça oranı değeri $0,9 \pm 0,1$, troponin T değeri $0,53 \pm 1,0$ ng/ml, CK-MB değeri $19,8 \pm 10,0$ U/L, total kolesterol değeri $180 \pm 38,7$ mg/dl, HDL değeri $34 \pm 9,3$ mg/dl, LDL değeri $121,2 \pm 30,7$ mg/dl ve trigliserid değeri $125,2 \pm 86,9$ mg/dl bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların 24 saatlik idrarları toplanarak albümin düzeyi ölçüldü. Hastalar mikroalbüminürisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Grup I'de mikroalbüminüri saptanan 26 (%23,2) hasta, Grup II'de mikroalbüminüri saptanmayan 86 hasta (%76,8) vardı. Her iki grubun incelenen özellikleri sayısal ve ortalama değer olarak tablo 6'da gösterilmiştir. Grup I ve Grup II arasında yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basınçları, vücut kitle indeksleri, bel ve kalça

çevreleri, bel/kalça oranları, troponin T, CK-MB, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Sigara içenlerde mikroalbüminüri daha sık görüldü (p=0,04) (Tablo 6).

Tablo 5: Bütün hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları

	sayısal ve ortalama değerler
Hasta Sayısı (n)	112
Yaş (yıl)	59 ± 12
Kadın/erkek (n,%)	14(%12,5) / 98(%87,5)
VKİ (kg/m ²)	28,0 ± 3,7
SKB (mmHg)	113,3 ± 12,7
DKB (mmHg)	71,3 ± 11,5
Bel Çevresi (cm)	91,6 ± 9,2
Kalça çevresi (cm)	100,3 ± 9,2
Bel/Kalça Oranı	0,9 ± 0,1
Troponin T (ng/ml)	0,53 ± 1,0
CK-MB (U/L)	19,8 ± 10,0
Total kol. (mg/dl)	180,0 ± 38,7
HDL kol.(mg/dl)	34,0 ± 9,3
LDL kol.(mg/dl)	121,2 ± 30,7
TG (mg/dl)	125,2 ± 86,9
Sigara içen (n)	82(%73,2)

Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6:Grup I – Grup II’ nin temel klinik ve laboratuvar bulguları

	Grup I n: 26 (%23,2)	Grup II n: 86 (%76,8)	p
Yaş ortalaması (yıl)	56 ± 14	60 ± 11	0,09
Sigara İçenler (n,%)	23(%88,5)	59(%68,6)	0,04
Erkek/kadın (n)	25/1	73/13	0,12
VKİ (kg/m ²)	27,7±3,9	26,9±3,6	0,36
SKB (mmHg)	112,6 ± 13,5	113,4 ± 12,6	0,82
DKB (mmHg)	71,4 ± 14,2	71,2 ± 10,8	0,90
Bel çevresi (cm)	94,5 ± 10,1	90,8 ± 8,8	0,11
Kalça çevresi (cm)	102,3 ± 10,0	99,8 ± 8,9	0,28
Bel/kalça oranı	0,9 ± 0,03	0,9 ± 0,03	0,93
Troponin T (ng/ml)	0,71 ± 1,4	0,47 ± 0,84	0,38
CK-MB (U/L)	20,7 ± 10,5	19,5 ± 9,8	0,57
Total kol. (mg/dl)	184,5 ± 35,0	178,7 ± 40,0	0,50
HDL kol.(mg/dl)	31,4 ± 7,3	34,8 ± 9,7	0,09
LDL kol.(mg/dl)	119,5 ± 25,3	121,7 ± 32,3	0,74
TG (mg/dl)	159,9 ± 117,5	114,7 ± 72,9	0,12

Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı
VKİ: Vücut kitle indeksi

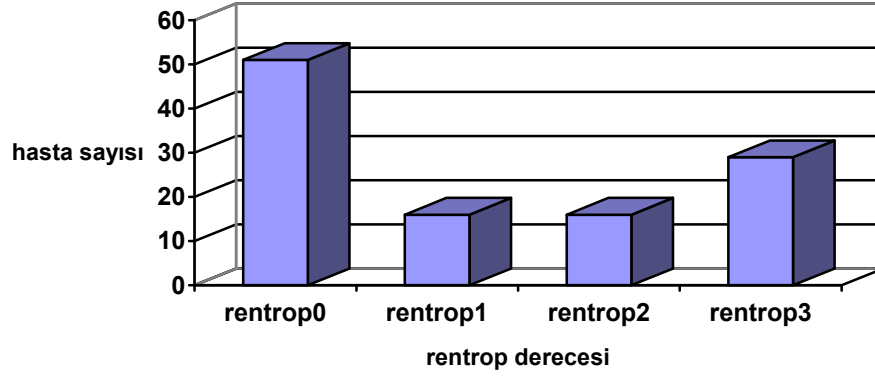
Hastalar ayrıca kollateral akımı olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılarak temel klinik ve laboratuvar bulguları incelendi (Tablo 7). Sigara içimi ile kollateral gelişimi arasında anlamlı ve ters bir ilişki bulundu ($p=0,04$). Kollateral gelişimi ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 7: Kollateral akıma göre hastaların temel klinik ve laboratuvar bulguları

