

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

**CİDDİ KORONER ARTER DARLIĞI SAPTANAN**  
**HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ DERESESİNİN**  
**KORONER ARTER LEZYON YAYGINLIĞI İLE OLAN**  
**İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali ÖZYOL**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2006**

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

**CİDDİ KORONER ARTER DARLIĞI SAPTANAN**  
**HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ DERESESİNİN**  
**KORONER ARTER LEZYON YAYGINLIĞI İLE OLAN**  
**İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali ÖZYOL**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İzzet TANDOĞAN**

**SİVAS**  
**2006**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgilerinden yararlandığım baŐta bölüm başkanımız Doç. Dr. İzzet TANDOĞAN olmak üzere, yazım aşamasında katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Kenan YALTA'ya, istatistiksel analizinin yapılmasında katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ ve Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, bölüm hocalarımız olan Yrd. Doç. Dr. Okan TURGUT ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet YILMAZ'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin her aşamasında gösterdiği destek ve özveriden dolayı değerli eşim Gonca ÖZYOL'a teşekkür ederim.

Dr. Ali ÖZYOL

## ÖZET

Mikroalbuminüri (MA), vasküler endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda MA'nın koroner aterosklerozun erken göstergesi olması yanında; MA derecesinin koroner arter lezyon yaygınlığı ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

Çalışmaya, hastanemize Ocak 2005 - Haziran 2005 tarihleri arasında göğüs ağrısı ya da eşdeğeri (nefes darlığı, çarpıntı, vs.) semptomlar ile başvuran, yapılan koroner anjiyografilerinde en az bir epikardiyal koroner arterinde % 70 ve üzeri darlık saptanan toplam 159 hasta alındı.

Çalışmaya alınan her hastanın 24 saat toplanan idrarında albümin düzeyleri (mg/mmol) ölçüldü. Albuminüri değerlendirmesi Ulusal Böbrek Cemiyetince tanımlanan sınıflamaya göre yapıldı. 24 saat toplanan idrarda albümin atılımı <30 mg normal, 30-300 mg MA,  $\geq$  300 mg makroalbuminüri olarak kabul edildi. Hastalarda koroner arter lezyon yaygınlığı değerlendirmesi Gensini skorlama sistemi kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya alınan 159 hastadan 98'ini erkek ve 61'ini bayan hasta oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması  $64.5 \pm 9.8$  idi. Hastaların % 34.5'inde normoalbuminüri (n=55) ve % 65.5'inde ise MA mevcuttu (n=104). MA (+) olanlarda ortalama Gensini skoru  $52 \pm 38$ , MA (-) olanlarda  $32 \pm 30$  olarak bulundu ( $r=0.18$ ,  $p=0.002$ ). MA ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. MA değeri 1 birim arttığında gensini skoru 0.15 birim artmaktaydı ( $f=13.36$ ,  $p<0.05$ ). Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve eski miyokard infarktüsü olan hastalarda, olmayan hastalarla karşılaştırıldığında MA derecesi ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında anlamlı ilişki gözleyemedik. Lipid parametrelerinden HDL kolesterol düzeyine göre değerlendirme yaptığımızda, MA ile Gensini skoru arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın negatif korelasyon tespit ettik ( $r=-0.145$ ,  $p=0.07$ ).

Çalışmamızın sonucu; endotel disfonksiyonunun sadece koroner aterosklerozun başlangıcı ile değil, aynı zamanda progresyonu ile de ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Mikroalbuminüri, koroner arter hastalığı, koroner arter lezyon yaygınlığı

## SUMMARY

Microalbuminuria (MA) has long been regarded as a strong indicator of endothelial dysfunction. In this study, the potential early predictive value of MA in the estimation of atherosclerosis and the possible correlation between these two pathologies were investigated.

The study was devised to comprise 159 consecutive patients who were admitted to our centre between January and June 2005 with complaints of angina pectoris or angina equivalent symptoms (dyspnea, fatigue etc.) and were found to have a stenosis of  $\geq 70\%$  in at least one of the major coronary arteries angiographically.

The levels of albuminuria were measured in the 24-hour urine specimens. The amount of albuminuria was graded according to the National Renal Association criteria in the 24-hour urine specimens : Normal  $< 30\text{mg}$ , MA  $30\text{-}300\text{mg}$ , Macroalbuminuria  $\geq 300\text{ mg}$ . The extent of coronary atherosclerosis was graded via Gensini Score.

Among the 159 patients, 98 were male and 61 were female. The mean age of the patients was found to be  $64.5\pm 9.8$ . The 34.5% of the patients were found to have normoalbuminuria ( $n=55$ ) while the rest 65.5% was found to have MA ( $n=104$ ). The mean Gensini score in the MA (+) group was found to be  $2\pm 38$  while the mean Gensini score in the MA (-) group was found to be  $32\pm 30$  ( $r=0.18, p=0.002$ ). The values of Gensini score and MA were found to be positively correlated, demonstrating a 0.15 unit of Gensini score increase per 1 unit of MA increase ( $f=13.36, p<0.05$ ). The presence of diabetes mellitus, hypertension and history of myocardial infarction did not appear to have any statistically significant effect on the correlation between MA and Gensini score while the value of HDL was found to be negatively correlated with the correlation between the MA and Gensini score values ( $r=-0.145, p=0.07$ ).

This study demonstrated that endothelial dysfunction was not only closely related to the initiation but also the progression of the atherosclerotic disease process

**Key words:** microalbuminuria, coronary artery disease, the extent of coronary atherosclerosis

## İÇİNDEKİLER

|                                                                         | <b>SAYFA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|
| • TEŞEKKÜR.....                                                         | iii          |
| • ÖZET.....                                                             | iv           |
| • SUMMARY.....                                                          | v            |
| • SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                          | vii          |
| • TABLOLAR.....                                                         | ix           |
| • ŞEKİLLER.....                                                         | x            |
| • GİRİŞ.....                                                            | 1            |
| • GENEL BİLGİLER.....                                                   | 2            |
| 2.1 VASKÜLER ENDOTEL.....                                               | 2            |
| 2.2 MİKROALBUMİNÜRİ.....                                                | 6            |
| 2.3 MİKROALBUMİNÜRİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK.....                        | 15           |
| 2.4 KORONER ARTER LEZYON YAYGINLIĞI VE GENSİNİ<br>SKORLAMA SİSTEMİ..... | 19           |
| • GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                  | 21           |
| • BULGULAR.....                                                         | 23           |
| • TARTIŞMA.....                                                         | 25           |
| • SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                                             | 26           |
| • KAYNAKLAR.....                                                        | 29           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| <b>ADE</b>    | : Anjiotensin dönüştürücü enzim      |
| <b>ADA</b>    | : American Diabetes Association      |
| <b>AKS</b>    | : Akut koroner sendrom               |
| <b>ARK.</b>   | : Arkadaşları                        |
| <b>CX</b>     | : Circumflex                         |
| <b>DM</b>     | : Diyabetes mellitus                 |
| <b>DN</b>     | : Diyabetik nefropati                |
| <b>ED</b>     | : Endotel disfonksiyonu              |
| <b>EDRF</b>   | : Endotel derived relaxation factor  |
| <b>EKG</b>    | : Elektrokardiyografi                |
| <b>HDL</b>    | : High dancity lipoprotein           |
| <b>HT</b>     | : Hipertansiyon                      |
| <b>ICAM-1</b> | : Intracellular adhesion molekülü-1  |
| <b>IgG</b>    | : İmmüoglobülin G                    |
| <b>JNC</b>    | : Joint National Committee           |
| <b>KAG</b>    | : Koroner anjiografi                 |
| <b>KAH</b>    | : Koroner arter hastalığı            |
| <b>kDA</b>    | : Kilodalton                         |
| <b>KG</b>     | : Kilogram                           |
| <b>LAD</b>    | : Left anterior descendan artery     |
| <b>LDL</b>    | : Low dancity lipoprotein            |
| <b>LMCA</b>   | : Left main coronary artery          |
| <b>MA</b>     | : Mikroalbuminüri                    |
| <b>MI</b>     | : Miyokard infarktüsü                |
| <b>NSAİİ</b>  | : Non steroidal antinflamatuvar ilaç |
| <b>NYHA</b>   | : Newyork Heart Association          |
| <b>PAF</b>    | : Platelet aktive edici faktör       |
| <b>PAI</b>    | : Plazminojen aktivatör inhibitörü   |

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| <b>PDGF</b>   | : Platelet derived growth factor  |
| <b>PGI2</b>   | : Prostasiklin                    |
| <b>RCA</b>    | : Right coronary artery           |
| <b>TGF</b>    | : Trombosit growth factor         |
| <b>T-PA</b>   | : Tissue plasminojen activator    |
| <b>TTPAI</b>  | : Ekstrinsik büyüme faktörü       |
| <b>ÜAA</b>    | : Üriner albümin atılımı          |
| <b>ÜAAH</b>   | : Üriner albümin atılım hızı      |
| <b>ÜAKO</b>   | : Üriner albümin kreatinin oranı  |
| <b>VCAM-1</b> | : Vascular cell adhesion molecule |
| <b>VKI</b>    | : Vücut kitle indeksi             |
| <b>VWF</b>    | : Von willebrand faktör           |



## TABLÖLAR

|                                                                     | <b>SAYFA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 2.1</b> Endotelden salınan mediatörler.....                | 3            |
| <b>Tablo 2.2</b> Endotel disfonksiyonu nedenleri.....               | 4            |
| <b>Tablo 2.3</b> Üriner albümin atılım kategorileri.....            | 7            |
| <b>Tablo 2.4</b> Üriner albümin atılımını etkileyen faktörler.....  | 11           |
| <b>Tablo 4.1</b> Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri..... | 23           |
| <b>Tablo 4.2</b> Çalışma sonuçları.....                             | 24           |

## ŞEKİLLER

|                                                                              | <b>SAYFA</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 2.1</b> MA'lı bireylerde tarama stratejisi ve izleme programı.....  | 9            |
| <b>Şekil 4.1</b> MA (-) ve MA (+) olan grupta ortalama Gensini skorları..... | 24           |

## GİRİŞ

Mikroalbuminüri (MA) vasküler endotel disfonksiyonunun (ED) göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan büyük katılımlı prospektif çalışmalarda, MA ile artmış kardiyovasküler olay ve mortalite arasında yakın ilişki saptanmıştır.

Değerlendirilmesinde bir takım farklı metodlar kullanılmakla birlikte, 24 saat toplanan idrarda üriner albümin atılımına (ÜAA) bakılması MA tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Kabaca üriner albümin düzeyinin günde 30-300 mg/dl arası olması MA olarak tanımlanır. Kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörleri arasında yer alan hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitusa (DM) sahip hastalarda MA yaygın bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, aterosklerotik risk faktörleri ile MA arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymaktadır. MA prevalansı HT ve DM'si bulunan olgularda % 10 ile % 40 arasında değişmektedir. Sağlıklı bireylerde de % 5-7 sıklıkla MA'ya rastlanmaktadır.