	Kollateral akım var 61(%54,5)	Kollateral akım yok 51 (%45,5)	p
Yaş ortalaması (yıl)	61 ± 12	57 ± 12	0,07
Erkek/kadın (n)	52/9	46/5	0,43
Sigara içme (n,%)	40(%65,6)	42(%82,4)	0,04
VKİ (kg/m ²)	27,3 ± 3,5	26,9 ± 3,9	0,58
SKB (mmHg)	113,1 ± 13,3	113,4 ± 12,0	0,75
DKB (mmHg)	70,9 ± 11,5	71,8 ± 11,5	0,65
Bel çevresi (cm)	91,7 ± 9,8	91,5 ± 8,4	0,90
Kalça çevresi (cm)	100,4 ± 9,5	100,3 ± 8,8	0,96
Bel/kalça oranı	0,91 ± 0,04	0,90 ± 0,03	0,60
Troponin T(ng/ml)	0,7 ± 1,2	0,4 ± 0,6	0,64
CK-MB (U/L)	19,9 ± 10,2	19,6 ± 9,8	0,87
Total kol. (mg/dl)	183,2 ± 43,1	176,3 ± 32,7	0,34
HDL kol.(mg/dl)	34,4 ± 10,1	33,5 ± 8,2	0,59
LDL kol.(mg/dl)	124,8 ± 32,8	116,8 ± 27,8	0,17
TG (mg/dl)	122,7 ± 70,4	128,2 ± 103,9	0,40

Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı
VKİ: Vücut kitle indeksi

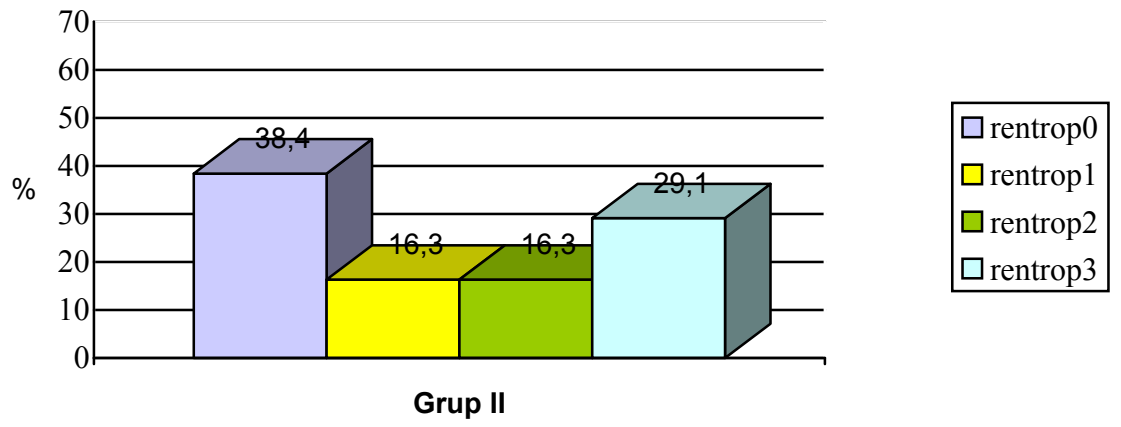
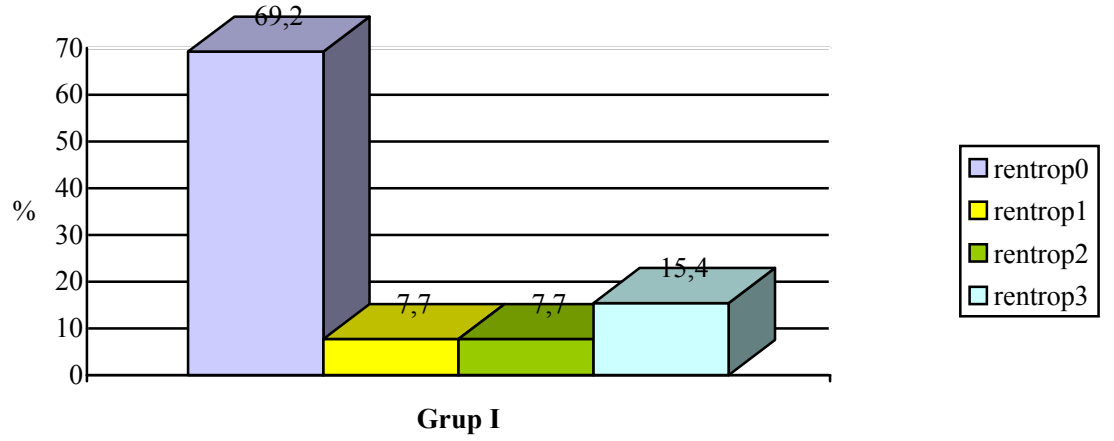
Hastanede yatış süreleri içinde hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Rentrop skoruna göre kollateral değerleri tespit edildi. 51 (%45,5) hastada rentrop 0, 16 (%14,3) hastada rentrop 1, 16 (%14,3) hastada rentrop 2 ve 29 (%25,9) hastada rentrop 3 kollateral akım tespit edildi (Şekil 4).



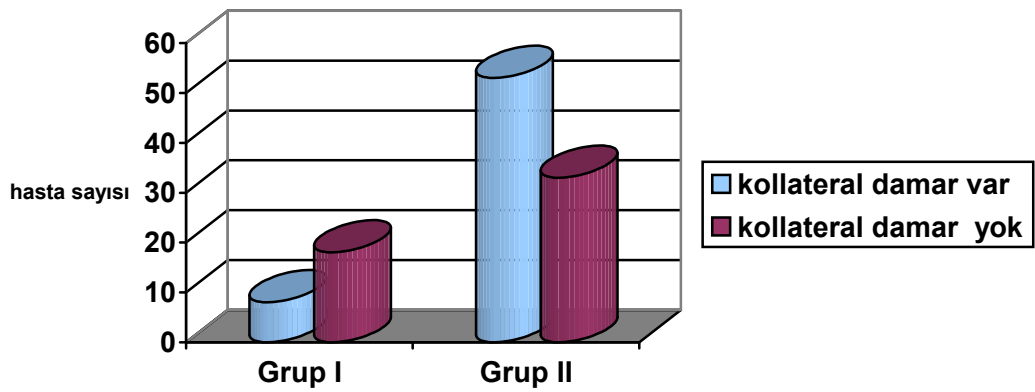
Şekil 4: Hastaların Rentrop sınıflaması

Grup I' deki 26 hastanın 18'inde (%69,2) koroner kollateral akım izlenmezken (rentrop 0), 2 (%7,7) hastada rentrop 1, 2 (%7,7) hastada rentrop 2 ve 4 (%15,4) hastada rentrop 3 koroner kollateral akım bulundu. Grup II' deki 86 hastanın 33'ünde (%38,4) koroner kollateral akım izlenmezken (rentrop 0), 14 (%16,3) hastada rentrop 1, 14 (%16,3) hastada rentrop 2, 25 (%29,1) hastada rentrop 3 akım izlendi (Şekil 5).

Hastalarda kollateral varlığı rentrop ≥ 1 olarak alındı. Mikroalbüminüri saptanan 26 hastanın 8'inde kollateral tespit edilirken 18'inde kollateral tespit edilmedi. Mikroalbüminüri saptanmayan 86 hastanın 53'ünde kollateral tespit edilirken 33'ünde kollateral tespit edilmedi (Şekil 6). Mikroalbüminüri ile koroner kollateral damar gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. ($r=-,15$, $p=0,006$). Araştırmamıza göre mikroalbüminüri tespit edilen hastalarda koroner kollateral gelişimi daha az tespit edildi.



Şekil 5: Mikroalbüminüri ile rentrop ilişkisi



Şekil 6: Mikroalbüminüri ile kollateral varlığı arasındaki ilişki ($r=-,15$, $p=0,006$)

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı; mortalitesi yüksek, tedavisi zor, yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Önlenebilir risk faktörlerinin önceden tespit ve tedavi edilmesi, KAH'dan korunmanın en önemli yoludur. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin önceden tespit edilip tedavi edilmesi KAH riski azalmaktadır.

Majör risk faktörlerinin yanında henüz tespit edilmemiş veya araştırma aşamasında olan risk faktörleri de mevcuttur. Bunlardan birisi de mikroalbüminüridir. Yapılan çalışmalar mikroalbüminürinin yaygın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5). Mikroalbüminürisi olan KAH hastalarında tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler daha fazla görülür (8,9). Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olmayan büyük hasta sayıları ile yapılan çalışmalarda 6 ile 10 yıllık takiplerde mikroalbüminürinin KAH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (105-107). Kararlı anjina pektoris, AMİ ve Tip II DM hastalarının ortalama 5 yıl izlendiği farklı çalışmalarda mikroalbüminüri ile tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artmıştır (108-111). Mikroalbüminüri tespit edilen AMİ hastalarında hastane içi mortalitenin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (112,113).