MA artmış kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir göstergedir. Albüminürinin olmaması ya da çok az olması durumunda kardiyovasküler risk çok düşük iken, ÜAA'nın artması durumunda risk artmaktadır. Artmış üriner albümin düzeyleri kişiler arasındaki endotel fonksiyon farklılığının bir yansıması olarak düşünülebilir. Bundan dolayı endotel fonksiyonundaki bozukluk arttıkça, örneğin koroner ateroskleroz yaygınlaştıkça ÜAA'nın daha fazla olması beklenebilir. ÜAA'daki artış glomerüler vasküler hasar göstergesi olmanın yanı sıra; sol ventrikül disfonksiyonu, inme, periferik vasküler hastalık ve miyokard infarktüsü (MI) için de erken bir göstergesidir. Randomize-kontrollü çalışmalarda sadece HT ve DM'si bulunan hastalarda değil, aynı zamanda sağlıklı olgularda da MA'nın tedavi ile kontrol altına alınmasının kardiyovasküler korunma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Dolayısıyla, MA varlığında kardiyovasküler risk azaltılması için daha agresif yaklaşılmalıdır. Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ile yapılan çalışmalarda, bu ajanların ÜAA'yı diğer tedavi stratejilerine göre daha fazla azalttıkları saptanmıştır. Ancak önemli olan, ED'ye dolayısıyla MA'ya neden olan majör ve minör aterosklerotik risk faktörlerini ortadan kaldırmak ve onlarla mücadele etmektir. MA belirtilen aterosklerotik vasküler hastalıklarda erken ortaya çıkan bir gösterge olduğundan, kardiyovasküler koruyucu tedavi ile erken primer korunma tedavi hedefi olarak kabul edilebilir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 VASKÜLER ENDOTEL

#### 2.1.1 Tanım ve Endotel Fonksiyonları

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. İnsanlarda vasküler ve kapiller sistem 1000 m<sup>2</sup> yüzey alanı ve 10<sup>13</sup> endotel hücresi içerir. Damar endoteli 70 kg'lık bir kişide 5 normal kalbin kitlesine veya tenis kortu alanına eşit olan en büyük endokrin organımızdır.<sup>1</sup> Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi kan damarlarının içini kaplayan, dokularla kan arasında bulunan pasif yarı geçirgen bir hücre tabakası değil, tersine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler hemostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır.<sup>2</sup> Endotel hücre fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Endotel fiziksel ve kimyasal uyarılardan etkilenerek çeşitli vazomotorik, termoregülatuar maddeler, sinyal molekülleri ve büyüme faktörleri sentezler ve salgılar.
- 2- Antikoagülan, antiplatelet ve fibrinolitik görevleri vardır. Bu faktörler yardımı ile nonadhesiv ve kan akımının düzgün akışını sağlayan bir tabaka oluşturur.
- 3- Dolaşımdaki lipoprotein ve eikozanoidlerin metabolizmasına yardım eder.
- 4- Yüksek moleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı selektif bariyer görevi görür.
- 5- Dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde rol alır.
- 6- Vasküler büyüme, lökosit adhezyonu ve immünolojik regülasyon görevi görür.
- 7- Altında bulunan damar düz kaslarının tonusunu çeşitli farmakolojik ve fizyolojik uyarılara yanıt olarak kontrol eder. Bu olay bir dizi membran reseptörü, kompleks intrasellüler yollar ve çeşitli kasıcı/gevşetici faktörlerin sentezi ve salınımını kapsar.

#### 2.1.2 Endotelden Kaynaklanan Mediatörler

Endotel, damar iç yüzeyini kaplayan, antikoagülan bir yüzey oluşturma, düz kas hücresinin büyümesi ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli fonksiyonları

bulunan endokrin, otokrin ve parakrin bir organ olarak kabul edilebilir. Endotel kasıcı ve gevşetici bir çok madde salgılar. Bu faktörlerin uyum içinde salınması damar sağlığının korunmasında önemli rol oynar.

**Tablo 2.1** Endotelden salınan mediatörler

**Vazoaktif Proteinler**

- Endotel Kaynaklı Gevşetici faktör (EDRF ya da NO)
- Endotelin
- Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>)

**Prokoagülanlar**

- Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI)
- Fibronektin
- Faktör IX Bağlayıcı Protein
- Faktör V ve XII Aktivatörü

**Büyüme Faktörleri ve Sitokinler**

- Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)
- Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
- Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)
- İnterlökin 1, 6, 8
- Trombosit Büyüme Faktörü (TGF)

**Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler**

- Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)
- Trombomodulin
- Protein-S
- EDRF (NO)
- Ekstrinsik Sistem İnhibitörü (TTPAI)
- Antitrombin III
- PGI<sub>2</sub>

Endotelden salınan ve Tablo 2.1’de belirtilen mediatörlerden bazıları endotel gevşetici (NO, PGI<sub>2</sub>, hiperpolarize edici faktör, bradikinin, adrenomedulin vs),

bazıları endotel kasıcı (endotelin, tromboxan A2, PGH2, anjiotensin II, serbest radikaller vs) olarak işlev görmektedirler.

### 2.1.3 Endotel Disfonksiyonu

Endotel fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için sağlıklı olmalı, kan akımı düzgün ve aterosklerotik risk faktörlerinden uzak olmalıdır. Endotel bir çok genetik ve çevresel faktörden etkilenecek hasara maruz kalabilir. Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstrüktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi sonucu endotel geçirgenliği, trombosit agregasyonu, lökosit adhezyonu, sitokin salınımının artması gibi olaylar gerçekleşmektedir. NO düzeyi ve aktivitesindeki azalma, vazodilatasyonda bozulma ile kendini gösterir ve aterosklerozun en erken göstergelerinden biridir.<sup>3,4</sup> ED'nin en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır.<sup>5</sup>

HT, DM, hiperkolesterolemi, sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile ED'ye neden olabilirler.<sup>6</sup> Kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında hemostatik denge bozularak, vazokonstrüksiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır.<sup>7</sup>

**TABLO 2.2** Endotel disfonksiyonu nedenleri

|                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• HT</li><li>• DM</li><li>• Kalp Yetersizliği</li><li>• Kalp Transplantasyonu</li><li>• Dislipidemi</li><li>• İnsülin Direnci</li><li>• Sigara Kullanımı</li><li>• Metabolik Sendrom</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Obesite</li><li>• Vaskülitler</li><li>• Toksik Maddeler</li><li>• İnflamasyon</li><li>• Homosistein</li><li>• Oksidanlar</li><li>• Böbrek Yetersizliği</li><li>• Yaşlılık</li></ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 2.1.4 Endotel Disfonksiyonu ve Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının (KAH) temelinde vasküler ED'nin yattığı günümüzde kabul edilen bir gerçektir. Koroner perfüzyonun sürdürülmesi görevini yerine getirmede, koroner endotel tarafından salınan bir çok vazoaaktif mediatör rol oynamaktadır. Salınan vazodilatörler arasında; NO, PGI<sub>2</sub>, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör yer almaktadır. Aynı zamanda koroner endotel, endotelin-1 gibi vazokonstrüktör maddeler de salgılamaktadır. HT, DM, hiperlipidemi, sigara gibi aterosklerotik risk faktörleri endotel fonksiyonları bozarak ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar, endotel kaynaklı NO'nun aterosklerozun erken bir belirleyicisi olduğunu ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Aterosklerotik damarlarda NO aktivitesinin azalması, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve endotele lökosit adhezyonuna neden olarak aterosklerozun ilerlemesine neden olmaktadır.<sup>8</sup> ED, okside LDL ve monositlerin endotele yapışması ve subendotel tabakaya migrasyonu ile başlamaktadır. Neticede köpük hücreleri oluşmakta, endotele bağımlı vazodilatasyon bozulmakta, trombosit agregasyonu artarak tromboz eğilimini güçlendirmektedir. Artmış endotelin seviyesi, vazokonstrüksiyon oluşturmaktadır. Azalmış vazodilatasyon, iskemiye neden olmakta, serbest oksijen radikalleri ve sitokinler artarak, büyüme faktörleri aktive olarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Her ne kadar plak rüptürü akut koroner sendromların (AKS) en sık olarak nedenini oluştursa da, rüptür yanında yüzeysel endotel erozyonu da AKS'ye sebep olabilir. Aterosklerotik risk faktörleri plak destabilizasyonuna sebep olarak plak rüptüründe önemli rol oynar. Plak rüptürünün en korkulan komplikasyonu trombotik tıkanmadır. Yapısal olarak sağlam endotel, kan akımının sürdürülmesine yönelik antitrombotik yüzey olarak işlev görür ve vazoaaktif mediatörler salgılar. Endotel hasarlanmasına bağlı olarak salınan vazokonstrüktör ve PAF, t-PA gibi trombotik faktörlere yanıt olarak platelet ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu gerçekleşir. Oluşan trombüs AKS ile karşımıza çıkabilir.

Aterosklerozun erken evrelerinde başlaması nedeniyle ED, KAH tanısı ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Koroner ED sadece aterosklerozun erken evrelerinde değil, geç evrelerinde de devam etmektedir. Kalp

transplantlı hastalarda klinik olay gelişimi veya cerrahi öncesi risk saptanması ED vasıtasıyla yapılabilir. Akıma bağlı dilatasyon ve stres miyokard perfüzyonu ile ED'nin değerlendirildiği bir çalışmada ED varlığı % 91 duyarlılıkla KAH varlığını göstermiştir. Bu çalışmada ED yokluğu durumunda KAH bulunmaması % 95 oranında saptanmıştır.<sup>9</sup> Kritik koroner arter darlığı olmayan 157 hastada ciddi ED bulunan grupta kardiyak ölüm, MI ve revaskülarizasyon anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir.<sup>10</sup> 73 kalp transplantlı hastada ED varlığı kardiyak ölüm ve vaskülopati gelişimini % 100 duyarlılık ve % 54 spesifite ile göstermiştir.<sup>11</sup> Bu bulgular sonucunda ED, cerrahi sonrası kardiyak olayların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

## **2.2 MİKROALBÜMİNÜRİ**

### **2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma**

Üriner protein atılımının çeşitli fraksiyonları renal fonksiyonu değerlendirmede yararlı göstergelerdir. Normalde idrarla atılan en büyük protein Tom Horsfall proteini olup, renal tubuler hücrelerden orijin almaktadır. Düşük molekül ağırlıklı plazma proteinleri (insülin, parathormon, lizozim,  $\beta_2$  mikroglobulin, tripsinojen) kolayca glomerüler bazal memrandan filtre edilir ve tubuler hücrelerden reabsorbe edilirler.<sup>12</sup> Bu proteinlerin üriner atılımının artışı tubuler hasar göstergesi olarak kabul edilmektedir. Öte yandan orta büyüklükteki (40-150 kDa) plazma proteinlerinin hemen tamamının ultrafiltrata geçişi engellenir. İdrarda bu proteinlerin gözlenmesi glomerüler bariyerdeki bozukluğun göstergesidir. Albümin, transferin, IgG, serulaplazmin,  $\alpha_1$  asit glikoprotein ve HDL partikülleri bu grubun örnekleridir.<sup>13</sup> Albümin üriner anormal protein atılımının ana bileşenidir. Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albüminin % 97'ye yakın bir bölümü böbrekteki proksimal tubuluslarda seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilim neredeyse maksimum kapasitede gerçekleştiği için, filtre edilen protein miktarındaki hafif bir artış idrarla atılan protein miktarında artışa neden olur. Geri emilim işlemi filtre edilen protein miktarıyla orantılıdır; bu nedenle de filtre edilen protein miktarına bağlı olarak idrarla atılan albümin miktarı değişir. MA ilerledikçe atılan albümin oranı da artar. Dolayısıyla, klinik proteinüri bulunan hastalarda albüminin oranı idrardaki toplam proteinin yaklaşık % 50'sidir.<sup>14</sup> İdrarla 24 saatte atılan atılan albümin miktarının 30 mg kadar olması normal kabul edilir ve bu idrardaki toplam protein miktarının % 10'a varan bir bölümünü oluşturabilir.