Mikroalbuminüri renal vasküler hasarı ve sistemik endotelial disfonksiyonu göstermektedir (114). Aterotrombotik hastalık ile üriner albumin atılımı arasında direkt ilişkiyi anlamamızı sağlayacak kesin bir mekanizma henüz belirlenmemiştir. Vasküler edotelde kardiyak risk faktörleri etkisiyle gelişen ateroskleroz, inflamasyon ve damar geçirgenliğindeki bozulma mikroalbuminüri gelişiminin nedenleri olarak öne sürülmektedir (105,115). Hayvan deneylerinde transvasküler albumin kaçağı ile lipoprotein kaçağı ilişkili bulunmuş ve aterosklerozda artıkları gösterilmiştir (116,117). Koroner ateroskleroz ile albumin kaçağına neden olacak renal aterosklerozun ilişkili olduğu tespit edilmiştir (118). Damar geçirgenliğindeki bozulma albuminle beraber lipoproteinleri de kapsıyor olabilir, bu da lipoproteinlerin damar duvarında birikmelerini açıklayabilir (119). Akut miyokard infarktüsündeki albuminüri artışı, AMİ'ne eşlik eden erken inflamatuvar sürecin bir parçası olarak, renal sistemi de içeren sistemik vasküler permeabilite artışına bağlanmıştır (91). Albuminürinin miyokard infarktüsünün akut fazında olduğu ve hastaneye yatışından sonraki haftalar içinde normal değerlere gerilediğini gösterilmiştir (112). Endotel disfonksiyonu, özellikle son zamanlarda, hem üriner albumin atılımına neden olacak hem de aterotrombotik süreci başlatıp sürdürecektir patofizyolojik bir mekanizma olarak öne sürülmektedir. Nitekim buna yönelik yapılan çalışmalarda mikroalbuminüri ile endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (120).

Koroner kollateral gelişimi, miyokard infarktüsü sonrası miyosit kaybını engellemede, infarkt alanını sınırlamada ve infarktüsün klinik sekellerini önlemede etkindir (65,68). Akut iskemi ve kararsız anjina pektoris olan hastalarda koroner kollateraller; koroner oklüzyon sırasında infarkt alanını sınırlayarak, viabiliteyi sağlayarak ve ventriküler anevrizma formasyonunu önleyerek etki ederler (121,122). Stabil anjinası olanlarda da kollateral gelişen hastalarda iskemik olayların daha az olduğu ve prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir (123).

Bazı koroner arter hastalarında koroner damarlarda ciddi tıkanıklık olmasına rağmen kollaterallerin gelişmemesi, kollateral gelişimine birden çok faktörün katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Kollateral gelişmesini miyokard iskemisinin yanında diabetes mellitus, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, stabil angina pektoris, nitrat, kalsiyum kanal blokeri ve statin kullanımı gibi parametreler etkilese de neden bazı hastalarda daha iyi kollateral geliştiği tam olarak bilinmemektedir. (83-87)

Çalışmamızın en önemli sonucu, mikroalbüminürisi olan kararsız anjina pektorisli hastalarda kollateral gelişiminin daha az olmasıdır. Mikroalbüminürinin kötü prognoz üzerindeki olumsuz etkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına karşın çalışmaların hiçbirisinde bunun nedeni olabilecek kesin bir mekanizma öne sürülemediği. Çalışmamızın sonucuna göre mikroalbüminüri, prognoz üzerindeki kötü etkisini koroner kollateral gelişimini azaltarak yapıyor olabilir.

Mikroalbüminüri İle Diğer Risk Faktörleri Arasındaki İlişkiler

Çalışmamızda mikroalbüminüriyle yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda diyabet ve hipertansiyonu olmayan genel popülasyonda ve KAH tanısı ile izlenen hastalarda ileri yaş ile mikroalbüminüri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (106,113,124,125). Benzer hasta grupları ile yapılan bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanmamıştır (109,110,126). Yaş ilerledikçe ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu riskinin arttığı biliniyor. Buna bağlı olarak da mikroalbüminüri sıklığının artması beklenebilir. Ancak mikroalbüminürinin nedeni ve mekanizması henüz net değildir. Belki de yaş ile değişmeyen bir takım bilinmeyen faktörler mikroalbüminüri oluşumunda etkili olabilir. Buna bağlı olarakta mikroalbüminüri sıklığı yaş ile değişmeyebilir.

Mikroalbüminüri sıklığı, çalışmamızda her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Hillege ve ark.'nın yaptığı çalışmada (106) erkeklerde daha fazla oranda mikroalbüminüri görüldüğü belirtilse de bu ilişkinin tespit edilmediği çalışmalarda vardır (109,126). Altmış beş yaşın altında miyokard infarktüsü, erkeklerde kadınlara göre dört kat fazla görülmektedir. Menapoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak kadınlarda risk artışının belirgin olduğu bilinmektedir. Kadınlarda postmenapozal dönemde kardiyovasküler hastalık riski, erkeklerden çok az farklılık göstermektedir. Hasta grubumuzdaki kadınların yaş ortalaması 63,07±11,41 yıl idi. Kadınlardaki koruyucu mekanizmaların postmenapozal dönemde olmaması, mikroalbüminüri sıklığının erkeklerinki ile eşit olmasını açıklayabilir.

Sigara kullanımı ile KAH arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde okside LDL'de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmıştır (127). Nikotin

ve karbonmonoksitin direk etkileri ile endotel hasarı oluşur. Sigara içiciliği aynı zamanda fibrinojen seviyelerinde ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Tüm bu nedenlerle sigara içenlerde mikroalbüminürinin fazla olması beklenebilir. Büyük hasta sayıları ile yapılan çalışmalarda genel popülasyonda ve KAH olanlarda sigara ile mikroalbüminüri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (109,124,125). Benzer şekilde çalışmamızda sigara içiciliği ile mikroalbüminüri arasında pozitif bir ilişki tespit ettik.

Obezite; insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, LDL kolesterol yüksekliği, protrombotik faktörlerde artış ile birliktedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda mikroalbüminüri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (110,113,124,125). Georgios ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise (126) VKİ yüksek olanlarda daha fazla mikroalbüminüri tespit edilmiştir. Çalışmamızda VKİ ile mikroalbüminüri düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hastaların VKİ genel olarak birbirine yakın değerlere sahipti. Bu durum VKİ ile mikroalbüminüri arasında ilişki bulunmayışını açıklayabilir.

Hipertansiyonun KVH riskinde artışa neden olmasının olası nedenleri, endotel fanksiyonlarının bozulması, endotel lipoprotein geçirgenliğinde artma, lökosit adezyonunda artma, oksidatif strese artma, miyokardiyal duvar geriliminde artma ve oksijen ihtiyacında artma nedeniyledir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi ile mikroalbüminüri arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalara (124,128,129) karşın bazı çalışmalarda ise bu ilişki tespit edilmemiştir (106,110,126). Bizim çalışmamızda hipertansif hastalar mikroalbüminüriye neden olacağından çalışma dışı bırakılmıştır.

Bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsli hastalarda CK-MB düzeyleri ile mikroalbüminüri görülme sıklığı arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (110,113). Bizim çalışmamızda kararsız anjina pektorisli hastalarda mikroalbüminüri ile Troponin T ve CK-MB düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Farklı popülasyonlarda serum total kolesterol artışı KAH risikini artırmakta (130), primer aterosjenik faktör olan LDL kolesterolün düşürülmesi ile KAH riski azalmaktadır (131). Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve

büyümesi, kararsız plak oluşumu, plak yırtılması ve tromboz gibi aterogenezin tüm evrelerinde rol almaktadır. Yüksek HDL kolesterol düzeyleri aterosklerotik hastalığa karşı koruma sağlar (132). Yapılan çalışmaların bir kısmında da KAH olan ve olmayan gruplarda lipid düzeyleri ile mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmazken (109,110,113,124,126), Yuyun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise total kolesterol ve LDL kolesterol yüksekliği ile mikroalbuminüri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (125). Çalışmamızda mikroalbuminüri ile total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Mikroalbuminürinin endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler permeabilite ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde lipid düzeylerinin mikroalbuminüride etkili olması gerektiği düşünülebilir. Ancak mikroalbuminürinin mekanizmasında sadece bu faktörler rol oynamıyor olabilir.

Koroner Kollateral Gelişimi İle Diğer Risk Faktörleri Arasındaki İlişkiler

Sigarayla 4000'e yakın kimyasal madde insan vücuduna girer. Sigara, LDL kolesterol oksidasyonuna neden olmakta, endotel bağımlı koroner vazodilatasyonu bozmakta, kronik hipoksiye ve vazospazma neden olmakta, CRP, ICAM-1, fibrinojen ve homosistein yüksekliğine neden olmaktadır (133-135). Tüm bunlar göz önüne alındığında aterosklerozise katkıda bulunan faktörlerin koroner kollateral gelişimine de negatif yönde katkıda bulunabileceği söylenebilir. Koerselman ve ark.'nın ciddi KAH olup balon anjiyoplasti planlanan hastalarla yaptığı çalışmada, halen sigara içmekte olanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu ilişki daha önce sigara alışkanlığı olup bırakmış olanlarda gösterilememiştir (136). Bu durum sigaranın kollateral oluşumunu artırdığına dair öne sürülen mekanizmaları zayıflatmaktadır. Koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarla yapılan diğer bir çok çalışmada sigara alışkanlığı ile kollateral gelişimi arasında ilişki tespit edilmemiştir (82,137,138). Çalışmamıza aldığımız hastaları sigara içenler ve içmeyenler şeklinde ayırdığımızda sigara alışkanlığı olanlarda koroner kollateral gelişimi daha az tespit ettik.

Koroner kollateral oluşumunun en önemli belirleyicileri hipoksi ve iskemidir. Topsakal ve ark.'nın yaptığı çalışmada koroner arter hastalığı olup kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, olmayanlara göre koroner kollateral dolaşım daha fazla bulunmuştur (139). Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı iskeminin şiddetini belirleyen esas parametrelerdir. Yaşla birlikte koroner arter hastalığı sıklığının arttığı biliniyor

ancak iskeminin şiddetinin yaşla bir ilgisi tespit edilmiş değildir. Yine aynı şekilde erkek cinsiyette koroner arter hastalığı sıklığı özellikle 65 yaş altında kadınlara göre artmıştır. Ancak elimizde iskeminin erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair bir bulgu yoktur. Kilian ve ark.'nın ciddi KAH olan hastalarla yaptığı çalışmada ileri yaş ile kollateral gelişimi arasında pozitif ilişki bulunurken (86), Waldecker ve ark.'nın akut miyokard infarktüsülü hastalarla yaptığı çalışmada erkeklerde daha fazla kollateral geliştiği tespit edilmiştir (140). Kollateral gelişiminin yaş ve cinsiyetle ilişkisi olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (136-138). Biz de çalışmamızda kollateral gelişimi ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki tespit etmedik.