Ulusal Böbrek Cemiyeti'ne göre MA, 2-3 ay içerisinde birbirini takip eden 3 testten en az ikisinde 24 saatte toplanan idrarda 30-300 mg arasında albümin saptanması olarak tarif edilmektedir. Aynı zamanda herhangi bir zamanda ÜAA'nın 20-200 µg/dk ya da üriner albümin/kreatinin oranının (ÜAKO) 2,5-25 mg/mmol olması da MA olarak tanımlanmaktadır.

**TABLO 2.3** Üriner albümin atılım kategorileri

|                          | <b>Spot idrar<br/>( mg/mmol)</b> | <b>24 saat idrar<br/>(mg/24 saat)</b> | <b>Belirli bir zamanda idrar<br/>(µg/dk)</b> |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Normal</b>            |                                  |                                       |                                              |
| Erkek                    | <2.5                             | <30                                   | <20                                          |
| Kadın                    | <3.5                             | <30                                   | <20                                          |
| <b>Mikroalbüminüri</b>   |                                  |                                       |                                              |
| Erkek                    | 2.5-30                           | 30-299                                | 20-199                                       |
| Kadın                    | 3.5-30                           | 30-299                                | 20-199                                       |
| <b>Klinik albüminüri</b> | $\geq 30$                        | $\geq 300$                            | $\geq 200$                                   |

### 2.2.2 Mikroalbüminüri Taraması

Kardiyovasküler risk göstergesi olan MA'nın önemi bazı ulusal komite ve cemiyetler tarafından ortaya konmuştur. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), tip 2 DM'de tanı konulduğunda ve tip 1 DM'de tanı konulduktan 5 yıl sonra MA taraması yapılmasını; sonra yılda 1 kez taramaya devam edilmesini önermektedir.<sup>15</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Hipertansiyon Cemiyeti, tüm HT'li hastalarda MA bakılmasının değerlendirilmenin bir parçası olması gerektiğini vurgulamaktadır.<sup>16</sup> Ulusal Birleşik Komite ise, HT'u olan hastalarda serum kreatinin ölçümünün başlangıç değerlendirmesi olarak yapılmasını, ÜAA ve ÜAKO ölçümünün opsiyonel olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir.<sup>17</sup>

MA taramasında üç yöntem kullanılabilir:

- 1- Spot idrarda albümin/kreatinin oranı,
- 2- 24 saatlik idrar toplanması,
- 3- 4 saat veya gece boyunca toplanan idrarda.

MA taramasında önerilen yöntemlerden biri sabah erken saatte alınan idrar örneğinde ÜAKO ölçümüdür. Yüksek değerler daha sonra gece boyunca belirli

saatler arasında toplanan idrar örneğiyle doğrulanabilir. ÜAKO ölçümünün mükemmel spesifite ve sensitivitesi olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Bu yöntem, gün boyunca idrarla atılan kreatinin görece sabit olduğundan, idrar konsantrasyonundaki farklılıkları düzeltmede kullanılabilir. ÜAKO ile üriner albümin atılım hızı (ÜAAH) arasında yakın ilişki mevcuttur. Genellikle sabah ilk idrar örneği konsantrasyonları gündüz toplanan örneklerden daha az değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı çoğu uzman komite sabah ilk alınan idrar örneğinde ÜAKO değerlendirmesini önermektedir. MA doğrulaması için üç idrar örneğinde kantitatif ÜAAH'nın ölçümü gerekir.

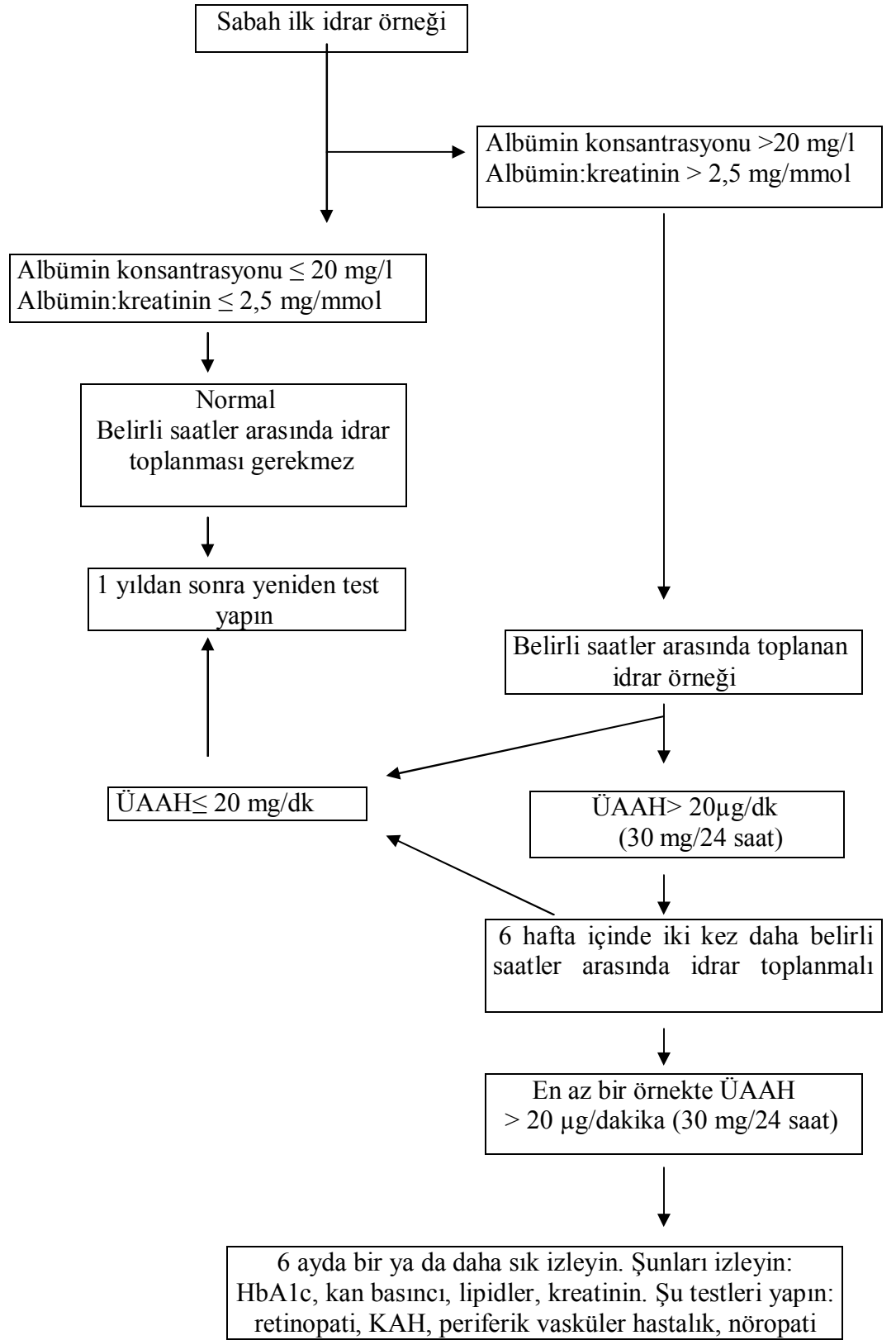
ÜAAH ve ÜAKO arasındaki güçlü bağıntı, ÜAKO'nun erkeklerde 2.5 mg/mmol, kadınlarda ise 3.5 mg/mmol üzerinde çıkmasının MA açısından tanı koydurucu olmasına yol açmıştır. Artmış albümin konsantrasyonunun bir kez saptanması bile daha sonraki renal ve kardiyovasküler komplikasyonların belirteci olabilir.<sup>19</sup>

Belirli saatler arasında toplanmış üç idrar örneğinde ÜAAH ölçümü yapılması MA taramasında altın standart olarak kabul edilmelidir.<sup>20</sup> 24 saatlik ÜAAH ölçümlerinin uygulanması güçtür ve çoğu zaman tam bir örnek toplama gerçekleştirilememektedir. Oysa idrarın gece toplanması daha kolaydır; yine de klinik uygulamada her zaman bu yaklaşım tercih edilmemektedir.

### **2.2.3 Mikroalbüminüri ve Normal Varyasyonlar**

Sağlıklı bireylerde ÜAA 1,5 ile 20 µg/dk arasında değişmekte olup, ortalama 6,5 µg/dk'dır.<sup>21</sup> MA'dan klinik albüminüriye progresyon gösterenlerde ÜAA'daki artış yılda ortalama 25 µg/dk'dır. Bir takım faktörler ÜAA ve ÜAKO'nı etkilemektedir. ÜAA günden güne % 40'a varan oranda farklılık gösterebilir. Sabah ve akşam bakılan idrar örneklerinde büyük farklılıkların olduğu;<sup>22</sup> sabah erken saatlerde bakılan idrar örneklerinde daha az değişimin olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> Belki de en az farklılık 24 saat toplanan idrar örneğinde olmaktadır. Bir çalışmada, gece ve 24 saat toplanan idrar örneklerinde günlük değişkenlik sırası ile % 50, % 58 ve % 44 olarak gözlenmiştir.<sup>24</sup> Bu geniş farklılıktan dolayı hastaya MA var demek için birden fazla örnekte değerlendirme yapmak gerekir.

Şekil 2.1 MA'lı bireylerde tarama stratejisi ve izleme programı



MA'lı bireyleri değerlendirirken başka faktörleri de göz önüne almak gerekir. Örneğin ÜAA egzersiz<sup>25</sup>, artmış diürez<sup>26</sup> ve 24 saatlik süre içinde gündüz-gece periyotları arasında<sup>27</sup> normal farklılıklar gösterebilir. Gündüz ÜAA gece değerinden % 25 daha yüksektir. Gündüz ve gece arasındaki bu diürenal varyasyon, gündüz artmış aktivite ve kan basıncı yüksekliğine bağlı olabilir.

Ayrıca, cinsiyet ve obesite de ÜAA'da farklılığa neden olan faktörler arasındadır. Geniş katılımlı bir çalışmada, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ÜAA arasında korelasyon gözlenmiştir. Ancak VKİ değeri, erkeklerde > 25.9 kg/m<sup>2</sup> ve bayanlarda > 28.9 kg/m<sup>2</sup> olan grupta cinsiyetler arasında fark gözlenmemiştir.<sup>28</sup> 1046 DM olmayan olguda, ÜAA düzeyi erkeklerde bayanlara göre hafifçe daha fazla bulunmuştur. ÜAA ile boy arasında ters ilişki saptanmıştır.<sup>29</sup> Erkeklerde bayanlara göre ÜAA atılımının daha fazla olması, erkeklerin daha fazla kas kitlesine sahip olmasından kaynaklanabilir. Farklı bir çalışmada, 1298 Amerikalı DM olmayan olguda VKİ ile ÜAA arasında ciddi bir korelasyon bulunmuştur.<sup>30</sup> ÜAAH'da etnik köken önemli bir faktör olabilir. Örneğin Asyalılarda ÜAA Avrupalılara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>28</sup> Ayrıca ÜAA ile kan basıncı arasındaki ilişkinin, siyahlarda beyaz ırka nazaran daha fazla olduğu ortaya konmuştur.<sup>31</sup> Yaş hem normotansif, hem de HT'li olgularda ÜAA ile ilişkili bulunmuştur.<sup>32</sup> Yaşla birlikte eşlik eden nefroskleroz ÜAA'da azalmaya neden olabilir. Bunun aksine, Yeni Zelenda'da yapılan bir çalışmada yaş ile ÜAA arasında ters yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup> Bu durum ilerleyen yaşla beraber glomerüler filtrasyon hızında azalmaya bağlı olabilir. Aynı zamanda ayakta dik duruş pozisyonunda<sup>33</sup> ve egzersiz esnasında, hem normotansif hem de HT'li kişilerde ÜAAH'nın arttığı rapor edilmiştir.

Tablo 2.4'de belirtildiği üzere bir çok etmen ÜAA'yı etkileyerek yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Bu nedenle MA ya da klinik albüminüri değerlendirmesi yaparken ÜAA'yı etkileyen faktörleri göz önüne almak ve idrar toplama koşullarını standartlaştırmak gerekir. MA tanısı koyabilmek için, üç ile altı ayı aşmayan süre içinde en az üç örnekten ikisinde ÜAA değerinin MA için belirtilen aralık içerisinde olması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmaktadır.

**TABLO 2.4** Üriner albümin atılımını etkileyen faktörler

| <b>ÜAA'yı etkileyen faktörler</b> | <b>ÜAA üzerindeki etkileri</b>                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Ayakta durma                      | Artar (çocuklar erişkinlerden daha fazla etkilenir) |
| Egzersiz                          | Artar                                               |
| Diürez artışı                     | Artar (geçici)                                      |
| Proteinli öğün                    | Artar                                               |
| Gün içi değişim                   | Gündüz artar                                        |
| Etnik köken                       | Afrika-Asya kökenlilerde daha yüksektir             |
| VKİ                               | Kesin değil. VKİ artışıyla artabilir                |
| Yaş                               | Kesin değil, yaşla artabilir                        |
| Cinsiyet                          | Kesin değil, erkeklerde daha yüksek olabilir        |
| İlaç-ADE inhibitörü, NSAİİ        | Azalırlar                                           |
| Konjestif kalp yetersizliği       | Artar                                               |
| Ateş                              | Artar                                               |
| İdrar yolu enfeksiyonu            | Artabilir                                           |
| Vajinal akıntı                    | Artar                                               |
| Akut metabolik yetersizlik        | Artar                                               |

#### **2.2.4 Mikroalbüminüri Ölçüm Teknikleri**

Laboratuvar testleri kantitatifdir ve idrardaki düşük albümin konsantrasyonlarının kesin olarak ölçülebilmesine olanak vermektedir. Laboratuvarda yapılan kantitatif ölçümlerde şu yöntemler kullanılmaktadır: Nefelometri, immünoturbidimetri, lateks antikorları ile immünoessey, floroimmünoessey, radial immünodifüzyon ve enzim immünoessey.

Bu yöntemler kullanılırken önemli bir sorun laboratuvardan laboratuvara farklı sonuçların alınabilmesidir. Bir çalışmada aynı ya da benzer oranlarda albümin konsantrasyonu içeren örnekler immünoturbidimetri, enzim immünoessey, floroimmünoessey ve immünoelektroforez yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir.<sup>34</sup> Değerlendirme 5 farklı laboratuvarda yapılmıştır. Laboratuvarlar arasındaki uyumsuzluk % 43.8 ile % 51.4 arasında saptanmıştır.

İmmünoturbidimetrik yöntemle değerlendirmede laboratuvarlar arasındaki farklılık % 48.6 ve % 56.2 ile en fazla bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen testlerin uygulanabilmesi için bu testleri çalışabilecek aletlerin olması gerekir. Hastaların çoğu birinci basamak sağlık merkezinde takip edildiği için doğru sonuç veren, kolayca uygulanabilen, güvenilir ve ekonomik tarama yöntemleri gerekmektedir. Son yıllarda idrarda albümin ve kreatinin düzeyini ölçen, daha kolay, daha az zaman alan, duyarlılık ve özgüllük açısından mükemmel sonuçların alındığı yöntemler geliştirilmiştir.

Micral II test çubukları gibi hasta başında uygulanabilen yarı kantitatif immünolojik testlerde, insan albüminine karşı reaksiyon veren koloidal altınla işaretlenmiş bir monoklonal antikorun idrardaki albüminle bağlanmasından sonra geçirdiği renk değişikliği temel alınmaktadır. Microbintest yönteminde de belirteç boya olarak bromofenol mavisi içeren bir ayraç tableti kullanılmaktadır ve ortaya çıkan rengin koyuluğu albümin konsantrasyonu ile orantılıdır. Gerek Micral II test çubukları, gerekse Microbintest yöntemlerinin kullanımı onaylanmıştır. Kantitatif laboratuvar testleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllükleri mükemmeldir.<sup>35</sup> Hasta başında kullanılan diğer testler arasında lateks aglütinasyonu, gümüş dot blot testi ve nigrosin testi sayılabilir. Micral II çubukları ve Microbin test basittir, hızlı sonuç verir, yüksek düzeyde yinelenebilirlik özelliğine sahiptir ve duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. MA taramasında uygulanan bu testler, risk altındaki hastaların saptanmasına ve tedavi etkilerinin izlenmesine olanak vererek önemli bir rol oynamaktadır. Ayraç test çubuklarında kreatinin açısından düzeltme yapılamadığı için, idrar konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak hatalı sonuç olasılığı vardır; dolayısıyla, test çubuğuyla pozitif sonuç veren bütün testlerde yukarıda belirtilen özgül yöntemlerle doğrulama yapılabilir.

### **2.2.5 İdrar Örneklerinin Toplanması ve Saklanması**

24 saatlik ve gece toplanan idrar altın standart olmaya devam etmektedir. Ancak yapılan kapsamlı bir çalışmada hasta uyumunun sadece % 59 olduğu ortaya konmuştur.<sup>22</sup> Bu rakamların çalışma koşullarında elde edildiği, klinik uygulamadaki tekrarlanan taramada performansın çok daha düşük olabileceği gözden kaçırılmamalıdır.

Belirli saatler arasında idrar toplama yönteminde, gerek idrarın toplanmasıyla gerekse zamanlamasıyla ilişkili hatalar olabilmekte, bu da sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Sabah alınan ilk idrar örneğinin kullanılması durumunda egzersiz etkisinin üstesinden gelinebilmektedir. Sabah ilk idrar örneklerinin ÜAAH ile bağıntısı belirli saatler arasında toplanan örneklerden daha güçlüdür.<sup>36,37</sup> Bu yaklaşımda duyarlılık % 86-91, özgüllük %74-97 arasında değişmektedir. Dolayısıyla, konsantrasyonu temel alan tarama yöntemleri kullanıldığında sabah ilk idrar örneğiyle çalışılması önerilmektedir.

İdrar örnekleri albümin konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmaksızın 4°C'ta sekiz haftaya kadar saklanabilmektedir.<sup>38</sup> İdrar örneklerinin dondurulması durumunda ölçülen albümin miktarının taze idrardan daha düşük olduğu ileri sürülmüştür.<sup>38</sup> Bu durumun olası bir açıklaması, -20°C'ta saklandıktan sonra santrifüjden geçirilen albüminin yapısal değişiklikler nedeniyle çökmesi olabilir.<sup>39</sup> Bununla birlikte 24 haftaya varan bir süre boyunca dondurulduktan sonra albümin atılma hızının 30 µg/dk üzerinde olduğu örnekler ile taze örnekler arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.<sup>38</sup> Bu bulgular, örneklerin dondurulması nedeni ile daha düşük MA saptama olasılığının klinik açıdan önemsiz olduğunu düşündürmektedir.

### **2.2.6 Mikroalbüminüri ve Endotel Disfonksiyonu**

ED kavramı, kardiyovasküler araştırmalar sonrası geçen 25 yıl içerisinde ortaya konmuştur. Şu an için ED'nin ateroskleroz başlangıcı ve progresyonunda majör rol oynadığı artık kabul edilen bir gerçektir. Artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olan; HT, DM, sigara, kronik böbrek hastalığı gibi bir takım faktörlerin ED'ye neden olduğu bilinmektedir. MA'nın yaygın vasküler ED göstergesi olduğu; artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. İdrarda albümin konsantrasyonunda artış gözlenmesi, plazma proteinleri için bozulmuş glomerüler permeabiliteyi gösterir. DM'li hastalarda MA ile ekstrarenal vasküler hasarın birlikte gözlenmesi, albüminürinin sadece glomerüler hasar değil, aynı zamanda yaygın ED'yi gösterdiği hipotezini desteklemektedir. Eldeki veriler ED'nin MA gelişiminden önce ortaya çıktığını göstermektedir. Bu durumu destekleyen verileri aşağıdaki başlıklar altında açıklamak mümkündür:

**1- Artmış Vasküler Geçirgenlik:** Albümin için vasküler geçirgenlikte artış ED göstergesi olarak kabul edilmektedir. Glomerülden albümin kaçığında artışın,

sistemik vaskülaritede albümin için artmış kapiller geçirgenlik ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Feldt Rasmussen ve ark. tip 1 DM ve MA'sı olan hastalarla normoalbuminürik hastaları karşılaştırdığında, ilk grupta daha fazla kapiller albümin kaçağı olduğunu saptamışlardır.<sup>40</sup> Benzer bulgular tip 2 DM'li hastalarda da bildirilmiştir. İlginç olarak yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı olgularda dahi MA'nın sistemik vasküler geçirgenlik artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup> MA'nın artmış sistemik albümin sızıntısı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, normoalbuminürik HT'li olgularda da artmış albümin kaybı olduğu rapor edilmiştir.<sup>42</sup> Bu durum sistemik mikrovasküler geçirgenlik artışının daima glomerüler protein kaybı göstergesi olmadığını ortaya koymaktadır.

**2- Sistemik Endotel Aracılı Vazodilatasyonda Bozulma:** MA'lı hastalarda periferik damarlarda vazomotor kontrol kaybı olduğu çok defa gösterilmiştir. Tip 1 ve tip 2 DM'si ve MA'sı bulunan hastalar, normoalbuminürik ya da sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında periferik arterlerde endotel aracılı dilatasyonun bozulduğu saptanmıştır.<sup>43,44</sup> Ayrıca MA varlığı tip 2 DM olan hastalarda, DM olan ya da olmayan yaşlı olgularda ve asemptomatik tip 2 DM'li hastalarda brakial arterde akım aracılı dilatasyonla ters yönde ilişkilidir. Clausen ve ark. MA'lı sağlıklı bireylerde brakial arterde akım aracılı dilatasyonun ciddi derecede bozulduğunu bildirmişlerdir.<sup>45</sup> Şunu belirtmek gerekir ki; sistemik endotel aracılı vazodilatör yanıtta körleşme, sadece MA'lı değil aynı zamanda MA'sı olmayan DM'li olgularda sık olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>46</sup> Bu durum bozulmuş endotel fonksiyonunun, MA gelişiminden önce ortaya çıktığını güçlü bir biçimde desteklemektedir.