Yılmaz ve ark.'nın ciddi KAH olan hastalarla yaptığı çalışmada, VKİ >30 olanlarda koroner kollateral gelişiminin daha az olduğu gösterilmesine (141) karşın KAH olanlarda VKİ ile kollateral gelişiminin ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (82,136). Çalışmamızda kollateral gelişimi ile VKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızdaki hastaların çok obez olmamaları ve bir birine yakın VKİ değerlerine sahip olmaları sonucunda anlamlı bir fark çıkmamış olabilir. Kollateral gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında bel çevresi, kalça çevresi ve bel/ kalça çevresi oranı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Hiperkolesteroleminin iskemik dokuda nitrik oksit biyoaktivitesini bozarak kollateral gelişimini geciktirdiği belirtilmektedir (142,143). Bunun tersine bazı klinik veriler hiperkolesteroleminin plazma vasküler endotel büyüme faktör düzeyini artırarak kollateral gelişimine katkısı olabileceğini göstermektedir (144). Kolesterol düzeylerinin kollateral gelişimi üzerindeki etkileri konusu açıklığa kavuşmamış bir konudur. Bazı çalışmalarda hiperkolesterolemi tespit edilen KAH'da daha iyi kollateral gelişimi saptanırken (86,138), diğer çalışmalarda bu ilişki tespit edilmemiştir (82,136). Bizim çalışmamızda kolesterol düzeyleri ile kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Kilian ve ark.'nın yaptığı çalışmada sistolik kan basıncı yüksek olan hastalarda daha az kollateral geliştiğini tespit etmişlerdir (86). Diğer çalışmalarda kan basıncı düzeyi veya hipertansiyon öyküsü ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (82,137,138). Çalışmamıza hipertansif hastaları çalışma dışında bıraktığımız için beklendiği gibi kollateral gelişimi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında bir ilişki tespit etmedik .

Çalışmanı kısıtlayıcıları; **1-** Kollateral gelişimini sadece koroner anjiyografiyle değerlendirdik. Kollateral damarların çoğunun çapı 100 mikrometre olup, koroner anjiyografi ile sadece 100 mikrometrenin üzerinde çapı olan damarlar tespit edilebilmektedir. **2-** Koroner anjiyografi hastaneye yatırıldıktan sonraki bir hafta içinde yapıldı. Daha geç dönemde koroner anjiyografi yapılsaydı kollateral gelişimi daha fazla olabilirdi. Ancak kollateral gelişiminin tamamlanması alta aya kadar uzadığından kararsız anjinalı hastalarda bu süre beklenemezdi. **3-** Kollateral akım indeksi yada diğer daha invaziv yöntemler mikrosirkülasyon hakkında daha iyi bilgi verebilirdi.

Bilgilerimiz dahilinde çalışmamız, kollateral gelişimini etkileyebilecek diyabet, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, geçirilmiş Mİ ve koroner girişim olanlar dışında homojen bir hasta grubunda mikroalbuminüri ile kollateral arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak kararsız anjina pektorisli mikroalbuminüri olan hastalarda kollateral damar gelişimi daha az olmaktadır. Mikroalbuminüri olan koroner arter hastalarında prognozun kötü olmasının nedenlerinden biri de koroner kollateral gelişiminin daha az olması olabilir.

SONUÇLAR

Kararsız anjina pektorisli mikroalbüminürisi olan hastalarda kollateral damar gelişimi daha az bulundu.

Sigara içen hastalarda mikroalbüminüri sıklığı daha fazla, kollateral gelişimi daha az bulundu.

Mikroalbüminüri ile yaş, cinsiyet, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, troponin düzeyi, CK-MB düzeyi ve lipid değerleri arasında bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. WHO MONICA Project: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization Monica Project: Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583 - 612.
2. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 2000;23:35–39.
3. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219–226.
4. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988;2:530–533.
5. Jensen JS, Borch Johnsen K, Feldt Rasmussen B, et al. Urinary albumin excretion and history of acute myocardial infarction in a cross-sectional population study of 2,613 individuals. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:121–125.
6. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1992–1997.

7. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004;159:284–293.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
9. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4,4-year follow-up study: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42:466–473.
10. Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:57–77.
11. Tammien M, Mottino G. Ultrastructure of early lipid accumulation in apo E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-853.
12. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-474.
13. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
14. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:420-425.
15. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986;314:488–500.
16. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Akut koroner sendromlar. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları* 2000;18–23.
17. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and coronary artery disease*, Vol 1. Philadelphia: Lipincott-Raven;1996:387.
18. Stary HC, Chandler AB. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355–1374.
19. Steinberg D. Lipoproteins and atherosclerosis: A look back and a look ahead. *Arteriosclerosis* 1983;3:283 - 301

20. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908–918.
21. O'Brien KD, Allen MD. Vascular cell adhesion molecule is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993;92:945–951.
22. Rosenfeld ME, Lipton BA. Macrophage colony stimulation factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and man. *Am J Pathol* 1992;140:291–300.
23. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BJH* 1993;69:19–29.
24. Stary H.C. Evaluation of atherosclerotic plaques in coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1983;3:417 - 421.
25. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyl LK. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med* 1988;318:1493–1498.
26. Davies M. Stability and instability two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013–2020.
27. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001;2,3,1-19.
28. Mintz GS. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:268–274.
29. De Wood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
30. TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest: Result of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) trial. *Circulation* 1993;87:38–52.
31. Antman EM, Braunwald E. ST Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology and clinical Features. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A textbook of Cardiovascular medicine*, 7th edition 2005;1243–1279.

32. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2000;102:1193–1209.
33. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001;36:1095–1105.
34. Roberts KB, Califf RM, Harrel FE et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970–978.
35. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris. *Ann Intern Med* 1992;117:673–683.
36. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. In *Braunwald Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232–1271.
37. Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF. Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: The limited role of non-invasive testing. *Coronary Artery Disease* 1994;5:1009–1018.
38. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (ed), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2th ed). Lippincott Willams & Wilkins pres, Philedelphia 2000;113–132.
39. Maseri A, Crea F, Kaski JC et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992;35:1–8.
40. Maseri A. Acute coronary syndromes-precipitating factors: the search for novel therapeutic targets. *Z Kardiol* 2000;89:75–77.
41. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group: Pathobiological Determinants of atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95–106.
42. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.

43. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196–1204.
44. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lesson from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462–471.
45. Octene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;96:3243–3247.
46. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:299–302.
47. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44:871–876.
48. Celermajer DS, Sorensen KE. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
49. Yoshimura M, Yasue H. Genetic risk factors for coronary artery spasm. *J Investig Med*. 2000 Sep;48(5):367-374.
50. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994;14:617–621.
51. Folts JD, Bonebrake FC. The effects of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1982;65: 465–470.
52. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167–2176.
53. Fusegawa Y, Goto S, Handa S et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999;93:271–278
54. Grundy SM, Posternak R. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999;100:1481–1492.

55. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
56. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576.
57. Yenigün M, Ataoğlu HE, Temiz LÜ. Kardiovasküler diabet, Haseki Tıp Bülteni, 2003;41:170–181.
58. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific statement consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.
59. Marso SP, Topol EJ. Diabetes mellitus: Biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1999;4:129–143.
60. Kanazawa T. Coronary collateral circulation. *Jpn Circ J* 1994;58:151 - 165.
61. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610–613.
62. Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, et al. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990;258:1103–1111.
63. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. A textbook of cardiovascular medicine, 6th edition. 2001:1123.
64. Lindner V, Maciag T. The putative convergent and divergent natures of angiogenesis and arteriogenesis. *Circ Res* 2001;89:747–749.
65. Fujita M, Tambara K. Recent insights into human coronary collateral development. *Heart* 2004;90(3):246–250.
66. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, et al. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570 - 577.
67. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, et al. SMART Study Group. Prognostic significance of coronary collaterals in patients with coronary heart disease having percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005;96(3):390–394.
68. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003;107(19):2507–2511.

69. Marcus ML. The coronary circulation. In Marcus ML (ed): The coronary Circulation in Health And Disease. New york, McGraw-Hill Book Co.1983;221–241.
70. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation 1992;85:1197 -1204.
71. Saito Y, Yasuno M, Ishida M, et al. Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. Am J Cardiol 1985;55:1259–1263.
72. Sellke FW, Laham Rj, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: Technique and early results. Ann Thorac Surg 1998;65:1540 - 1544.
73. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. Circulation 1974;50:831-837.
74. William DO, Amsterdam EA, Miller RR, et al. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. Am J Cardiol 1976;37:345–351.
75. Tubau JF, Chaitman BR, Bourassa MG, et al. Importance of coronary collateral circulation in interpreting exercise test results. Am J Cardiol 1981;47:27–32.
76. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. J am Coll Cardiol 1995;25:1522–1528.
77. Jessica de Vries, Rutger L. Anthonio, Ad F.M. van den Heuvel, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2007;70:197–202.
78. Pijls NH, Van Gelder B, van der Voort PH, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation 1995;92:3183–3193.
79. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985;5:587–592.