**3- Protrombotik ve Proinflamatuvar Endotelial Markırlarda Artış:** MA'lı hastalarda inflamatuvar ve protrombotik markırlarda yükselme gözlenmesi , ÜAA'nın yaygın endotelial aktivasyon ve düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. HT ve MA'sı bulunan hastalarla, hipertansif normoalbuminürik hastalar karşılaştırıldığında ilk grupta daha yüksek von Willebrand Faktör (vWF) düzeyleri gözlenmiştir.<sup>47</sup> MA olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, vWF'a ilave olarak PAI-1 ve FVII gibi prokoagulan faktörler artmıştır.<sup>48,49</sup> Bu durum MA'lı bireylerde sistemik hemostatik disfonksiyonun yaygın olduğunu göstermektedir. Artmış vWF düzeyleri tip 2 DM ve MA olan hastalarda artmış oksidatif stres markırları ile paralellik göstermektedir.<sup>50</sup> Endotelial hücre



aktivasyonu tip 1 ve tip 2 DM ve MA bulunan hastalarda solubl adhezyon molekül (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin) düzeyinde artış ile karakterizedir.<sup>51,52</sup> Benzer bulgular düşük riskli popülasyonda da bildirilmiştir. Agewall ve ark. plazma PAI-1 seviyelerinin sağlıklı bireylerde ÜAA düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>53</sup> Bunun yanında Stehouwer ve ark. vWF düzeylerinde artışın MA ortaya çıkmadan yaklaşık 3 yıl önce gözlendiğini ortaya koymuştur.<sup>54</sup> Benzer bulgular Verrotti ve ark. tarafından tip 1 DM’li çocuklarda yapılan prospektif çalışmada da bildirilmiştir.<sup>55</sup> Ayrıca bazal vWF seviyesinin tip 2 DM’li kohortta, takipte MA gelişimi ile güçlü ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır.<sup>56</sup> Sağlıklı olgularda yapılan 4 yıl süreli prospektif çalışmada, bazal vWF ve t-PA’nın artmış seviyeleri ÜAA’da artışın gelişmesi için prediktör olarak gösterilmiştir.<sup>57</sup> Eş zamanlı olarak bozulmuş endotel aracılı dilatasyon, artmış solubl adhezyon molekülleri zaten normoalbuminürik DM’li olgularda bulunmaktadır. Bu bulgu ED’nin MA gelişmeden önce ortaya çıktığını desteklemektedir.

MA, sistemik albümin geçirgenliğinde artış, bozulmuş sistemik vasküler endotelial dilatasyon ve endoteliumdan artmış proinflamatuvar ve protrombotik mediyatör salınımı ile ilişkilidir. Bu durum sadece DM’li ve hipertansif hastalar için değil, aynı zamanda sağlıklı olgular için de geçerlidir. Sonuçta bu bulgular, endotel disfonksiyonunun MA’dan önce geliştiğini düşündürmektedir.

### **2.3 MİKROALBÜMİNÜRİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK**

MA’nın aterosklerotik vasküler hastalığın erken bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Yaygın vasküler ED’nin renal ögesi olarak ortaya çıkan MA sadece koroner olaylar için değil, tüm vasküler sistem için olumsuz klinik olayların göstergesidir. MA ve kardiyovasküler risk artışı arasında, daha önce de bir kısmından bahsettiğimiz üzere yakın ilişkiyi izah edebilecek olası mekanizmalar söz konusudur.

#### **2.3.1 Mikroalbuminüri ve Kardiyovasküler Risk Artışı İlişkisi**

Günümüzde MA ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere bir takım hipotezler geliştirilmiştir. Bunların başında gerek MA, gerekse olumsuz kardiyovasküler olayların benzer risk faktörlerini paylaşması gelmektedir. Bunlar arasında; dislipidemi, DM, VKİ artışı, santral obesite, serum ürik asit artışı, hiperhomosisteinemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı, HT, nokturnal kan basıncı düşüşünün gözlenmemesi sayılabilir.<sup>58,59</sup>

Esaniyel HT'li hastalarda, ÜAA'nın daha yüksek düzeyleri artmış serum trigliserit, apolipoprotein B, LDL ve azalmış HDL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>60,61</sup> Bununla birlikte tüm çalışmalarda MA ile hiperlipidemi arasında pozitif yönlü ilişki gösterilememiştir.<sup>62</sup> Yapılan bir çalışmada, homozigot familyal hiperkolesterolemili hastalarda MA prevalansı yüksek saptanmamıştır.<sup>62</sup>

Yaşlı DM olmayan popülasyonda, hiperinsülinemi ve MA'nın birarada bulunması artmış KAH riskini göstermektedir.<sup>63</sup> Bu durum, hiperinsülinemi ve MA'nın birbirinin etkilerini potansiyalize etmelerinden kaynaklanabilir. Hiperinsülinemik MA kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olan insülin rezistansı için markır olarak kabul edilebilir.<sup>64</sup>

MA'nın esaniyel HT'li hastalarda genetik kökenli ilişkisini dikkate almak gerekir.<sup>65</sup> MA'lı hastalarda genetik olarak nefropati, ateroskleroz ve olumsuz kardiyak olaylar ile bağlantılı, artmış lipoprotein (a) düzeyleri ve kırmızı küre sodyum-lityum arası zıt yönlü transport sergilenmektedir.<sup>65</sup> Ayrıca HT olan MA'lı olgularda, renin anjiotensin sisteminde olumsuz genetik polimorfizmin daha yaygın olduğu bildirilmiştir.<sup>66</sup>

MA ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki bir diğer gösterge ise, MA'lı kişilerde protrombotik aktivitenin artmış olmasıdır. Bu durum endotel fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. vWF, fibrinojen, trombomodulin, PAI-1 düzeylerinde artış, DM olan ve olmayan MA'lı olgularda gösterilmiştir.<sup>67,49</sup> ÜAA'nın yüksek olmasında gözlenen artmış protrombotik aktivite, kan viskozitesinde ve periferik vasküler rezistansta artışa neden olabilir. Bu durumda diffüz aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, MA ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin altında yatan sebep vasküler ED gibi gözükmektedir.

MA ve kardiyovasküler risk arasındaki patofizyolojik ilişkide inflamatuvar sürecin rolü unutulmamalıdır. ÜAA'da ki artış sadece akut inflamatuvar reaksiyonla değil, aynı zamanda kronik düşük dereceli inflamasyonla da ilişkilidir.<sup>68</sup> Sonuçta bu durum, aterosklerotik hastalığın başlangıcından, ilerleyişine ve trombotik komplikasyonların ortaya çıkışına kadar tüm aşamalara aracılık ederek olumsuz kardiyovasküler olay ve aterosklerozla yakın bağlantı içerisindedir. ÜAA artmış, DM'si olan ve olmayan olgularda VCAM-1, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri yüksek saptanmıştır.<sup>69,70</sup> Özellikle akut MI ile hospitalize edilen hastalarda

ÜAA'daki artış daha belirgin bulunmuştur.<sup>71</sup> MI'ya eşlik eden akut inflamatuvar reaksiyonun sonucu olarak gözlenen vasküler geçirgenlikteki artışın ÜAA'da artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bu artışın hastane içi mortalite için güçlü bir gösterge olduğu, Kılıp sınıfı ya da ekokardiyografik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi olduğu saptanmıştır. HT hastalarında, böbrekteki inflamatuvar hasar sonucu olası MI durumunda glomerüllerden daha fazla albümin kaçağı gözlenmektedir.<sup>72</sup> Dolayısıyla ÜAA ölçümünün, kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlarını içeren inflamatuvar sürecin değerlendirilmesinde oldukça sensitif bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

### 2.3.2 Mikroalbüminüri ve Kardiyovasküler Hastalık

Koroner ED, belirgin aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkmadan önce erken vasküler değişiklik olarak gözlenmekte<sup>73</sup> ve koroner ateroskleroz gelişiminin erken süreci boyunca ED'de progresyon devam etmektedir. Giderek artan sayıda kanıt gerek DM olan gerekse DM olmayan kişilerde MA'nın kardiyovasküler hastalık için önemli bir tahmin göstergesi olduğuna işaret etmektedir. Albüminürinin erken dönemde tedavisi ÜAA'da azalma, renal ve kardiyak prognozda iyileşme ve diyabetik nefropati (DN) gelişim riskinde azalmayla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar ÜAA'daki artışın kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu kanıt DM, HT ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarla yapılan çalışmalardan gelmektedir.<sup>74,75</sup>

DM olmayan olgularda MA ve artmış kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki ilk olarak 1988 yılında bildirilmiştir.<sup>76</sup> Yapılan çok sayıda geniş katımlı prospektif çalışmada ÜAA'da artışın kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı ortaya konmuştur. Norveç'te yapılan bir çalışmada, üç idrar örneğinde ÜAKO değerinin  $\geq 6.7$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  olmasının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2.4 kat artırdığı bulunmuştur.<sup>77</sup> Üriner albümin konsantrasyonunda 2 kat artış geniş katımlı Hollanda kohortunda, kardiyovasküler ölümden 1.29 kat rölaf risk artışı ile bağlantılı bulunmuştur.<sup>78</sup> Yine, 2085 Danimarkalı olguda ÜAA'nın 0,65 mg/mmol'dan yüksek olmasının iskemik kalp hastalığı için rölaf riski 2,3 kat artırdığı gösterilmiştir.<sup>79</sup> Bu çalışmada MA, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk göstergesi olarak saptanmıştır. 12239 postmenapozal bayanın alındığı geniş

katımlı bir çalışmada, ÜAA en yüksek olan grupta normal olan grupla karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite 4 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>80</sup>

Framingham çalışmasında dipstick pozitif proteinürili bayanlarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için rölatif riskin arttığı gözlenmiştir. Fakat aynı sonuçlar dipstick pozitif proteinürili erkeklerde gözlenmemiştir.<sup>81</sup> Hillege ve ark. tarafından yapılan PREVEND çalışmasında, albüminürinin jeneralize vasküler hastalığın göstergesi olduğu; artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite için prediktör olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada, MA ve nonkardiyovasküler mortalite artışı arasında zayıfta olsa ilişki olduğunu ortaya konmuştur.<sup>78</sup>

Sağlıklı bireylerde MA gözlenmesinin, renal ve kardiyovasküler hastalık gibi end-organ hasarı gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde kıymetli ve klinik olarak anlamlı bir belirteç olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Prospektif Danimarka Monica çalışmasında MA'lı olgularda iskemik kalp hastalığı için artmış risk olduğu bildirilmiştir.<sup>82</sup> Verhave ve ark. başlangıçta MA'sı olan olgularla albüminürisi olmayan olguları karşılaştırdığında, 4 yıllık takipte renal fonksiyon bozukluğu gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>83</sup>

MA, EKG'de ST-T değişikliği ile ortaya çıkan sessiz miyokard iskemisinin göstergesidir. DM olmayan MA'lı populasyonda, EKG'de ST-T değişikliği gözlenen hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin aynı EKG bulguları olan normoalbüminürik hastalara göre artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>84</sup> MA ile mortalite arasındaki ilişki aterosklerotik progresyonun daha belirgin olduğu akut iskemik olayın ilk haftasında gözlenmiştir. ÜAA düzeyi infarkt büyüklüğü, aynı zamanda HT olan ve olmayan hastalarda hastane içi mortalite artışı ile ilişkilidir.<sup>85</sup> MA, akut MI'lı DM olmayan hastalarda morbidite ve mortalite için önemli bir göstergedir. MA'nın varlığı bu grup hastalarda hastane içi riskin belirlenmesinde kullanılabilir.<sup>86</sup> Akut MI'lı hastalarda taburcu sonrası ciddi klinik olaylarla MA arasında güçlü bir ilişki vardır. Berton ve ark., MI ile hospitalizasyonun ilk haftasında gözlenen MA'nın 1 yıllık mortaliteyi 3,6-4,9 kat daha fazla arttırdığını saptadılar.<sup>87</sup> Yapılan bir çalışmada, ÜAA'deki artış diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak MI'dan 1 hafta sonra bir yıllık mortalitenin göstergesi olarak tesbit edilmiştir.<sup>88</sup> Bazı karşılaştırmalı çalışmalarda, EKG ile ya da

ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi prevalansının MA olanlarda normoalbuminüriklere göre daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>89-90</sup> LIFE çalışmasında sistolik kan basıncı, yaş ve DM'den bağımsız olarak MA'lı hastalarda sol ventrikül kitle artışı ve disfonksiyonuna daha sık rastlanmıştır. Tip 2 DM'li hastalarda MA, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak sistolik ve diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu derecesi ve kalp hastalığı nedeni ile hospitalizasyonda artmış risk ile ilişkili bulunmuştur.<sup>91</sup>

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz: MA, koroner ateroskleroz ortaya çıkmadan önce vasküler ED'ye bağlı olarak ortaya çıkmakta; kardiyovasküler olaylar ve prognoz için güçlü bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bireylerde albuminüri, gelecek kardiyovasküler ve renal hastalığın erken bir habercisi olarak karşımıza çıkabilmektedir.

#### **2.4 KORONER ARTER LEZYON YAYGINLIĞI VE GENSİNİ SKORLAMA SİSTEMİ**

Koroner arter lezyon yaygınlığının belirlenmesi KAH'ı olan hastaların doğru bir biçimde sınıflandırılmasına olanak tanır. Aynı şekilde farklı tedaviler alan, benzer derecede KAH'ı olan hastaların karşılaştırılmasına olanak tanır.

Daha öncesinde Selzer, olumlu ve olumsuz prognoza sahip hasta subgruplarını kapsayan medikal ya da cerrahi olarak tedavi ayrımında kullanılacak tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı şeklinde sınıflandırma yapmıştır.<sup>92</sup> Bu sınıflandırmada kardiyak performans, koroner kollateral dolaşım, iskemik jeopardize miyokard dokusu ve öteki faktörler de dikkate alınmıştır. Daha sonrasında Gensini tarafından geliştirilen sınıflandırmada<sup>93</sup>, koroner lümen darlık derecesi ve darlığın lokalizasyonu dikkate alınmıştır. Bu skorlama sisteminde fonksiyonel koroner arter darlığı % 25, 50, 75, 90, 99 ve 100 olanlarda şiddet skoru sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olarak verilmiştir.

Bu skorlama sisteminde: LAD proksimal (X2.5), mid (X1.5), apikal (X1), diagonal 1 (X1) ve diagonal 2 (X0.5) segmentlerine; CX proksimal (X2.5), distal (X1), obtus marjin (OM X1) ve eğer sol dominant ise posterior descending arter (PDA X1), posterolateral arter (PL X0.5) segmentlerine; RCA ise proksimal (X1), mid (X1), distal (X1) ve PDA (X1) segmentlerine ayrılmıştır. Koroner arter darlığına karşılık gelen şiddet skoru, koroner arter darlığının bulunduğu segmente göre

parentez içindeki değer ile; LMCA darlığı için ise 5 ile çarpılıp elde edilen değerler toplanarak hastanın Gensini skoru hesaplanmış olur.

Bu skarlama sistemi koroner arter darlık ciddiyetinin daha doğru bir biçimde değerlendirilmesine olanak tanıdığından ve kolayca uygulanabildiğinden son derece kullanışlı bir sistemdir ve günümüzde de yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2005 - Haziran 2005 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğine göğüs ağrısı ya da eşdeğeri (nefes darlığı, çarpıntı, vs.) semptomlar ile başvuran, yapılan KAG sonrası en az bir epikardiyal koroner arterinde % 70 ve üzeri darlık saptanan toplam 159 hasta alındı. Eski MI öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, AKS kliniği ile başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan her hastanın 24 saat toplanan idrarında Synchron LX Clinical Systems cihazı ile immunoturbidimetrik yöntem kullanılarak idrar albümin düzeyleri (mg/mmol) ölçüldü. Albuminüri değerlendirmesi Ulusal Böbrek Cemiyetince tanımlanan sınıflamaya göre yapıldı. 24 saat toplanan idrarda albümin atılımı <30 mg normal, 30-300 mg MA,  $\geq$  300 mg makroalbuminüri olarak kabul edildi.

Hastalarda koroner arter lezyon yaygınlığı değerlendirmesi Gensini skorlama sistemi kullanılarak yapıldı. Bu skorlama sistemine göre: koroner arter darlığı % 25, % 50, % 75, % 90, % 99 ve % 100 olanlarda şiddet skoru sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olarak alındı. LAD proksimal (X2.5), mid (X1.5), apikal (X1), diagonal 1 (X1) ve diagonal 2 (X0.5) segmentlerine; CX proksimal (X2.5), distal (X1), obtus marjin (OM X1) ve eğer sol dominant ise posterior descending arter (PDA X1), posterolateral arter (PL X0.5) segmentlerine; RCA ise proksimal (X1), mid (X1), distal (X1) ve PDA (X1) segmentlerine ayrıldı. Koroner arter darlığına karşılık gelen şiddet skoru, koroner darlığın bulunduğu segmente göre parentez içindeki değer ile; LMCA darlığına karşılık gelen şiddet skoru ise 5 rakamı ile çarpılarak elde edilen değerler toplandı. Böylece her hastanın ayrı ayrı Gensini Skorlama sistemine göre koroner arter lezyon yaygınlığı hesaplandı.

Hastalarda HT tanısı, JNC 7 raporunda belirtilen sistolik kan basıncı  $\geq$  140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq$  90 mmHg değeri ya da antihipertansif ilaç kullanım öyküsüne göre konuldu. DM tanısı ise, ADA tarafından tanımlanan açlık kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve üzeri olması ya da hastanın insülin/oral antidiyabetik tedavi alıyor olmasına göre konuldu.

**Çalışma dışı bırakılma kriterleri :** Bilinen MA ya da makroalbuminürisi olan hastalar, yeni saptanmış makroalbuminürisi olan hastalar, AKS kliniği bulunan

hastalar, üriner yakınmaları olup spot idrarda hemoglobin, lökosit, glukoz ya da nitrit saptanan hastalar, bilinen böbrek hastalığı öyküsü ya da serum kreatinin değeri 2 mg/dl ve üzeri olan hastalar, klinik kalp yetersizliği (NYHA evre 3-4) bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**İstatistik:**Tüm analizler SPSS 9.0 programında yapıldı. Parametrik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi. Parametrik değişkenler bağımsız gruplarda t testi ile, kategorik değişkenler uygun ki kare testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonu göstermede Spearman's korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlam sınırı çift yönlü  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya alınan 159 hastadan 98'ini erkek ve 61'ini bayan hasta oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması  $64.5 \pm 9.8$  idi. Erkek hastalarda yaş ortalaması  $62.9 \pm 10.6$  ve bayan hastalarda  $66.9 \pm 7.8$  olarak saptandı ( $p=0.007$ ). Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

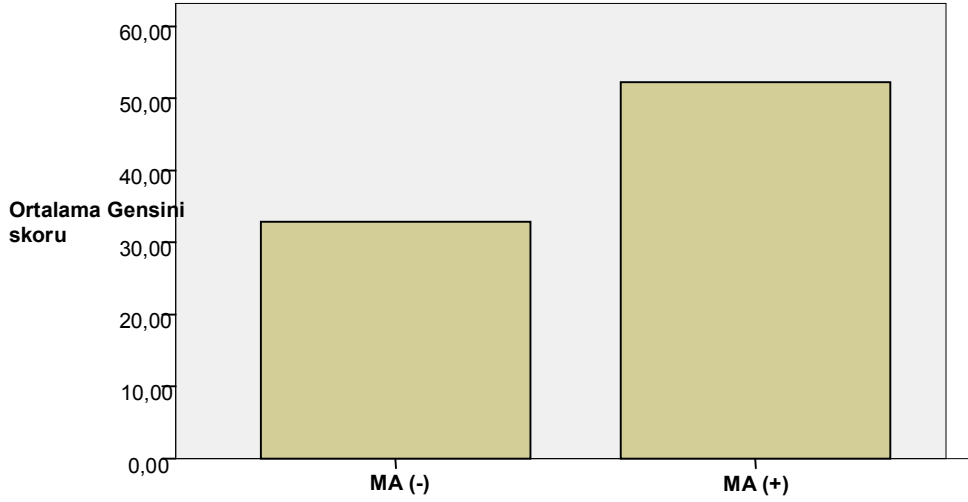
Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

|                                                                                                                                                                 |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Cinsiyet                                                                                                                                                        | 98 erkek, 61 bayan                           |
| Yaş ortalaması                                                                                                                                                  | erkek $62.9 \pm 10.6$ , bayan $66.9 \pm 7.8$ |
| ÜAA ortalaması (mg/dl)                                                                                                                                          | erkek $58 \pm 7.8$ , bayan $65 \pm 7.1$      |
| MA (+)                                                                                                                                                          | % 65.5 (104 hasta)                           |
| HT (+)                                                                                                                                                          | % 59.1 (94 hasta)                            |
| DM (+)                                                                                                                                                          | % 34.6 (55 hasta)                            |
| Eski MI (+)                                                                                                                                                     | % 34.4 (54 hasta)                            |
| Sigara (+)                                                                                                                                                      | % 67.9 (108 hasta)                           |
| Trigliserit (mg/dl)                                                                                                                                             | $159 \pm 111$                                |
| Total kolesterol (mg/dl)                                                                                                                                        | $168 \pm 49$                                 |
| LDL kolesterol (mg/dl)                                                                                                                                          | $104 \pm 40$                                 |
| HDL kolesterol (mg/dl)                                                                                                                                          | $32 \pm 8$                                   |
| MA (+): mikroalbuminüri olan hastalar, HT (+): hipertansiyon olan hastalar, DM (+): diyabetes mellitus olan hastalar, MI (+): miyokard infarktüsü olan hastalar |                                              |

Erkek hastalarda ÜAA değeri ortalama  $58 \pm 7.8$  mg/dl/gün ve bayanlarda  $65 \pm 7.1$  mg/dl/gün olarak bulundu. Erkek ve bayanlarda ÜAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Ayrıca çalışmamızda cinsiyet farkı, MA ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında farklılığa neden olan bir unsur olarak tespit edilmedi.

Hastaların % 34.5'inde normoalbuminüri [MA (-),  $n=55$ ] ve % 65.5'inde ise MA saptandı [MA (+),  $n=104$ ]. MA (+) olanlarda ortalama Gensini skoru  $52 \pm 38$ , MA (-) olanlarda  $32 \pm 30$  olarak bulundu ( $r=0.18$ ,  $p=0.002$ ). MA ile Gensini skoru arasında ;  $\hat{y}(\text{gensini}) = 36.48 + 0.15XMA$  denklemi söz konusudur. Buna göre MA derecesi 1 birim arttığında Gensini skoru 0.15 birim artmaktadır ( $f=13.36$ ,  $p < 0.05$ ).

Şekil 4.1 MA (-) ve MA (+) olan grupta ortalama Gensini skorları



Tablo 4.2 Çalışma sonuçları

|         | ÜAA değeri (mg/dl) |             |   |             | Sonuç         |
|---------|--------------------|-------------|---|-------------|---------------|
| HT      | +                  | 59.24±59.39 | - | 63.96±94.29 | t=0.36,p>0.05 |
| DM      | +                  | 72.88±60.64 | - | 55.57±81.21 | t=1.27,p>0.05 |
| Eski MI | +                  | 83.37±95.16 | - | 49.30±60.18 | t=2.57,p<0.05 |

Tablo 4.2’de çalışmamıza alınan hastalarda HT, DM ve eski MI olan (+) ve olmayan (-) hastalarda ÜAA değerleri verilmiştir. Görüldüğü üzere özellikle DM (+) ve DM (-) olan KAH grupları karşılaştırıldığında, ÜAA değeri DM (+) olan grupta daha yüksek olarak gözlenmiş olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmıyordu (t=1.27, p>0.05). Gerek HT (+), gerekse DM (+) grupta ÜAA derecesi ile Gensini skoru arasında anlamlı korelasyon saptayamadık (p>0.05). Eski MI (+) olan hasta grubunda ÜAA değeri, eski MI (-) olan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (t=2.57, p<0.05). Eski MI (+) olan hastalarda MA ile Gensini skoru arasında;  $\hat{y}(\text{gensini}) = 60.91 \pm 0.05 X_{MA}$  denklemi bulundu. Böylece eski MI (+) olanlarda, ÜAA daha yüksek olmasına rağmen MA ile Gensini skoru arasında ilişki yoktu ( $r=0.61$ , p=0.439).

Çalışmamızda aynı zamanda lipid parametreleri ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında ilişki olup olmadığını da değerlendirdik. Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerine göre MA ile Gensini skoru arasında bağlantı saptayamadık ( $p>0.05$ ). Ancak HDL kolesterol düzeyine göre değerlendirme yaptığımızda, MA ile Gensini skoru arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın negatif korelasyon tespit ettik ( $r=-0.145$ ,  $p=0.07$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, göğüs ağrısı ve/veya göğüs ağrısı eşdeğeri olarak kabul edilen yakınmalarla (nefes darlığı, çarpıntı gibi) başvuran, yapılan KAG sonrası anlamlı koroner arter darlığı (en az bir epikardiyal koroner arterde % 70 ve üzeri darlık) saptanan hastalarda MA derecesi ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptadık.

MA değerlendirmesini, MA tanısında altın standart olarak kabul edilen 24 saat toplanan idrarda ÜAA'ya bakarak gerçekleştirdik. Aynı zamanda ÜAA'nın doğru bir şekilde değerlendirilmesi için bilinen böbrek hastalığı olanları, serum kreatinin değeri >2.0 mg/dl olan hastaları, üriner yakınmaları olup spot idrarda lökosit, hemoglobin, glukoz ya da nitrit saptanan hastaları, evre 3-4 kalp yetersizliği semptomları olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

MA'nın yaygın vasküler ED'nin göstergesi olduğu bilinmektedir.<sup>94</sup> ED'nin ateroskleroz başlangıcı ve progresyonunda majör rol oynadığı artık kabul gören bir gerçektir. Koroner ED belirgin aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkmadan önce erken vasküler değişiklik olarak gözlenmekte<sup>13</sup>; koroner ateroskleroz gelişiminin erken süreci boyunca ED'de progresyon devam etmektedir.

Çalışmamızda MA (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında MA (+) olan hastalarda ortalama Gensini skoru anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, çalışmaya dahil edilen hastalarda ÜAA derecesinin 1 birim arttığında Gensini skorunun 0.15 birim arttığını tespit ettik..

Akut MI geçiren toplam 130 hastanın dahil edildiği ve DM'si olan hastaların alınmadığı bir çalışmada, MA'nın koroner arter lezyon ciddiyeti ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>95</sup> Bu çalışmada ileri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve trombolitik tedavi almayan MA'lı grupta Gensini skorunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 124 akut MI'lı hastanın alındığı ve DM'li hastaların dahil edilmediği başka bir çalışmada da, MA ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.<sup>96</sup> Yukarıda belirtilen iki çalışmanın aksine Buggy ve ark. tarafından yapılan küçük katılımlı bir çalışmada, DM olmayan ve anjiyografik olarak KAH tespit edilen hastalarda MA ve Gensini skoru ile değerlendirilen koroner arter lezyon yaygınlığı arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>97</sup>

Kan basıncı yüksekliği, DM, sigara kullanımı, dislipidemi, VKİ artışı, hiperhomosisteinemi, serum ürik asit yüksekliği gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ED'ye neden olduğu gösterilmiştir.<sup>58,59</sup> 55'ini tip 2 DM'li ve 50'sini DM olmayan hastaların oluşturduğu küçük çaplı bir çalışmada, DM (+) olan hastalarda koroner arter skoru ile hesaplanan koroner arter lezyon yaygınlığı ve ciddiyetinin kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>98</sup> Guo ve ark. nın yaptığı elektif olarak KAG'ları yapılan 920 hastanın alındığı çalışmada yaş, cinsiyet, HT, dislipidemi, sigara kullanımı, tip 2 DM, yüksek ürik asit düzeyini içine alan kardiyovasküler risk faktörleri ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda diğer parametrelerin aksine, düşük HDL kolesterol ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında ileri derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır.<sup>99</sup>

Çalışmamızda DM (+) olan grupta ÜAA değerini DM (-) olan gruba göre, HT (+) olan grupta ÜAA değerini HT (-) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulduk. Aynı zamanda DM (+) ve (-) olan hastalar arasında ve HT (+) ve (-) olan hastalar arasında, MA ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Eski MI öyküsü (+) olanlarda ÜAA değerini daha yüksek olarak bulmamıza rağmen, bu grupta koroner arter lezyon yaygınlığının artmadığını tespit ettik. Bunun yanında lipid parametreleri ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyi ile Gensini skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edemedik. Bunun yanında HDL kolesterol ile Gensini skoru arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın negatif korelasyon bulduk (p=0.07)

Kusa ve ark. kardiyovasküler risk faktörleri ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasındaki korelasyonu değerlendirdiklerinde; aterosklerotik koroner yaygınlıkla yaş, total kolesterol, fiziksel aktiviteyi pozitif yönde anlamlı derecede ilişkili, obezite ve trigliserit düzeylerini istatistiksel olarak sınırdan pozitif yönde ilişkili ve HDL kolesterolü negatif yönde anlamlı derecede ilişkili bulmuşlardır.<sup>100</sup> Kendi çalışmamızda, Kusa ve ark. tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi ayrıntılı olarak kardiyovasküler risk faktörlerini ele almadık. Örneğin kardiyovasküler risk faktörü olarak fiziksel aktivite, obezite, hiperhomosisteinemi, serum ürik asit yüksekliği gibi parametreleri değerlendirmedik. Bu durum, kardiyovasküler risk

faktörleri ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasındaki sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

MA ile KAH arasındaki ilişki bir takım mekanizmalarla izah edilebilir. Bu mekanizmaları; 1- Her ikisinin de HT, DM, dislipidemi, sigara kullanımı, VKİ artışı gibi ortak risk faktörlerini paylaşması, 2- MA'lı hastalarda artmış protrombotik aktivitenin ÜAA'yı artıran diffüz aterosklerotik lezyonlara neden olması, 3- Özellikle akut MI'lı hastalarda olmak üzere artmış inflamatuvar cevabın vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak ÜAA'da artışa neden olması olarak sıralayabiliriz..

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları sözkonusudur. Bunlardan ilki çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız MA ile ilişkili olabilecek VKİ, serum ürik asit, homosisteinemi, sigara kullanımı, egzersiz kapasitesi gibi parametreleri değerlendirmemiş olmamızdır. Üçüncü kısıtlılığımız üriner semptomu olmayan hastalarda rutin olarak asemptomatik bakteriüri değerlendirmesi yapmamış olmamızdır. Bir diğeri ise inflamatuvar markırlara bakmamış olmamızdır. Dolayısıyla, yukarıda belirtilen kısıtlılıklar ortadan kaldırılmış olsaydı; belki de HT (-) olan grupta ÜAA değeri HT (+) olan gruba göre daha düşük çıkacaktı ve aynı zamanda ileri yaş, DM, HT varlığı ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasındaki ilişkiyi daha doğru bir şekilde ortaya koyabilecektik.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamız MA derecesindeki artışın, Gensini skoru ile değerlendirilen koroner arter lezyon yaygınlığında artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuç; ED'nin koroner aterosklerozun ortaya çıkması yanında, ED'deki progresyonun koroner ateroskleroz progresyonu ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.
- 2- DM, HT, dislipidemi, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ED'ye neden olduğu bilinmektedir. DM (+), HT (+), dislipidemi (+) olan hastalarda ED'nin daha yaygın olması beklenirken; çalışmamızda bakılan parametrelerden sadece düşük HDL kolesterol ile koroner arter lezyon yaygınlığı arasında istatistiksel anlam sınırına yakın negatif korelasyon saptanmıştır.
- 3- Çalışmamızda: A- Hasta sayısında yetersizlik, B- ED'ye neden olduğu bilinen obesite, serum ürik asit yüksekliği, hiperhomosisteinemi gibi parametrelerin değerlendirilmemesi, C- MA'ya neden olabilen asemptomatik bakteriürinin değerlendirilmemiş olması, D- Endotel fonksiyonu ile ilişkili olabilecek inflamatuvar markırlara bakılmamış olması gibi kısıtlılıklar sözkonusudur.
- 4- Dolayısıyla yukarıda belirtilen kısıtlılıkların ortadan kaldırıldığı daha büyük katılımlı çalışmalarda, özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin koroner arter lezyon yaygınlığı üzerine olan etkileri daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). Vascular endothelium in hemeostasis. Edinburgh: Churcill Livingstone, 1986;pp:1-13.
- 2- Petty RG, Pearson JD. Endothelium-the axis of Vascular health and disease. J R Coll Physicians 1989;23:92-101.
- 3- Ekmekçi A: Koroner arter hastalığının tedavisinde damar endotel fonksiyonları. İstanbul 1995. p.7
- 4- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004;109:29-32.
- 5- Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular hemeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22(suppl 14):1-4.
- 6- Müler MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. Clin Chem Lab Med 2000;38(2):77-85.
- 7- Raitakari OT, Celer majer DS. Testing for endothelial dysfunction. Ann Med 2000;32:293-304.
- 8- Gauthier TW, Davenpeck KL, Lefer AM. Nitric oxide attenuates leukocyte-endothelial interaction via P-selectin in splanchnic ischemia-reperfusion. Am J Physiol 1994;267:G562-8.
- 9- Kuvi JT, Patel AR, Sliney KA. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001;38:1843.
- 10- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST. Long-term follow up of patients with coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000;101:948.
- 11- Scachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899.
- 12- Kaysen JA, Myers BD, Cowser DG, Rabkin R, Felts JM. Mechanisms an consequences of proteinuria. Lab Invest 1985; 54:479-98



- 13-**Noth R, Krolewski A, Kaysen G, Meyer T, Schambelan M. Diabetic Nephropathy:Hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med* 1989; 110:795–813.
- 14-**Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relavance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984;33:686-692.
- 15-**American Diabetes Association Diabetic nephropathy. *Diabetes care* 2003;26(suppl 1):S94-S98.
- 16-**Guidelines Committee: 2002 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
- 17-**Chobanian AV, Bakris G, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- 18-**Collins AC, Vincent J, Newall RG, Mitchell RG, Viberti GC: An aid to the early detection and management of diabetic nephropathy: assesment of a new point of care microalbuminuria system in the diabetic clinic. *Diabet Med* 2001;18:928-932.
- 19-**Nelson RG, Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Charles MA, Bennett PH: Assesment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991;151:1761-1765.
- 20-**Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabetic Med* 1991;8:706-711.
- 21-**Jones SL, Vibeti GC: Microalbuminuria: Concepts, definition and monitoring, in Mogenson CE: *Microalbuminuria: A marker for Organ Damage*, 3rd ed. Science Press 1997;pp 1-7.
- 22-**Gatling W, Knight C, Hill RD. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabetic Med* 1985;2:451-5.
- 23-**Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathol* 1984;3:101-3.

- 24-**Marre M, Claudel JP, Ciret P, Luis N, Suarez L, Passa P. Laser immununephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 1987;33:209-13.
- 25-**Silver A, Dawnay A, Landon J, Cattell WR. Immunoassays for low concentrations for albumin in urine. *Clin Chem* 1986;32:1303-6.
- 26-**Viberti GC, Mogensen CE, Keen H, Jacobsen FK, Jarret RG, Christensen CK. Urinary excretion of albumin in normal man: the affect of water loading. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42:147-51.
- 27-**Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal Vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertens* 1994;23(2):1018-21.
- 28-**Metcalf P, Baker J, Scragg R, Dryson E, Scott A, Wild C. Microalbuminuria in a middle-aged workforce. *Diabetes Care* 1993;16:1485-93.
- 29-**Gould MM, Ali MW, Goubet SA, Yadkin JS, Haines AP. Microalbuminuria: associations with height and sex in nondiabetic subjects. *Br Med J* 1993;306:240-2.
- 30-**Haffner SM, Gonzales C, Valdez RA, Mycaanen L, Hazuda HP, Mitchell BD, Monterossa A, Stern MP. Is microalbuminuria part of the prediabetic state ? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993;36:1002-6.
- 31-**Jiang X, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER, Bao W, Berenson GS. Microalbuminuria in young adults related to blood pressure in a biracial (black-white) population. *Am J Hypertens* 1994;7:794-800.
- 32-**Ritz E, Nowicki M, Fliser D, Horner D, Klin HP. Proteinuria and hypertension. *Kidney INT* 1994;46(suppl 47):S76-80.
- 33-**West JN, Gosling P, Dimmitt SB, Littler AW. Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. *Clin Sci* 1991;81:373-7.
- 34-**Mueller P, MacNeil M, Miller D. Interlobarotory comparision of the measurement of albumin in urine. *Clin Chem* 1991;37(2):191-5.
- 35-**Mogensen CE, Viberti GC, Pheim E. Multicentre evaluation of the Micral II test strip, an immunologic rapid test for detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1642-1646.

- 36-**Cowell CT, Rogers S, Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24 hour urinary albumin excretion in children with type I diabetes. *Diabetologia* 1986;29:97-99.
- 37-** Marshall SM, Alberti KGMM. Screening for early diabetic nephropathy. *Ann Clin Biochem* 1986;23:195-197.
- 38-**Osberg I, Chase HP, Garg SK. Effects of storage time and temperature on measurement of small concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 1990;36:1428-1430.
- 39-**Townsend JC. Specimen preparation for microalbuminuria assay. *Clin Chem* 1986;32:559.
- 40-**Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986;29:282-286.
- 41-**Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci* 1995;88:629-633.
- 42-**Pedrinelli R, Penno G, Dell’Omo G. Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:491-495.
- 43-**Zenere BM, Arcaro G, Saggiani F. Noninvasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995;18:975-982.
- 44-**Yu Y, Suo L, Yu H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Prac.* 2004;65:95-104
- 45-**Clausen P, Jensen JS, Jensen G. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-1874.
- 46-**Dogra G, Rich L, Stanton K. Endothelium dependent and independent vasodilation studies at normoglycaemia in type 1 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia* 2001;44:593-601.
- 47-**Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18.

- 48-**Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994;43:426-429.
- 49-**Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1114-1120.
- 50-**Ibrahim HA, El Meligi AA, Abdel-Hamid M. Relations between von Willebrand factor, markers of oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2004;10:CR85-CR89.
- 51-**Clausen P, Jacobsen P, Rossing K. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Diabet Med* 2000;17:644-649.
- 52-**Lim SC, Cabellero AE, Smakowski P. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1865-1870.
- 53-**Agewall S, Linstedt G, Fagerberg G. Independent relationship between microalbuminuria and plasminogen activator inhibitor-1 activity in clinically healthy 58-year-old men. *Atherosclerosis* 2001;157:197-202.
- 54-**Stehouwer CD, Fischer HD, van Kuijk AW. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44:561-564.
- 55-**Verrotti A, Greco R, Basciani F. von Willebrand factor and its propeptide in children with diabetes. Relation between endothelial dysfunction and microalbuminuria. *Pediatr Res* 2003;53:382-386.
- 56-**Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-323.
- 57-**Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4 year of prospective study. *Clin Sci* 1999;97:37-43.

- 58-**Pedrinelli R, Dell' Omo G, Di Bello V, Pontremolli R, Mariani M: Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:79-89.
- 59-**Rosa TT, Palatini P: clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertense* 2000; 18: 645-654.
- 60-**Pontremoli R, Sofia A, Ravera M. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC study. *Hypertension* 1997;30:1135-1143.
- 61-**Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R: Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999;56:S10-S13.
- 62-**Zouvanis M, Raal FJ, Joffe BI. Microalbuminuria is not associated with cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1995;113:289-292.
- 63-**Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorola K. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;91:831-837.
- 64-**Yudkin JS: Hyperinsulinemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996;28:433-438.
- 65-**Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: a marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
- 66-**Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F: Genetic polymorphism of the renin angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:561-569.
- 67-**Agewall S, Fagerberg B, Attvall S. Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men: Risk Factor Intervention Study Group. *J Intern Med.* 1995;237:195-203.
- 68-**Pannaciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Belacicco M, Giorgino R, De Pergola G,: Urinary albumin excretion is independently associated with C-reactive protein levels in overweight and obese nondiabetic premenopausal women. *J Int Med.* 2001;250:502-507.
- 69-**Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: C-reactive protein and soluble Vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary

- albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:593-598.
- 70-**Stehouwer CD, Gall Ma, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes . *Diabetes* 2002;51:1157-1165.
- 71-**Berton G, Citro T, Palmieri R, Petucco S, De Toni R, Palatini P: Albumin excretion rate increased during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997;96:3338-3345.
- 72-**Gosling P, Hughes EA, Reynolds JP, Fox JP: Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-513.
- 73-** Drexler H, Zeiher AM,. Progression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance. *Basic Res Cardiol* 1991;86:223-232.
- 74-** Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K. Predictors of mortality in insulin dependent Diabetes: 10 year observational follow up study. *BJM*.1966;313:779-784.
- 75-**Gerstein HC, Mann JF, Pogue J. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study: the HOPE Study Investigators. *Diabetes care*. 2000;23:B35-B39.
- 76-**Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of Vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;2:530-533
- 77-**Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Halan H, Ellekjaer H: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4,4-year follow-up study. *Am J Kidney Dis* 2003;42-466-473.
- 78-**Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.

- 79-**Borch- Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-1997.
- 80-**Roest M, Banga JD, Janssen VM, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:3057-3061.
- 81-**Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med.* 2000;109:1-8.
- 82-**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.
- 83-**Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl.* 2004;92:S18-S21.
- 84-**Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, Grobbee DE, Crijns HJ, van Gilst WH: Microalbuminuria is independently associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population: the PREVEND( Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) study. *Eur Heart j* 2000;19:1927-1927.
- 85-**Berton G, Cordiano R, Mbaso , de Toni R, Mormino P, Palatini P: Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998;16:525-530.
- 86-**Ioannis Lekatsas, Spyridon Koulouris, Konstantinos Triantafyllou, Georgia Chrisanthopoulou, Paraskevi Moutsatsou-Ladikou, Georgios Ioannidis, Nikolaus Thalassinou, Anastasios Kalofoutis, Lambros Antholopoulos. Prognostic significance of microalbuminuria in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005.
- 87-**Berton G, Cordiano R, Mbaso S. Microalbuminuria during acute myocardial infarction. A strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001;22:1466-75.

- 88**-Spoelstra-de man AM, Brouwer CB, Stehouwer CD, Smulders YM: Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:2097-2101.
- 89**-Pontremoli R, Nicollela C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, Bezante GP, Sette MD, Martinoli C, Sacchi G, Deferrari G: Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertense* 1998;11:430-438
- 90**-Pontremoli R, Ravera M, , Bezante GP, Viazzi F, Nicollela C, Berruti V, Leoncini D, Del Sette M, Brunelli C, Tomolillo C, Deferrari G: Left ventricular geometry and fuction in patients with essential hypertension and micralbumiuria *J Hypertens*. 1999;17:993-1000.
- 91**-Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, for the HOPE Study Investigators: Albuminuria ad risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001;286:421-426.
- 92**-Selzer A. On the limitation of therapeutic intervention trials in ischemic heart disease: a clinician's viewpoint. *Am J Cardiol* 1982;49:252-255.
- 93**-Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51(3):606.
- 94**-Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypotesis. *Diabetologia* 1989;32:219-226.
- 95**-Lekatsas I, Kranidis A, Ioannis G, Kaloufritis C, Tavernarakis A, Thalassinos N, Kalofuitis A, Anthopoulos L, Kaouloris S. Comparision of the extent and severity of coronry artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2004;94:334-337.
- 96**-Lekatsas J, Koulouris S, Karabinos I, Chrisanthopoulou G, Ioannis G, Kranidis A, Kappos K, Margaris N, Tavernarakis A, Thalassinos N, Exadaktylos N. Microalbuminuria is related to both the extent and severity of coronary atherosclerosis. Posters in 72 nd EAS Congress.



- 97-**Buggy D, Felly J, Murphy J, Sullivan CO, Walsh M. Microalbuminuria and coronary heart disease in nondiabetics. *Postgrad Med J* (1993) 69, 704-707.
- 98-**Uddin SN, Malik F, Bari MA, Siddiqui NI, Khan GK, Rahman S, Sadeguzzaman M. Anjiografik severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med J* 2005;14(1):32-7.
- 99-**Guo YH, Zhang WJ, Zhou YJ, Zhao D, Zhou MM, Zhang H. Study of the relationsheep between cardiovascular risk factors and severity of coronary artery disease in patients underwent coronary anjiography. *Zhonghua Xin Xue Guan Za Zhi* 2005;33(5):415-8.
- 100-**Kusa O, Mikulecky M, Riecanaky I, Ondrejka P. Coronary scores and risk indicators. 1990;36(12):1191-6.