80. 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 - 476.
81. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):28–34.
82. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2006;98:31–35.
83. Mohri M, Tomoike H, Noma M, et al. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1989;64:287–296.
84. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872–1878.
85. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239–2242.
86. Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis* 2002;13:155–159.
87. Paurati I, Kimmelstiel C, Rand W, Karas RH. Statin use is associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries. *Am Heart J* 2003;146:876–881.
88. Jones SL, Viberti GC. Microalbuminuria: Concepts, definition and monitoring, in Mogenson CE (ed): *Microalbuminuria: A Marker for Organ Damage*, 3rd ed. Science Press, London, 1997;1–7.
89. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. for the HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001;286:421–426.
90. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445–459.

91. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508–513.
92. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, et al. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998;16: 525–530.
93. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population: the PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J* 2000;21:1922–1927.
94. Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin-dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1989;298:487–490.
95. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, et al. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342:883–887.
96. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157–1165.
97. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94–97.
98. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223–228.
99. Deferrari G, Repetto M, Calvi C, et al. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 8):11–15.
100. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. On behalf of the UKPDS GROUP: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–232.
101. American Diabetes Association Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:94–98.

102. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991;151:1761–1765.
103. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus: relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984;33:686–692.
104. Gerber LM, Johnston K, Alderman MH. Assessment of a new dipstick test in screening for microalbuminuria in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:1321–1327.
105. Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigations. *Dan Med Bull* 2000;47(2):63–78.
106. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Journal of Internal Medicine* 2001;249: 519–526.
107. Johan Ärnlöv, Jane C. Evans, James B. Meigs et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112: 969-975.
108. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;116(23):2687-2693.
109. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G. et al. Microalbuminuria and Coronary Heart Disease in NIDDM. *Diabetes* 1998; 47:1786–1792.
110. Koulouris S, Lekatsas I, Karabinos I, et al. Microalbuminuria: A strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:840- 845.
111. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005;48:427– 434.
112. Berton G, Citro T, Palmieri R, et al. Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997;96:3338–3345.

113. Lekatsas I, Koulouris S, Triantafyllou K, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2006;106:218–223.
114. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1995;88:629–633.
115. Berton G, Cordiano R. Microalbuminuria during acute MI; a strong predictor for 1 year mortality. *Eur Heart J* 2001;22(16):1466-1475.
116. Stender S, Zilver-Smith DB. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1981;1:38–49.
117. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988;8:421–428.
118. Tracy RE, Strong JP, Newman III WP, et al. Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25–54 years. *Kidney Int* 1996;49:564–570.
119. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1324–1329.
120. Cosson E, Pham I, Valensi P, et al. Impaired Coronary Endothelium–Dependent Vasodilation Is Associated With Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes and Angiographically Normal Coronary Arteries *Diabetes Care* 2006;29:107–112.
121. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Comparison of the cardioprotective effect of prodromal angina pectoris and collateral circulation in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:622–625.
122. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:791–796.
123. Abbott JD, Choi EJ, Selzer F, et al. Impact of coronary collaterals on outcome following percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2005;96:676–680.

124. Romundstad S, Holmen J, Hallan H et al. Microalbuminuria, cardiovascular disease and risk factors in a nondiabetic/nonhypertensive population. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT, 1995–97), Norway. *J Intern Med* 2002;252:164–172.
125. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A Prospective Study of Microalbuminuria and Incident Coronary Heart Disease and Its Prognostic Significance in a British Population The EPIC-Norfolk Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:284–293.
126. Georgios PI, Seip RL, Grey NJ, et al. Brachial Artery Reactivity in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria (from the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics–Brachial Artery Reactivity Study) *Am J Cardiol* 2004;94:294–299.
127. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Prospective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991;277:133 - 138.
128. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. *Atherosclerosis* 1995;112:245–252.
129. Cirillo M, Stellato D, Laurenzi M, et al. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. *Kidney Int* 2000;58:1211–1218.
130. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367–371.
131. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987;1:515–518
132. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:8–14.
133. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med* 2004;36(1):33–40.
134. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(3):489–96.

135. Burke A, FitzGerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46(1):79–90.
136. Koerselman J, Jaegere PP, Verhaar MC et al. Coronary collateral circulation: The effects of smoking and alcohol Atherosclerosis 2007;191:191–198.
137. Fujita M, Nakae I, Kihara Y, et al. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999;22(9):595–599.
138. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus *Coronary Artery Disease* 2003;14:61–64.
139. Topsakal R, Eryol NK, Abacı A, et al. The relation between chronic obstructive pulmonary disease and coronary collateral vessels. *Angiology* 2005;56:651–656.
140. 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):243–248.
141. Yilmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, et al. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(12):1541–1545.
142. Schaper W, Buschmann I. Collateral circulation and diabetes. *Circulation* 1999;99:2224 –2226.
143. Duan J, Murohara T, Ikeda H, et al. Hypercholesterolemia inhibits angiogenesis in response to hindlimb ischemia: nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 2000;102(3):370–376.
144. Blann AD, Belgore FM, Constans J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 87:1160–1163.

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Mustafa Duran'a ait “ **Kararsız Anjina Pektorisli Hastalarda Mikroalbüminüri ile Koroner Kollateral Gelişimi Arasındaki İlişki**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza