



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

**YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİNDE ADİPONEKTİN VE VASPİN
DÜZEYLERİ**

**Dr. GÜLŞAH AKTÜRE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2013



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

**YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİNDE ADİPONEKTİN VE VASPİN
DÜZEYLERİ**

**Dr. GÜLŞAH AKTÜRE
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. ENVER SİNAN ALBAYRAK**

DÜZCE-2013

TEŐEKKÜRLER

Eğitimimde, bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği olan ve tez çalıőmamda yardım ve desteklerini esirgemeyen tez hocam ve danıőmanım *Doç. Dr. Enver Sinan Albayrak* a en içten teőekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimime baőladığım İstanbul Halkalı Mehmet Akif Ersoy Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Araőtırma Hastanesi'nde üzerimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Nevzat Uslu'ya, Doç. Dr. Aydın Yıldırım'a, Doç. Dr. Hüseyin Aksu'ya, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan ve tecrübelerini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Ertürk'e ve çalışma hayatımı kolaylaőtıran tüm asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Düzce Üniversitesi Araőtırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı ekibine sonradan katılmama rağmen bana yabancılık yaőatmayan ve yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma, her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Özhan' a, Doç. Dr. Yasin Türker' e teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőtığım asistan arkadaşlarıma, özverileri ile kardiyoloji kliniğinde iyi bir çalışma ortamı sağlayan tüm kardiyoloji hemőire ve personeline ve tezimde bana yardımcı olan labaratuvar çalıőanlarına ayrıca teőekkür ederim.

Beni yetiőtiren ve emeği geçen baőta annem ve babam olmak üzere, kardeőlerim ve tüm aileme ve en büyük destekçim eőim Dr. Sabri Aktüre' ye sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİNDE ADİPONEKTİN VE VASPIN DÜZEYLERİ

ÖZET:

Yavaş koroner akım fenomeni belirgin epikardiyal koroner stenoz yokluğunda distal damar opasifikasyonunun gecikmesi ile karakterize anjiyografik bir bulgudur. Patolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Altta yatan fizyopatolojik mekanizma olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vasomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmiştir.

Adipoz doku vücut ağırlığı homestazının yanında inflamasyon, koagulasyon, fibrinoliz, insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz üzerinde de etki gösteren çeşitli bioaktif mediatörlerin salındığı aktif endokrin ve parakrin bir organdır. Adiponektin ve vaspin gibi adipositokinlerin salınması, abdominal yağlanması olan kişilerde farklılık gösterir ve bu endokrin farklılık kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Ancak bu adipositokinlerin yavaş koroner akım fenomeininde ki yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Biz YKAF ile adiponektin ve vaspin serum düzeyi ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi katater laboratuvarında ardışık olarak koroner anjiyografi yapılan, yavaş koroner akım (n=40) ve normal koroner akım (n=38) olguları dahil edildi.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri YKAF olan hasta grubunda NKA hasta grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden adiponektin ve vaspinin dağılımlarına bakıldığında vaspin dağılımının normal olmadığı gözlemlendi. Bundan dolayı non-parametrik Mann Whitney U testi uygulandı. Buna göre YKAF nde vaspin değeri NKA hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.001). Bu moleküllerin, KAH'nın ve onun bir varyantı olarak düşünülen YKAF' in tarama ve tespitinde kullanılabilmesi için daha büyük gruplarda araştırılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Yavaş koroner akım, adiponektin, vaspin

ABSTRACT:

The coronary slow flow phenomenon (CSFP) is an angiographic clinical entity, characterized by delayed distal vessel opacification in the absence of significant epicardial coronary stenosis. The pathogenic mechanisms are incompletely understood. Microvascular dysfunction, endothelial and vasomotor dysfunction and occlusive disease is shown as underlying pathophysiological mechanism.

Adipose tissue is an active endocrine and paracrine organ that releases several bioactive mediators that influence not only body weight homeostasis but also inflammation, coagulation, fibrinolysis, insulin resistance, diabetes, and atherosclerosis. The secretion of several adipocytokines, such as adiponectin and vaspin, is altered in subjects with abdominal adiposity; these endocrine alterations could contribute to increased cardiovascular risk. However, the pathogenic mechanism of relationship between these adipocytokines and slow coronary flow is incompletely understood. We aimed to investigate the relationship between serum levels of adiponectin and vaspin and SCF.

In the study were included slow coronary flow (n = 40) and normal coronary flow (n = 38) subjects, who applied to angiograph in the catheterization laboratory of Duzce University.

In this study, adiponectin levels were lower in SCF group than NCF group, but there was no statistically significant difference between in these two groups. When we evaluated the parameters of the adiponectin and vaspin distribution, we found that there was not a normal distribution with a value of vaspin. Therefor non-parametric Mann-Whitney U test was performed .The value of vaspin was significantly higher in CSF patients than in NCF (p<0.001). These molecules should be investigated in larger groups to use of screening and detection of SCF and CAD.

KEYWORDS: Slow Coronary Flow(SCF), adiponectin, vaspin

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yavaş koroner akım fenomeni	2
2.2. Miyokardiyal kan akımı	2
2.2.1. Koroner kan akımı ve direncinin düzenlenmesi	4
2.2.2. Endotelyal ve metabolik kontrol	7
2.2.3. Miyojenik regülasyon	10
2.2.4. Otoregülasyon	11
2.2.5. Nörohumoral regülasyon	12
2.2.6. Nonkolinerjik, nonadrenerjik regülasyon	15
2.2.7. Metabolik, endotelyal ve miyojenik mekanizma arasındaki ilişki	16
2.3. Koroner hiperemi ve koroner akım rezervi	16
2.4. Koroner yavaş akım ve ilgili çalışmalar	18
2.4.1. Klinik	23
2.4.2. Tanı	23
2.4.3. Patoloji	27
2.4.3.1. Küçük damar hastalığı	27
2.4.3.2. Endotel disfonksiyonu	28
2.4.3.3. Subklinik ateroskleroz	28
2.4.3.4. İnflamasyon	29
2.4.3.5. Anatomik faktörler	29
2.4.4. Yavaş koroner akım ve kardiyak sendrom X	30
2.4.5. Sekonder koroner yavaş akım	31
2.4.6. Atak sıklığı	32
2.4.7. Aritmi ve YKAF	33
2.4.8. Tedavi	34
2.5. Yağ dokusu ve yağ hücresi	35
2.5.1. Adiponektin	37

2.5.1.1. Adiponektin klinik alışmaları	39
2.5.1.2. Aterosklerotik hastalıklarda adiponektin tedavisi ..	40
2.5.2. Vaspin	41
2.5.2.1. Vaspin ve KAH ile ilgili alışmalar	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışma popölayonu	44
3.2. Dışlama kriterleri	44
3.3. Koroner anjiografi ile inceleme	45
3.4. Klinik özellikler ve labaratuar ölçümleri	46
3.4.1. Adiponektin ölçümü	46
3.4.2. Vaspin ölçümü	46
3.5. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIşMA	53
6. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

- ADMA** : Asimetrik dimetilarginin
ADP: Adenozindifosfat
apM1: Adiponectin locus
ATP: Adenozintrifosfat
CFR: *Coronary flow reserve*
cAMP: Siklik adenzin monofosfat
cDNA: complementary deoksiribonükleik asit
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
DDAH: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
EGF: Endotelyal büyüme faktörü
EKG: Elektrokardiyografi
EKGF : Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
EKHF : Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
p42/44ERK : p42/44 Ekstrasellüler sinyal-regülatörlü kinaz
ET1 : Endotelin1
ETA: Endotelin A
FGF: Fibroblast growth faktör
FMD: Akım aracılı dilatasyon
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hs-CRP: High sensitive C-reaktive protein
IL-6: İnterlökin-6
IVUS : İntravasküler ultrasonografi
KAH : Koroner arter hastalığı
KAP: karasız anjina pectoris
KKA : Koroner kan akımı
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
L-NAME: N-nitro-L-arjinin-metilester
MAPK : *Mitojen aktivated protein kinaz*
MCP-1 : *Monocyte chemotactic protein-1*

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi
mRNA: Mitokondriyal ribonükleik asit
MI: Miyokard infarktüsü
Nampt : *Nicotinamide phosphoribosyltransferase*
NKA : Normal koroner akım
NF –B : Nükleer faktör- B
NO : Nitrik oksit
NPY: Nöropeptid Y
PDGF: Platelet-derived growth factor
PPAR: *Peroxisome proliferator-activated receptors*
TİA: Transient iskemik atak
TSH: Tiroid stimulan hormon
USAP: Unstabil anjina
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*
VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein
VIP: Vasoaktif intestinal peptid
VKI : Vücut kitle indexi
YKAF : Yavaş koroner akım fenomeni

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı; teşhis, tedavi ve önlenmesinde önemli gelişmeler olmasına rağmen halen önde gelen ölüm nedenidir. Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arteri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Bunun yanında yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı tespit edilmesine rağmen verilen opak maddenin daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu durum farklı kategoride değerlendirilerek 'Yavaş Koroner Akım' (YKA) ya da 'Yavaş Koroner Akım Fenomeni' (YKAF) olarak isimlendirilmiştir (1, 2). Altta yatan fizyopatolojik mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmiştir.

Yağ dokusunun lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Yağ dokusu tarafından genelde aterojenik etkili faktörler salgılanır. Vaspin ve adiponektin yağ dokusu tarafından salgılanan anti-aterojenik etkili olduğu iddia edilen adipokinlerdir.

Biz bu çalışmamızda vaspin ve adiponektinin patogenezinde endotel disfonksiyonun suçlandığı YKAF arasındaki ilişkiyi araştırdık. KAH' nın sıra dışı üyesi YKA fenomeninden anti-aterojenik bir madde ile korunulabileceği hipotezinden yola çıkarak planlamalarımızı yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.YAVAŞ AKIM FENOMENİ

Yavaş koroner akım fenomeni, tıkaçıcı epikardiyal koroner arter lezyonu olmadığı halde verilen opak maddenin distal vasküler yapılara geç ulaşması olarak tanımlanan anjiyografik bir bulgudur. Girişimsel kardiyologlar tarafından yaklaşık 40 yıldır bilinmesine rağmen, patolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Miyokardiyal iskemi, hayatı tehdit eden aritmiler, ani kardiyak ölüm ve reküren akut koroner sendrom gibi önemli klinik tablolarla kendini gösterebilir. Mekanizması tam olarak bilinmediğinden, göreceli olarak nadir görüldüğünden ve değişik tedavi seçeneklerini değerlendirme için yapılan randomize çalışmaların yürütülmesinde ki zorlular nedeniyle, mevcut klinik uygulamalar YKAF' nin etkisini hafife almaktadır.

İlk kez 1972 yılında Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği fark edilmiş, bu durum YKAF olarak isimlendirilmiştir. Bunun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (1).

Bu fenomeni daha iyi anlayabilmek için koroner kan akımının fizyolojisi ve hemodinamiğini anlamak gerekir.

2.2. MİYOKARDİYAL KAN AKIMI

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonun sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar, bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesi sağlanır. Sistemik metabolik gereksinimler hızlı ve büyük değişkenlikler gösterebilir, bu nedenle kardiyak fonksiyon ve koroner kan akımının hızlı adaptasyonu gerekir (2,3).

Kalp kası, enerji üretimi için neredeyse tamamına yakını substrat oksidasyonuna bağımlı aerobik bir organdır. Miyokard, özellikle de endokard vücuttaki en fazla oksijen gereksinimi olan dokudur(8-10 ml/o₂/dk/100gr, bu oran iskelet kasında 0,15 ml/o₂/dk/100gr'dır). Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar. Koroner kan akımı ve farklı bölgelerdeki akım mekaniklerinin bilinmesi bize miyokard iskemisinin klinik prezantasyonlarını anlama olanağı sağlar (2).

Koroner arterler boyunca olan akım karakteristik olarak sistolik ve diyastolik fazık komponentleri olan pulsatil tarzdadır. İnamural koroner damarların sistolik kompresyonu, daha yüksek itici güce karşın diyastolik akıma kıyasla ortalama sistolik arteryel akımın azalmış olmasına neden olur. Sistolik akım dalgası hızlı kardiyak döngü boyunca oluşan fazık miyokardiyal kompliansa denk düşen kısa retrograd cevaplara sahiptir. Diyastolik akım miyokardiyal kontraksiyondan sonraki gevşeme fazında olur ve aortik diyastolik basınçla paralel biçimde azalır (2,3).

İnamural koroner kan hacmi her kalp atışı sırasında değişir, miyokard kasılmasıyla oluşan hacim değişikliğine uyum sağlayan bir kapasitans döngüsü gibi davranır. Koroner venöz akım, koroner arteryel fazlı akımın dışındadır, baskın biçimde sistolde oluşur ve diyastol sırasında neredeyse hiç yoktur (2,4).

Arteryel ve venöz pulsatil akım karakteristikleri miyokardın intramiyokardiyal kompliansa göre çalışan bir pompa olduğunu göstermektedir. Rezervuar olarak pompa kapasitesi koroner vaskülatüre giren kan akımına arteryollerin direnci ile kontrol edilir, çıkış direnci ise intramural kardiyak venler ile ilişkilidir. İnamiyokardiyal kapiller basınç hem arteryel hemde venöz cevapları etkiler, fakat baskın olarak çıkış direnci ile

uyum içindedir. Koroner kan akımı sadece fazik değildir, aynı zamanda damarın tipi ve miyokarddaki yerleşimine göre değişir (2,4).

2.2.1. KORONER KAN AKIMI VE DİRENCİNİN DÜZENLENMESİ

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistemde oluşur. Bu da iletici, prearteriyoler ve arterioler ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan oluşur(2,3). Koroner arteriyel rezistans(R); epikardiyal koroner damar rezistansı(R1), prekapiller-arterioler damar rezistansı(R2) ve intramiyokardiyal kapiller sirkülasyon rezistansının(R3) toplamıdır.

Epikardiyal koroner arterler tipik olarak 0,3 ile 5 mm çapındadır ve kan akımına yeterli direnç oluşturmazlar. Sistol sırasındaki damar duvarının elastik enerjisi diyastol başında kan kinetik enerjisine çevrilir. Damar duvarının çoğu aortik basınçtaki değişikliklere cevap veren mükümler bir ortam oluşturduğundan ve akım temelli endotele bağımlı mediyatörler, dolaşan vazoaaktif maddeler ve nöronal uyarılar ile koroner tonusu düzenlediğinden damar duvarı hastalığı mevcudiyetinde iletim aktivitesi bozulur (2,4).

Prekapiller arteriyoller epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner kan akımının birincil kontrolcüleridir. Prekapiller arteriyoller (100- 500 µm) toplam koroner direncin yaklaşık %25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoler direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu düzenleyici fonksiyon ayrıca miyojenik otoregülasyon ve shear stres ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonca düzenlenir (2,4,5).

Distal prekapiller arteriyoler damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar (<100 µm çapta) koroner akım direncinin % 40 -50'sinden sorumludur. Distal arteriyoler tonus

nörojenik uyarı ve lokal vazoaaktif ürünler ile kontrol edilir. Bazı durumlarda, vazokonstriktör uyarı lokal olarak salınan miyokardiyal vazodilatör metabolitlerce karşılanamaz ve miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek kadar güçlü olabilir (2,7,8).

Kapillerler her milimetre karede 4000 civarında yoğun ağ olarak bulunur ve her miyositi bir kapiller ile komşu hale getirir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler tek biçimli olarak açık değildirler. Bu kapiller yoğunluk ventriküler hipertrofi varlığında azalır. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal iskemi veya diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini bozabilir, artmış oksijen ihtiyacı sırasında en yüksek mutlak koroner akım artışını sekteye uğratabilir. Artmış kapiller direnci ayrıca var olan miyokardiyal oksijen ihtiyacı için beklenen dinlenim kan akımının artışı ile de ilişkili olabilir ve azalmış koroner akım rezervi ile sonuçlanır (6,7,8).

En küçük arteriyollerde (<30 μm) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşur, orta boy arteriyollerde (30-60 μm) miyojenik kontrol ana noktadır. En geniş arteriyollerin miyojenik dilatasyonu dirençte ek bir düşüşe yol açar. Geniş arteriyoller (100-150 μm) akım aracılı genişleme yerleridir (2). Geniş arteriyollerde artmış akım shear stresi kuvvetlendirir ve akım aracılı dilatasyonu tetikleyerek bu ağın direncini daha da düşürür. Böylece koroner uzunlukları boyunca birbirleri ile iç içe geçmiş biçimde bir seri oluşturarak özelleşmiş düzenleyici elementler içeriyormuş gibi görünmektedir (2,3).

Koroner vasküler direnç, miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol), endotelial ve diğer humoral kontrol, otheregölasyon, miyojenik kontrol, ekstravasküler bası güçleri ve nöral kontrol gibi çeşitli iç içe geçmiş kontrol mekanizmalarınca düzenlenir. Bu kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında bozulabilir, bu şekilde miyokardiyal iskeminin oluşumuna katkıda bulunabilir (3).

Normal bir kalpte, miyokard oksijen ihtiyacındaki artış koroner arter kan akımında ve buna bağı oksijen alınımında artışa neden olur. Bunun aksine, obstrüktif koroner arter hastalığı varlığında, miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki artış koroner arter kan akımı artışı ile uyumlu değildir. Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki bu dengesizlik akut miyokard iskemisine neden olur (9). Bu nedenle, miyokardiyal oksijen gereksinimini ve koroner kan akımını etkileyen fizyolojik faktörlerinin klinisyenler tarafından açıkça bilinmesi, obstrüktif koroner arter hastalığının tedavisini kolaylaştırmaktadır.

Miyokard oksijen talebini belirleyen temel unsurlar miyokardiyal duvar gerilimi, miyokard kontraktilitesi ve kalp hızıdır (10). Miyokardiyal duvar gerilimi sol ventrikül sistolik basıncı ve ventriküler yarıçapı ile hesaplanır ve ventriküler duvar kalınlığı ile ters orantılıdır.

Normal bir kalpte miyokardiyal duvar gerilimi, kontraktilite, ya da kalp hızında artış, miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışa yol açar ve buna bağı olarak koroner kan akımında ve oksijen sunumunda artış görülür (11). Miyokardiyal oksijen gereksinimindeki artışa bağı gelişen koroner kan akımında ki artış, koroner arter çapındaki ve buna bağı olarak vasküler dirençte ki değişikliklerle kontrol edilir. Major epikardiyal koroner arterler ve ana dalları iletken damarlar olarak görev alırlar ve koroner arter hastalığı yokluğunda total koroner vasküler resistansa %5 katkıda bulunurlar (12). İntramiyokardiyal koroner arterioller ise koroner vasküler dirençten asıl sorumlu olan damarlardır. <300 µm çapındaki koroner arterioller %95, <100µm çapındaki arterioller %50 oranında koroner vasküler resistansa katkıda bulunurlar (13).

Koroner vasküler direnç değişimleri endotel, metabolik, miyojenik ve nörohumoral mekanizmalar tarafından kontrol edilir.

2.2.2. Endotelial ve metabolik kontrol

Miyokardiyal oksijen gereksinimindeki artış endotelden vazoaaktif maddelerin salınmasına neden olarak koroner dilatasyon bunun sonucunda da koroner kan akımında artışı sağlar. Nitrik oksit (NO) ve adenosin koroner kan akımını düzenlenmesinde görev alan en önemli vazoaaktif maddelerden ikisidir.

Nitrik oksit:

Nitrik oksit endotel tarafından üretilen en önemli vasodilatör kimyasaldır. Koroner dinlenme koşulları altında bile sürekli olarak endotelden salınır ve koroner arterlerin açıklığına katkıda bulunur (14). Buna ek olarak, NO egzersize bağlı miyokardiyal oksijen gereksinimi arttığı durumlarda da koroner dilatasyonu sağlayan önemli bir kimyasaldır (15,16).

Nitrik oksit, endotelde NO-sentetaz ile L-arjininden üretilir (17). NO sentezinin inhibisyonu koroner damarlarda konstriksiyona neden olur ve miyokardiyal oksijen gereksinimine bağlı artması gereken koroner kan akımında azalma görülür (16). Nitrik oksit düz kas hücrelerinde cGMP artışı ile koroner dilatasyona neden olur (17). Siklik guanozin monofosfat aktin üzerindeki troponin-tropomiyosinin kalsiyuma olan affinitesini azaltır ve sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyumun geri alınımını arttırır (17). Böylece vasküler dilatasyon gerçekleşmiş olur. NO'e en duyarlı koroner damarlar 80-300 µm çapında olan büyük epikardiyal koroner arterlerdir (18-21).

Endotelden NO salınımının temel belirleyicisi pulsatil stres ya da "radyal gerilme"dir. Bu endotelde akan kanın oluşturduğu güçtür (14,15,17,22-24). Pulsatil arteriyel kan akımı sürekli bir endotelial stres oluşturarak, damar çapında ritmik değişimlere ve arteriyel damar duvarında deformasyona neden olur (25). Pulsatil stres fosfalipaz c yolunu aktive ederek endotelde geçici intraselüler kalsiyum artışına neden olur; buna bağlı olarak akım bağımlı koroner dilatasyon gelişir (26). Artan endotel hücre içi kalsiyum NO sentetazı aktive ederek NO sentezini ve böylece koroner

dilatasyonu sağlar. NO sentezinin inhibisyonu veya vasküler endotelde hasar olması akım bağımlı endotel dilatasyonunu anlamlı derecede azaltır (18,19,27,28). Bunun aksine; prostaglandin inhibisyonu, ve ya alfa ve ya beta-adrenarjik reseptörlerin aktivasyonu, koroner arterlerdeki akım bağımlı dilatasyona etkide bulunmaz (19,29).

Kalbin mekanik aktivitesi de koroner entotelden NO salınımını stimüle eder. Bunun nedeni, miyokardiyal kontraksiyona bağlı gelişen intramiyokardiyal damarlardaki ritmik kompresyonun endotelde pulsatil bir stres oluşturarak sürekli bir NO salınımına yol açmasıdır. Bu da koroner vasküler resistansın devamlılığına katkıda bulunur (30).

Asetilkolin, bradikinin, adenosin trifosfat, prostasiklin, serotonin, p maddesi, histamin ve adenosin difosfat da NO salınımını stimüle eder (17,23,31). Endotel sağlam olduğunda, NO salınımının primer mediatörü asetilkolindir. Endotel koroner arter hastalığına bağlı hasarlandığında asetilkolin damar kaslarında kontraksiyona neden olur (32-37).

NO' in aynı zamanda sempatik stimülasyonuna bağlı gelişen koroner mikrosirkülasyon üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Bu bağlamda; NO koroner arterlerdeki alfa1 ve alfa2- adrenerjik reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkan ve vasokonstriktör etki gösteren norepinefrinin etkilerini azaltır (38,39). Norepinefrinin pulsatil streste yarattığı artış aynı zamanda NO salınımına neden olarak alfa-adrenerjik vasokontraksiyonda denge sağlamış olur. Buna ek olarak, norepinefrin endoteldeki alfa2- adrenerjik reseptörleri stimüle ederek, NO salınımına neden olur, böylece alfa-adrenerjik vasokontraksiyonda azalmaya neden olur (40).

Entotelten salınan diğer vasoaktif maddeler: hiperpolarizan faktör, prostasiklin ve entotelin:

Entolden aynı zamanda endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör(EKHF) salınır (41). Nitrik oksitten farklı olarak, EKHF düz kas hücrelerinde potasyum kanallarını açarak damar düz kaslarında relaksasyona neden olur. Bu da potasyum iyonlarının hücre dışı alana

geçerek, vasküler kas hücrelerindeki elektronegativitenin artışına neden olur (41). Hücre elektronegativitesinin artışı veya diğer bir deyişle hiperpolarizyon, elektriksel uyarılma eşiğini arttırır. Hiperpolarizasyon aynı zamanda voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını deaktive ederek, kas hücrelerine kalsiyum girişini azaltır ve buna bağlı olarak damar düz kaslarında relaksasyon gelişir(41).

Araşidoinik asitten türeyen prostaglandin aynı zamanda trombin, bradikinin, histamin, ATD, ADP ve trombaksan A2 stimülasyonu sonucu koroner arter endotelinden de salınabilir (42). cGMP de artışa bağlı vasorelaksasyon sağlayan NO in aksine, prostaglandin intraselüler cAMP'yi arttırarak damar düz kaslarında relaksasyon sağlar (43). cAMP damar düz kaslarında bulunan sarkoplasmik retikulumların kalsiyum alınımını kolaylaştırır, aynı zamanda hücre dışı alana kalsiyum geçişini sağlayarak damar düz kaslarında relaksasyona neden olur (44,45).

Koroner endotelyum aynı zamanda vasokonstriktör ajanlar da salgılar. En çok bilinen endotelin-1'dir. Vasküler tonusun düzenlenmesinden sorumludur (47). Endotelin-1 salınımı trombin, anjiotensin-II, epinefrin, vasopressin ve interlökin-1 gibi sitokinlerin stimülasyonu sonucu gelişir (47). Endotelin-1 intramiyokardiyal ve epikardiyal arterlerde vasokonstriksiyon sağlar (47). Endotelin vasokonstriktör etkisini vasküler kaslardaki endotelin A (ETA) reseptörünü aktive ederek gösterir (47,48). Endotelin fosfolipaz C'yi aktive ederek düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyum seviyesini arttırarak koroner arterlerde konstriksiyona neden olur (47).

Diğer önemli bir vasoaktif mediatör koroner kan akımını düzenleyen adenozindir. Adenozin, koroner arter hastalığı gibi miyokardiyal oksijen gereksinimi ve sunumu arasında dengesizlik olduğu durumlarda koroner kan akımını düzenlemede önemli rol oynar.

Adenozin:

Miyokardiyal oksijen gereksinimi oksijen sunumundan fazla olduğu durumlarda miyokardial hücrelerden ATP yıkılmasıyla adenozin üretilir ve

intersisyal alana salınır. Bu da koroner arterlerde vasodilatasyona neden olur (49). Miyokardiyal hücreler intersisyal alandaki adenosinin çoğunu hücre içine alırken, inozin ve hipoksantin gibi mediatörler dolaşıma geçer (49). Adenosin miyokardiyal iskemi sırasında koroner damar genişlemesine neden olan en önemli metabolittir (50-51). Adenosin özellikle vasküler direncin >%50'sinden sorumlu olan ve çapı <100µm olan koroner arteriyoller üzerinde etki gösterir (20,52).

Adenosin vasküler kaslardaki adenosin A₂ reseptörleri üzerinden etki ederek koroner arter dilatasyonu sağlar (53). Bu reseptörlerin stimülasyonu adenilat siklazı aktive ederek cAMP oluşmasını sağlar (54). cAMP de ki artış intraselüler kalsiyumu ve vasküler miyosin hafif kinazın kalsiyuma affinitesini azaltarak vasküler kaslarda relaksasyona neden olur (44,45).

Koroner kan akımının metabolik mediatörlerinden ikisi miyokardiyal oksijen ve karbon dioksit seviyesidir (55). Hipoksi ve hiperkapni miyokard metabolizmasında artış sırasında ortaya çıkan koroner vasküler dirençte azalmada sinerjistik etki gösterirler (55). CO₂ 'de ki artış ve Ph' da ki azalma miyokardiyal kan akımını düzenleyen lokal metabolik regülatörler arasındadır.

2.2.3. Miyojenik regülasyon

Miyojenik mekanizma koroner perfüzyon basıncında artış olduğunda vasküler düz kaslarda konstriksiyon ve koroner perfüzyon basınç azaldığında vasküler kaslarda dilatasyon sağlayarak koroner kan akımını düzenler (56-57). Miyojenik mekanizma, perfüzyon basıncında önemli değişiklikler olduğu durumlarda koroner akımının nispeten sabit tutulmasını sağlar.

Miyojenik mekanizma endotelial maddeler, nöral etkiler ve vasoaktif kimyasallardan etkilenmeyen intrinsik bir özelliktir (18). Miyojenik regülasyon koroner mikrovasküler direncin %50'sinden sorumlu olan 50-80 µm çapındaki koroner arteriyollerde etkilidir (18-58). Miyojenik konstriksiyon veya dilatasyon subendokardiyal arteriyollere göre subepikardiyal arteriyollerde daha geniş bir perfüzyon basıncı aralığında gelişir (59). Subendokardiyumda, daha yüksek duvar gerilimi olduğundan koroner arterlerde daha fazla

dilatasyon gelişir ve buna bağlı daha fazla miyokardiyal oksijen gereksinimi doğar.

Miyojenik kontraksiyon vasküler düz kas hücrelerinde gerilim-bağımlı depolarizasyona bağlı oluşur. Buna bağlı olarak nonselektif katyon kanalları aktive olarak Na, K ve Ca iyonlarının girişine neden olur (60.). Düz kas membran depolarizasyonu voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ederek intraselüler kalsiyum artışına katkıda bulunur (19). Vasküler düz kaslardaki kontraksiyon sırasında oluşan gerilim fosfalipaz c' yi aktive ederek intraselüler kalsiyumda artışa neden olur (19-61). İntraselüler kalsiyum aktivasyonu aktin-miyosin etkileşimini sağlayarak vasküler düz kasta kontraksiyona neden olur.

Miyojenik vasodilatasyon ATP-duyarlı potasyum kanallarından K çıkışı ile gerçekleşir. ATP'de azalma kanalların açılmasını sağlar ve böylece potasyum dışarı atılır. Potasyum çıkışı vasküler kas hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olarak, hücrel depolarizasyon eşliğinde artış ve hücrel eksitabilite de azalma sağlar (62-63).

Koroner kan akımının miyojenik düzenlenmesi, koroner sirkülasyonun otonöregülasyonuna bağlı oluşan miyojenik kontraksiyon ve dilatasyon olduğunda önemlidir

2.2.4.Otonöregülasyon

Otonöregülasyon geniş koroner perfüzyon basıncı aralığında sabit bir miyokard kan akımı sağlamaya yarayan kalbin intrinsik bir özelliğidir. Koroner akım düzenlemesinde görev alan en önemli mekanizmalarından biridir (63). Koroner perfüzyon basıncında ki ani değişiklikler, koroner kan akımında da benzer ani etkiler yaratır (11). Ancak, koroner kan akımındaki bu değişim geçicidir, çünkü otonöregülasyon devreye girerek kan akımını bir önceki kararlı durum seviyesine döndürür.

Normal bireylerde, otoregülasyon koroner perfüzyonu, 45 ile 150 mmHg lık aort basıncı gibi geniş bir yelpazede göreceli olarak sabit bir seviyede tutar (65-67). Koroner perfüzyon 150 mmHg'nın üstüne çıkarsa veya 45 mmHg'nın altına düşerse, koroner kan akımı gerçek perfüzyon basıncına doğrudan bağımlı hale gelir. Otoregülasyon özellikle 100-150 µm çapındaki koroner arteriyollerde etkilidir (68,69). Otoregülasyon sırasında oluşan koroner vasküler resistans da ki değişimler endotelial, metabolik ve miyojenik mekanizmalar tarafından kontrol edilir (70).

Koroner kan akımının otoregülasyonunda NO görev alır (65,71). N-nitro-L-arjinin-metilsetre(L-NAME) tarafından NO sentezinin inhibe edilmesi durumunda otoregülasyonun dinlenim halinde ki alt sınırı olan 45 mmhg yaklaşık 61 mmhg'a çekilir (65). NO sentezinde sorun olduğunda, perfüzyon basıncı 60 mmhg'nın altına düşerse miyokardiyal iskemi gelişir. Bunun aksine, NO varlığında, perfüzyon basıncı 45 mmhg altına düşmediği sürece miyokardiyal iskemi görülmez. Nitrik oksit inhibisyonu miyokardın iskemiye olan duyarlılığını artırır (65).

2.2.5. Nörohumoral regülasyon

Nörohumoral regülasyon sadece mikrosirkülasyon da değil aynı zamanda büyük koroner arterlerde de görülür (72). Ancak, nörohumoral faktörlerin endotelial, metabolik ve miyojenik regülasyon üzerinde de etkisi bulunmaktadır.

Büyük epikardiyal ve intramiyokardiyal koroner arterler postganglionik sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından uyarılmaktadır (73). Bu nedenle, bu sinir liflerinden salınan asetilkolin ve norepinefrin koroner adrenerjik ve muskarinik reseptörlerle etkileşerek koroner vasküler resistansı kontrol eder (73,74). Buna ek olarak, bunlar dışında dolaşımda ki diğer vasoaktif maddelerde koroner vasküler resistansı etkilemektedirler (tablo.1).

TABLO.1: Koroner kan akımının humoral regülasyonu

Vasoaktif ajanlar	Kaynağı	Vasküler düz kasına direk etkisi	Mekanizma
Norepinefrin	Adrenerjik sinir lifleri	Koroner konstriksiyon Koroner dilatasyon	Alfa-adrenerjik aktivasyon Beta-adrenerjik aktivasyon
Epinefrin	Adrenal bez ve sempatik sinir lifleri	Koroner konstriksiyon Koroner dilatasyon	Alfa-adrenerjik aktivasyon Beta-adrenerjik aktivasyon
Dopamin	Adrenerjik sinir lifleri	Koroner dilatasyon	Dopaminerjik reseptör
Anjiotensin	Sempatik sirkülasyon	Koroner konstriksiyon	AT ₁ reseptör
Adenosin	ATP yıkılması	Koroner dilatasyon	A ₂ reseptör
Histamin	Mast hücreleri ve basofiller	Koroner konstriksiyon Koroner dilatasyon	H ₁ reseptör H ₂ reseptör
Prostasiklin	Vasküler endoteli	Koroner dilatasyon	Prostasiklin reseptörü
Tromboksan A₂	Vasküler endoteli ve trombositler	Koroner konstriksiyon	Tromboksan A ₂ reseptörü
Bradikinin	Vasküler endoteli	Koroner dilatasyon	Bradikinin ₂ reseptörü
Serotonin	Trombositler	Koroner konstriksiyon	S ₁ reseptörü

Alfa-adrenerjik cevaplar: Humoral ve nöronal alfa-adrenerjik reseptör aktivasyonu koroner arter konstriksiyonuna neden olarak total koroner vasküler rezistansın artışına katkı sağlarlar (73,76). Sempatik sinir sistem aktivasyonu ile oluşan koroner arter konstriksiyonu, alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşur (74,77). Alfa-adrenerjik aktivasyonla gelişen koroner vasküler rezistansın %10'undan fazlası epikardiyal koroner arterlere bağlı oluşur (78). Sempatik aktivasyona bağlı

olan koroner konstriksiyonunda en fazla paya sahip olan yer ise koroner mikrosirkülasyondur (79).

Koroner vasküler yatakta ki alfa-adrenerjik reseptör dağılımı düzenli değildir. Alfa-1 adrenerjik reseptörler 100 µm çapından büyük koroner arterlerde fazla bulunurken, alfa2-adrenerjik reseptörler 100µm'den küçük olan damarlarda yaygın olarak bulunur (79-80). Alfa-2 adrenerjik reseptör aktivasyonu koroner arter çapında %24 azalmaya neden olurken, alfa1 reseptör aktivasyonu %11 azalma sağlar (79-80). Koroner arteriyollerde alfa2-adrenerjik reseptör sayısı daha fazla olduğundan, bu damarlarda alfa 2 reseptörlere bağlı vasokonstriksiyon daha fazla görülür (80).

Betaadrenerjik cevaplar: Beta 1 adrenerjik reseptörler genel olarak büyük epikardiyal koroner arterlerde bulunurken, beta 2 reseptörler daha küçük koroner arterlerde ve arteriyollerde bulunur (81,82). Bu reseptörlerin stimülasyonu koroner arterlerde vasodilatasyona neden olur (33,83). Ancak, beta 1 reseptörlerin uyarılmasıyla miyokardiyal metabolizmada artış görülür. Buna bağlı olarak kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilite de artış olması, beta-reseptöre bağlı koroner arter dilatasyonunu maskeler (33).

Kolinerjik cevap: Endotel sağlam olduğunda, asetilkolin koroner arterdeki muskarinik reseptörleri aktive ederek güçlü bir vasodilatasyon sağlar (34-36). Ancak, endotel hasarlandığında, asetilkolin koroner arterlerde vasokonstriksiyona neden olur (37). Koroner damarlarda M1, M2, M3 olmak üzere 3 tip muskarinik reseptör bulunur (36,84,85). M1 ve M2 reseptörler vasküler endotelyumda bulunurken, M3 reseptör endotelin yanı sıra vasküler düz kasta da bulunur(27,37).

Asetilkolin-bağımlı koroner arter kan akımında ki artış, koroner endotelyumdan NO salınımına ve M1, M2 ve M3 reseptörlerinin aktive olarak cGMP 'de artışa neden olmasına bağlı gelişir (36,37,84,85). Asetilkolin-bağımlı koroner vasokonstriksiyon vasküler kastaki M3 reseptörün direk stimülasyonuna bağlıdır (37,85,86). M3 reseptörler aktive olduğunda kas hücresi içine kalsiyum girişi olur, aynı zamanda muskarinik reseptör-bağımlı

fosfolipaz C aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum mobilizasyonu olur. Buna bağlı olarak koroner vasokonstriksiyon gelişir (87).

2.2.6. Nonkolinerjik, nonadrenerjik regülasyon

Sinir lifleri norepinefrin ve asetilkolinin yanı sıra , nöropeptid-Y(NPY) ve vasoaktif intestinal peptid(VIP) gibi nonkolinerjik ve nonadrenerjik maddeler de içerirler. Nöropeptid Y norepinefrinle beraber sempatik sinir liflerinde bulunurken, VIP asetilkolinle beraber parasempatik sinir liflerinde bulunur (88-90). Nöropeptid Y ve VIP içeren sinir lifleri ve reseptörleri koroner arterlerde bol miktarda bulunmaktadır (88-93). Her iki madde de koroner kan akımının düzenlenmesinde önemli rol oynar (90,91,94,93).

Nöropeptid Y kardiyak sempatik sinirlerden endojen olarak salınır veya eksojen olarak uygulanır. Konsantrasyon bağımlı konstriksiyona neden olur ve koroner vasküler resistansda %39'a kadar artış sağlayabilir (90,92,93). Nöropeptid Y'nin vasokonstriktör etkisi koroner arterlerdeki NPY reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı gelişir (84,93,96).

VIP kalbi inerve eden postganglionik parasempatik sinir liflerinde asetilkolin ile birlikte bulunur (88). VIP içeren sinir lifleri ve VIP reseptörleri başlıca epikardiyal arterlerde bulunur. Koroner arteriyollerde daha az bulunurlar (88,91,97). VIP koroner arterlerde doz bağımlı relaksasyona neden olur. Koroner perfüzyon basıncında %17'ye kadar azalma, epikardiyal koroner arter kesit alanında %27'ye kadar artış, koroner arter kan akımında %62'ye kadar artış ve koroner arter vasküler resistansda %46'ya kadar azalma sağlayabilir (94,95,98,99). VIP 'nin koroner arter dilatasyonu üzerinde aortik kan basıncı, kalp hızı ve miyokardiyal kontraktiliteden bağımsız olarak direk etkisi bulunmaktadır (94,95).

2.2.7. Metabolik, endotelial ve miyogenik mekanizma arasındaki ilişki

Koroner vasküler resistansda en önemli yere sahip olan mikrosirkülasyonda, miyokardiyal oksijen gereksinimi arttığı durumlarda metabolik, endotelial(akım bağımlı) ve miyogenik mekanizmalar beraber çalışarak koroner kan akımını arttırırlar (18-20,58). Metabolik ihtiyaçta artış olduğunda kalp adenosin gibi vasoaktif maddeler salgılayarak tercihen 25-45 µm çapındaki arteriyollerde dilatasyona neden olur (20). Arteriyollerde ki bu dilatasyon vasküler resistansda azalmaya ve metabolik, daha az oranda da miyogenik mekanizmalara bağılı olarak 50-80 µm çapında ki arteriyollerde kan akımında artışa neden olur. Küçük arteriyollerdeki kan akımı artışı endotel bağımlı akım aracılı yanıtlara bağılı olarak büyük arteriyollerde(80-150 µm çapında) ve küçük arterlerde(140-300 µm çapında) dilatasyona neden olur (18-20,58).

Doku perfüzyonu ve miyokardiyal oksijen alımı dengeye geldiğinde, vasodilatör mediatörler azalır ve 25-45 µm çapındaki arteriyollerdeki dilatasyon azalır. Arteriolar konstriksiyon ve perfüzyon basıncında artış olduğunda, orta boy çapa sahip arteriyollerde (50-80 µm) konstriksiyon gelişir. Arteriolar resistansda artış ve akımda azalma sonucunda, endotelial akım aracılı dilatasyonda azalma olur ve koroner akım normal döner (18-20,58). Miyokardiyal oksijen gereksiniminin arttığı durumlarda değişik mekanizmalar arasındaki bu iletişim kan akımını regüle ederek yeterli miyokardiyal pefüzyonunun sağlanmasına yardımcı olur.

2.3. KORONER HİPEREMİ VE KORONER AKIM RESERVİ (CFR)

Miyokard kan akımı fizyolojik ve farmakolojik uyarılara cevap olarak bazal seviyeden maksimal akıma arttırılabilir. Koroner akım rezervi (Coronary flow reserve –CFR) maksimal akımın bazal akıma oranı olarak tanımlanır. Koroner akım rezervinin en temel formu geçici miyokardiyal iskemi ile

oluşturulan ve maksimal koroner dilatasyonu sağlayarak koroner akımda belirgin bir artışa neden olan reaktif hiperemidir (12) .

Reaktif hiperemi kısmen metabolik düzenleme ile yönetilir ve oksijen gereksinimini yeniden karşılamaya çalışır. Koroner arterler deoksijene kan ile aynı süre perfüze edildiğinde hiperemik cevap daha az belirgin olur, bu adenozin, prostasiklin ve NO gibi hipoksiden farklı faktörlerin hiperemik cevabı uyardığını düşündürmektedir. Maksimal hiperemide otopregülasyon bozulur ve koroner akım hızı doğrudan itici güçle ilişkili hal alır (12). Maksimal koroner kan akımını oluşturmak için üç tip uyarı kullanılmıştır.

1- Anjiyoplasti sırasında geçici koroner oklüzyon (reaktif hiperemi)

2-farmakolojik vazodilatatörler

3- metabolik stres.

Adenozin, dipridamol ve papaverin koroner hiperemiyi sağlamakta kullanılan birincil vazodilatörlerdir. Adenozin katater laboratuvarında en sık kullanılan ajan olarak, intravenöz yada intrakoroner yolla uygulanabilir (12).

Ekokardiyografik olarak koroner akım rezervi ölçümünde dipridamol kullanılmaktadır. Dipridamol kolaylaştırılmış adenozin transportunu ve yıkımını inhibe ederek intertisyel endojen adenozin seviyesini artırmaktadır. Hücre dışı seviyeleri artan adenozin ise hücre içi siklik adenozinmonofosfat (cAMP) seviyesini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır (12).

Koroner akım rezervi miyokardiyal perfüzyonun iki komponenti olan maksimal akım oluşturmak için epikardiyal stenoz direnci ve maksimal direnci ölçer.

Kateterizasyon laboratuvarında koroner kan akımını ölçmek için iki metod mevcuttur: İntrakoroner doppler akım hızı ve koroner termodilüsyon (12).

Normal arterli genç hastalarda intravasküler ultrasonla ölçülen normal CFR 3.0 ı geçer. Göğüs ağrısı olan ve kardiyak kateterizasyona girerek anjiyografik olarak normal damarları çıkan hastalarda CFR ortalama 2,7 dir

ve kısmen hiperlipidemi, hipertansiyon ya da diabetes mellitus gibi komorbid durumlarla ilişkilidir (100,101) .

Kalp hızı, kan basıncı, ve kontraktilite değişiklikleri dinlenim durumundaki bazal akımı ya da maksimal akımı veya her ikisini birden değiştirerek CFR 'yi düşürür. Ortalama arteryel basıncın artması maksimal vazodilatasyonu azaltır bazal akıma göre maksimal akımı daha çok düşürür. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyomyopati, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), yaş gibi hasta ile ilgili faktörlerde sonucu etkilemektedir (101,103,104).

Koroner akım rezervi, ana iki koroner akım direncine cevabın toplamı olduğundan anormal bir değer artmış epikardiyal direnç ya da mikrovasküler dolaşım bozukluğunu ayırt edemez. Stenoz varlığında direnç seviyesini saptamak için bazal akımlar aynı varsayılarak stenozlu koroner arterde maksimal akım normal koroner arterdeki akıma oranlanarak görelî CFR hesaplanabilir (105) .

Yapılmış nispeten geniş katımlı bir çalışmada çeşitli hasta gruplarına göre CFR değerleri şöyle bulunmuştur: Normal Hasta: 3,3 Sendrom X: 2,2 Hipertansiyon: 2,4 Hipertrofik Kardiyomyopati: 2,2 Aort Stenozu: 2,1 Aort Yetmezliği: 2,5 Dilate Kardiyomyopati : 1, MI'dan 3 ay sonraki ölçümlerde 1,9 olarak saptanmıştır.

2.4. KORONER YAVAŞ AKIM Ve İLGİLİ ÇALIŞMALAR

TANIM: Yavaş koroner akım fenomeni koroner anjiyografide koroner arterleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır.

Yavaş koroner akım fenomeni akut koroner sendromlar ile (özellikle kararsız anjina) ilişkili olarak (primer koroner yavaş akım) gelişebildiği gibi anjioplasti sonrasında da görülebilmektedir (sekonder koroner yavaş akım).

Yavaş koroner akım fenomenini 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve ark. bu fenomeni koroner mikrosirkülasyonda ki anormallikler ile ilişkilendirmişlerdir (1). Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir(106). Yavaş koroner akımı olan hastalarda sol (107) ve sağ (108) ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir (109). Bu da Tambe ve ark. nın öngörüsünü desteklemektedir.

Sendrom X tanısı konulmuş hastalarla yapılan çalışmalarda koroner yavaş akım tesbit edilmiş ve bu da YKAF'ın, sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığını tartışmaya açmıştır (110). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiografide YKAF tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler rezistans artışına bağlamışlardır (111).

Akut miyokard infarktüsünde gelişen yavaş akım sadece infarkttan sorumlu arterde değil aynı zamanda diğer arterlerde de görülebilmektedir. Sorumlu arterdeki darlık giderildiğinde ilginç olarak diğer arterdeki akım da hızlanmaktadır (113). Bu nedenle infarkttan sorumlu olmayan arterde gelişen yavaş akımın mikrovasküler yapıdaki nekroza veya lokal olarak salınan nörohumoral mediyatörlerin yaptığı vazokonstriksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir. Mikrovasküler konstriksiyon cevabının muhtemel mediatörlerinin ise endotelin (114) ve /veya nöropeptid Y (115) olabileceği ileri sürülmüştür.

Kawai Y. Ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, ATP duyarlı potasyum kanal aktivatörü olan ve vazodilatasyona sebep olan nicorandil sonrası yapılan PCI'

lardan sonra oluşabilecek sekonder YKAF' ni ve tekrar hedef damar revaskülarizasyonunu azaltabileceğini göstermişlerdir. Bu da YKAF nin mikrovasküler patofizyolojisini destekler bir bulgudur (116).

Yılmaz H. Ve ark ise YKAF' nin aterosklerozun erken fazı olabileceğini düşünerek klinik özellikleri açısından YKAF olan hastaları incelediklerinde kontrol grubuna göre metabolik sendrom ve kriterlerinin YKAF grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu metabolik bozuklukların mikrovasküler düzeni bozduğunu öne sürmüşlerdir (117).

Trombosit agregasyonunun YKAF hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (118) .Yapılan bir çalışmada sağlıklı kronik sigara içenlerde endotel ve düz kas mikrovasküler disfonksiyonun erken bulgusu olarak, ciltte postiskemik kan geri akımı azalmış olarak saptanmıştır.

Van Lierde ve arkadaşları ise YKAF olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner arter rezervi saptayıp her hastada mikrosirkülasyonda bir bozukluk olmayıp trombozis gibi faktörlerinde bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Sigara içenlerde artmış plasma viskozitesi ve fibrinojen seviyeleri de mikrovasküler dolaşım bozukluğuna katkıda bulunur. Koroner yavaş akım patogeneğinde hemoreolojik değişimler de sorumlu tutulmuştur (119) .

Endotel fonksiyonunu değerlendirmede brakial arterde FMD (akım aracılı dilatasyon) yaygın olarak kullanılan basit ve girişimsel olmayan yöntemdir. Anderson ve arkadaşları asetilkoline koroner arterde endotel bağımlı vazomotor cevap ile brakial arterde FMD arasında yakın ilişki saptamışlar ve endotel disfonksiyonunun koroner ve periferik vasküler yapıyı birlikte etkileyen generalize bir olay olduğunu kanıtlamışlardır (119-120). Sigara, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi kardiyak risk faktörleri yokluğunda YKAF hastalarında brakial arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) yavaş akım

grubunda normal akıma göre ($3,48 \pm 0,10$ % vs $9,11 \pm 0,10$ %, $p < 0,001$) belirgin az olarak saptanmış ve ortalama düzeltilmiş TIMI kare sayısı, FMD ile ters olarak ($r = -0,29$, $p < 0,01$) ilişkili bulunmuştur (121) .

Son zamanlarda YKAF hastalarında bazal ve zirve egzersiz endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonunun daha yüksek olduğu, nitrik oksit (NO) plasma konsantrasyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır (119-122) . Buna paralel olarak azalmış NO bioaktivitesi yanında azalmış FMD saptanmış ve bunun antioksidan özelliği nedeniyle nebivolol tarafından geri döndürülebildiği bildirilmiştir (123) .

Koroner yavaş akım hastalarında plazma homosistein ve bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyesinin arttığı ve bunun endotel fonksiyonuna olumsuz etki yaptığı ifade edilmiştir (124,125). Endotel disfonksiyonun iki göstergesi olan adiponektin ve paraoksonase aktivitesinin YKAF patogenezinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (126,127).

Karotis intima-media (IM) ölçümü erken genel ve koroner aterosklerosisin non-invasif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılır. Çeşitli çalışmalarda karotis IM ölçümünün YKAF da belirgin şekilde arttığı saptanmıştır ve bu artışa homosistein seviyelerinde artma eşlik etmiştir (128).

Çamsarı ve arkadaşları IVUS çalışmasında koroner intima-media kalınlığı ve karotis IM arasında belirgin benzerlik saptamışlardır (129). Pekdemir ve arkadaşları koroner yavaş akım hastalarında koroner arterlerde fraksiyonel akım rezervinde (FFR) düşüklük (1.0 vs. $0,83 \pm 0,13$, $p < 0,001$) saptamışlar ve bunun IVUS yöntemi ile gözlemledikleri diffüz aterosklerotik hastalık nedeniyle oluşan artmış direnç nedeniyle oluşabileceğini belirtmişlerdir (130).

Cin ve arkadaşları da yine IVUS çalışması ile koroner yavaş akım hastalarında normal koroner arter hastalarına göre koroner arterlerde diffüz intimal kalınlık ve yaygın kalsifikasyon ve aterom plakları saptamışlardır (131). Bunun tersine subklinik aterosklerosisin diğer öngörücüsü olarak aortik gerilebilirlik ve bası YKAF hastalarında daha düşük saptanmıştır (132,133,134) .

Dağdelen ve ark. YKAF saptanan hastalarda, TIMI kare sayısı ile miyokardiyal iskemi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını intrakoroner ultrason ile incelemişlerdir. Bu çalışmada YKAF olan olgularda koroner lümen değişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak YKAF olup koroner iskemisi olanlar ile YKAF olup koroner iskemisi olmayan hastaların koroner lümen değişimi yönüyle her iki grup arasında farklılık tesbit etmemişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak YKAF olanlarda iskeminin koroner alan ve akım değişikliği ile ilgili olmadığı, temel patolojinin mikrovasküler seviyede olduğu ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun iskemiye yol açtığı düşünülmüştür (135).

Koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının, gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter lezyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (136,137). Bu bağlamda, YKAF olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında (15.84 ± 12.11 normal değer 1-10 mmHg) ve FFR değerleri (0.83 ± 0.13 vs normal değer 1.0) arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır (138,139). Sonuçta, bu çalışmalar ile YKAF' nin küçük

ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.

2.4.1. KLİNİK

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi YKAF'li hastalar, efor anginası (136,141,142,143,144), stabil olmayan anjina pectoris (USAP), ST elevasyonsuz MI (140) ve ST elevasyonlu MI (145,145) şeklinde prezente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir. Bu hastalar genellikle verilen anti-iskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (140). Bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (147). Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Yazıcı ve arkadaşları, 46 kişilik çalışma grubunda kontrole göre anlamlı fark bulamamışlardır (148). Bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan bir çalışmada YKAF hastalarında hipertansiyon %58, sigara içimi %80, aile öyküsü %45, dislipidemi %45, DM %22 oranında saptanmıştır (149).

2.4.2. TANI:

1- TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) akım dereceleme yöntemi:

Koroner kan akımını değerlendirmede Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) akım dereceleme şeması yaygın olarak kullanılır. Kontrast maddenin hız ve pasajı tamamlaması TIMI 0-1-2-3 olarak değerlendirilir (150).**(tablo.2)**

TABLO.2. TIMI akım dereceleme yöntemi

TIMI 0	Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının disteline antegrad kan akımı yok
TIMI 1	Perfüzyon olmadan penetrasyon, kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer ama tam dolmuyor ve kontrast asılı kalıyor
TIMI 2	Parsiyel perfüzyon, kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, obstrüksiyona distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.
TIMI 3	Komplet perfüzyon, obstrüksiyona distal anterograd akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

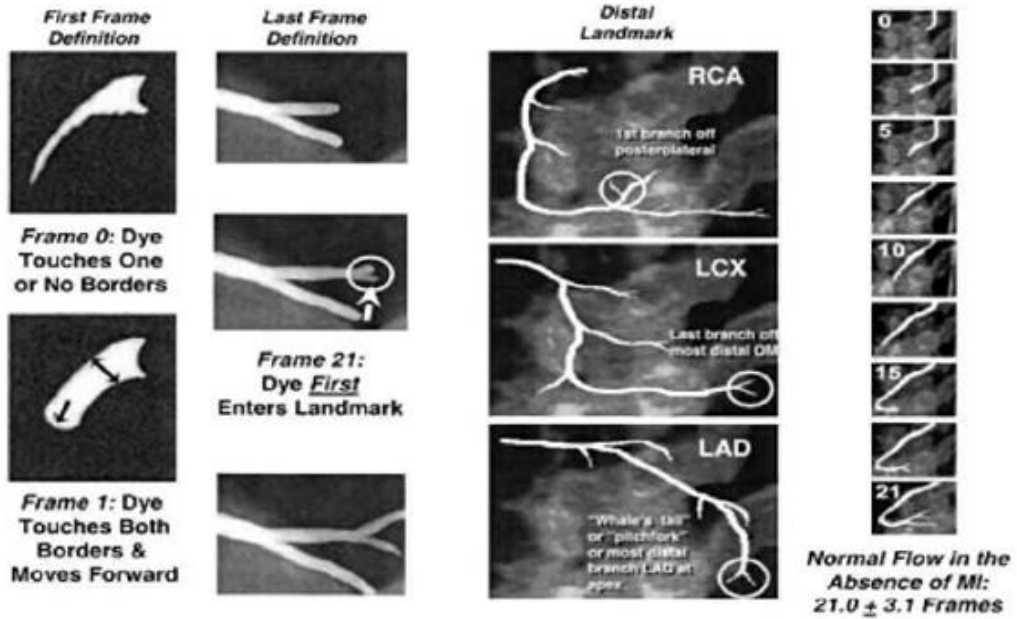
Bu yöntem reperfüzyon stratejilerinin etkinliklerini karşılaştırmakta ve akut koroner sendromlarında kötü gidiş riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesinde yararlı olsa da, gözlemciler arasında belirgin değerlendirme farklılıkları ve kalitatif bir yöntem olduğundan TIMI kare sayımı (TFC) geliştirilmiştir ve kantitatif olduğundan daha değerli bir yöntemdir.

2- TIMI kare sayımı (TFC) yöntemi

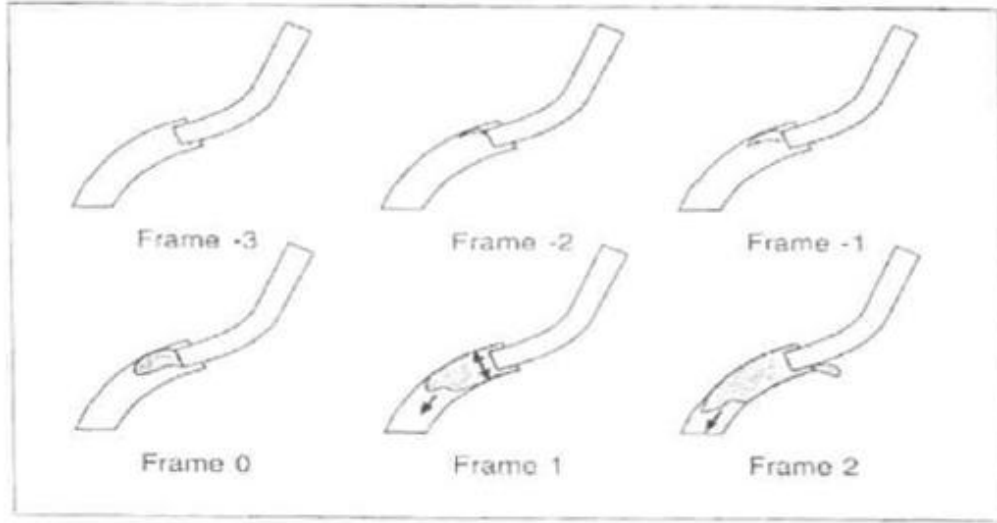
Bu yöntemde kontrastın standartlaştırılmış distal işaret noktalarına ulaşması için gereken görüntü kareleri sayılır. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edilir. Sol ön inen arter için (LAD) distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alınır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilir. (**Şekil.1**)

Gibson ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü (MI) olmayan 78 hastada TIMI kare sayılarını hesaplamışlar ve RCA (20,4±3,0 kare) ile Cx

($22,2 \pm 4,1$ kare) arasında TIMI kare sayılarını birbirine benzer bulmuşlardır. LAD'de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi amacıyla bir sabit katsayı ile düzeltilmesi gereği olmuştur. Tüm koroner arterlerin standardize edilmesi için Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA'dan elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş sonuç olarak 1.7 sabit sayısını elde etmiştir. LAD kare sayısını 1.7 ile böldüğümüzde elde edilen sayı düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır (151).



ŞEKİL.1. TIMI sayı kare metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar. Anjiografik görüntüler.

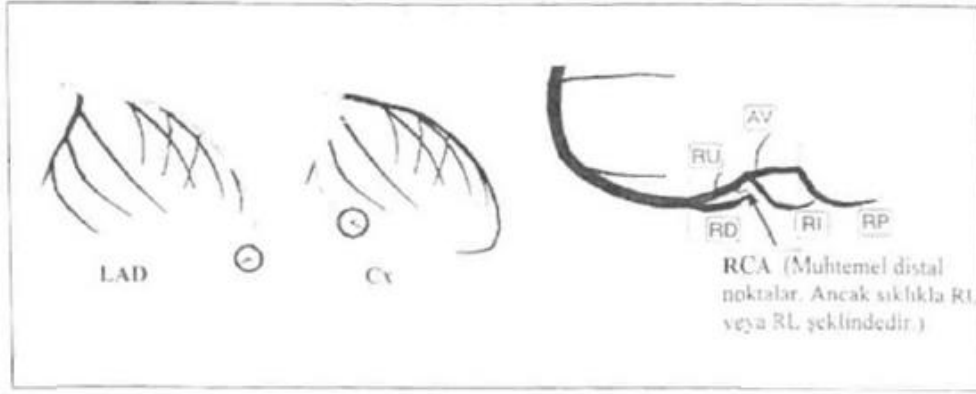


ŞEKİL.2. İlk TIMI karesinin belirlenmesi.

-3, -2 ve -1. karelerde koroner ostiumu tam doldurmamıştır. Kare 0 da yine tam dolmuş koroner ostium yokken kare 1 de ostiumun kontrastla dolduğu ve kontrastın ileri doğru harekete başladığı görülmektedir. Kare 1 başlangıç karesi olarak seçilir.

Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36 ± 1 , Cx için 22.2 ± 4 ve RCA için 20.4 ± 3 ortalama referans değerleri elde edilmiştir (151). Belirli damarlarda bu yöntemle göre tanımlanmış normal aralıklardan 2 standart sapmadan daha uzamış akım yavaş akım olarak değerlendirilir. Koroner damar çapları normal akımlı hastalara göre artmış saptanabilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada anjina veya benzeri şikayeti olan hastalarda bu yöntemle %25 e kadar yavaş akım saptanmıştır.

LAD ve Cx de TIMI kare sayısını belirlemek için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler, RCA da ise hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntü en uygun olanıdır.



ŞEKİL.3. Her koroner arterin distal markırları

2.4.3. PATOLOJİ

2.4.3.1. Küçük damar hastalığı

Koroner dolaşım geleneksel olarak iki bölümlü bir model olarak kabul edilir. Birinci bölüm iletkenlik damarları olarak da adlandırılan epikardiyal damarlardan oluşur. Kan akışı için herhangi bir direnç oluşturmazlar. İkinci bölümü esas olarak herhangi bir önemli obstrüktif epikardiyal stenoz yokluğunda miyokardiyal kan akışını düzenleyen "küçük damarlar" (<400 µm) oluşturmaktadır (152,153). Küçük damar bozukluğu genellikle ilk tanımlanmasından bu yana YKAF patogenezinde yer almıştır. Araştırmacılar bu hipotezi doğrulayan koroner mikrodamarlar içinde fibromusküler hiperplazi, medial hipertrofi, miyointimal proliferasyon, endotel ödem, kalınlaşma ve dejenerasyon rapor etmişlerdir (154). Bu veriler ile paralel olarak, Mangieri ve ark. damar duvarlarında kalınlaşma ile luminal boyutta küçültme, mitokondriyal anormallikler ve sol ventrikül endomiyokardiyal biyopside glikojen içeriğinde azalma saptamışlardır (11). Beltrame ve ark. YKAF'nin düşük koroner sinüs oksijen saturasyonu ile karakterize kronik yüksek koroner mikrovasküler dinlenme tonusuna ve yanı sıra soğuk uygulama veya asetilkolin testi gibi endotel uyaranlara künt tepkiler ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (155). Bu verilere dayanarak, YKAF'nin koroner

mikrosirkülasyonda gelişen yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin kombinasyonu sonucu olduğu ileri sürülebilir.

2.4.3.2. Endotel disfonksiyonu

Endotel; vasküler tonus, trombosit aktivitesi, lökosit adezyonu, damar düz kas proliferasyonunun düzenlenmesinden sorumludur ve böylece ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan brakial arterde akım aracılı dilatasyonun, YKAF olan hastalarda düşük bulunması, etiolojide endotel disfonksiyonunun rol oynadığını göstermektedir (156). Son bulgular göstermektedir ki; yavaş koroner akım hastalarında bazal ve pik egzersiz endotelin-1 plazma konsantrasyonları yüksek ve nitrik oksit plazma konsantrasyonları anlamlı derecede daha düşüktür (157,158). Buna ek olarak, yavaş koroner akım olan hastalarda endotel fonksiyonu üzerine zararlı etkileri olan nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (160,161) ve plazma homosistein düzeyi (159) yükselmektedir. Daha yakın zamanlarda, endotel disfonksiyonunun iki önemli işareti olan adiponektin konsantrasyonu (162) ve paraoksonaz aktivitesindeki azalma (163), etyopatogenezinde endotel disfonksiyonunun sorumlu olduğunu göstermiştir.

2.4.3.3. Subklinik ateroskleroz

Cin ve ark. IVUS tekniği ve akım hızı ölçüm tekniklerini kullanarak YKAF'ni olan hastalarda yaygın intimal kalınlaşma, koroner damar duvarında kalsifikasyon ve obstrüktif olmayan ateromatöz koroner değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (164). Pekdemir ve ark. YKAF olan hastalarda epikardiyal koroner arterlerde masif kalsifikasyon saptamışlardır (165). Bu veriler YKAF'inde mikrovasküler hastalık ile birlikte epikardiyal damarlarda yaygın, non-obstrüktif aterosklerotik hastalığın olduğunu göstermektedir. Bu veriler

anjiyografik olarak normal koroner arter olmasına rağmen IVUS ile yaygın ateroskleroz saptanan çalışmalarını desteklemektedir.

2.4.3.4. İnflamasyon

İnflamasyon, YKAF'ine sebep olan çeşitli kardiyovasküler durumlar ve inflamatuvar mekanizmalara katkıda bulunmaktadır. Li ve ark. YKAF olan hastalarda hs-CRP ve interlökin-6 seviyelerini yüksek olarak saptamışlardır (166). Benzer şekilde, koroner yavaş akım fenomeni, intraselüler adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve E-selektin dahil olmak üzere plazma çözünür adezyon moleküllerinin yüksek seviyeleri ile ilişkilidir (167). Aynı zamanda eritrosit dağılım genişliği ve serum ürik asit düzeyleri gibi diğer inflamatuvar belirteçlerinde YKAF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (168,169). Sonuç olarak, endotel disfonksiyonunu gösteren inflamatuvar parametrelerdeki anormallikler YKAF oluşumuna da katkıda bulunmaktadır.

2.4.3.5. Anatomik faktörler

Epikardiyal koroner arterlerdeki kan akımı paterni damardaki geometriye ve harekete bağlıdır (170). Eğrilikler, dallar ve bifürkasyon gibi geometrik düzensizlikler, arter segmentlerinde kan akımı bozuklarına yol açar (171). Bu da bu bölgelerde düşük kan akımına neden olur. BT koroner anjiyografi ile yapılan geçmiş çalışmalarda, YKAF olan hastalarda aorta ve ana koroner arter arasında açılanmanın düşük olarak saptanması da bunu desteklemektedir (172).

Bu teoriye dayanarak; YKAF ve koroner arterdeki anatomik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan vaka kontrol çalışmasında, YKAF'nin koroner arterlerin daha distal dalları ve yüksek tortiyözite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre, koroner arterlerin belirli anatomik özellikleri bozulmuş koroner akıma ve endotel hasarına zemin hazırlayarak, YKAF'nin oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

2.4.4. YAVAŞ KORONER AKIM VE KARDİYAK SENDROM X

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak saptanan hastaların bir kısmında tipik anjina şikayetleri mevcut olup efor testi pozitif olarak saptanır ki bu hastalar kardiyak sendrom X olarak tanımlanır.

Tipik anjina veya istirahat göğüs ağrısı ile başvuran efor testi pozitif veya negatif olabilen ve koroner anjiyografisinde TIMI akım derecelendirme veya TIMI kare sayımına göre yavaş akım saptanan hastalar ile kardiyak sendrom X arasında yapılan araştırmalar sonrası belirgin farklılıklar saptanmıştır.

Leone ve arkadaşları (173) yavaş koroner akımın kardiyak sendrom X ten tamamen farklı olan özellikleri nedeniyle ayrı bir sendrom olarak algılanması gerektiğini, ana farklılıkları ise şöyle tarif etmişlerdir. **(Tablo 3)**

TABLO.3. Yavaş koroner akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları

Yavaş koroner akım	Kardiyak X sendrom
Damar duvarında lümen daralması ile birlikte daralma	Yapısal anomali bilinmiyor, kapillerlerde seyreklik ?
Trombosit agregasyonunda şüpheli artış	Trombosit ve kırmızı kan hücre agregasyonunda , viskozitede artma
Artmış dinlenme direnci	Dinlenme direnci normal
Vasodilatörlere cevap korunmuş	Vasodilatörlere yanıt azalmış
Genç erkek sigara içen hastalar sıklıkla daha fazla	Postmenopozal kadınlarda sıklıkta
Klinik başvuru: anstabil anjina	Klinik başvuru: stabil anjina Spontan veya provoke anjina da iskemiyi yansıtan ST segment depresyonları
Prognoz: tekrarlayan göğüs ağrısı, bazen ciddi sonlanım	Prognoz: major kardiyak olaylar açısından iyi huylu, hayat kalitesi sıklıkla ciddi biçimde azalmış

2.4.5. SEKONDER YAVAŞ KORONER AKIM

Primer (idiyopatik) olarak tanımlanan durumdan farklı olarak sekonder form olarak akut koroner sendromlar da saptanan veya uygulanan trombolitik tedaviye bağlı embolizasyon sonrası, girişim sonrası, ani intrakaviter basınç artması sonrası, spazm sonrası, hava embolisi veya bağ dokusu hastalıklarında saptanabilen yavaş akımlar vardır (173).

TABLO.4. Sekonder koroner yavaş akım mekanizmaları

Koroner ektazi:	Azalmış koroner akım hızı
Koroner spazm:	Artmış epikardiyal direnç
Koroner stenoz:	Artmış epikardiyal direnç
Emboli:	Mikrovasküler tıkanma
Akut miyokard enfarktüsü:	Reperfüzyon hasarı, azalmış reoloji ?
Konnektif doku hastalığı:	Azalmış reoloji
Miyokardiyal disfonksiyon:	Artmış basınç kuvveti
Kardiyak kapak hastalığı:	Artmış sol ventrikül end-diastolik basıncı

2.4.6. ATAK SIKLIĞI

Leone ve ark. akut koroner sendrom sıklığının fazla olduğunu ve önceleri kardiyak sendrom X içinde yer alan yavaş akım fenomeninin farklı bir fenomen olarak (Kardiyak Y sendromu) tanımlanması gerektiğini belirtmişlerdir (173) .

Beltmare ve arkadaşları yavaş akımlı hastalara anjiyografi sonucunun hastalara normal olarak iletilmesinin yanlış olduğunu çünkü YKAF hastalarının %80 den fazlasında tekrarlayan göğüs ağrıları ve üçte birinde akut göğüs ağrısı ile başvurma saptamışlardır (174).

Koroner yavaş akım hastalarında normal koroner akım saptanan hastalara göre EKG ve egzersiz testi anomalileri daha sık saptanmıştır (150). Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde %28-75 arasında perfüzyon anomalileri saptanmıştır (175). Bazen hastalar akut miyokard infarktüsü bulguları gösterebilirler (175).

2.4.7. ARİTMİ VE KYA

Bazı çalışmalarda YKAF' nde QT dispersiyonunda artma ve ventriküler aritmi ile birlikteliği bildirilmiştir. Koroner yavaş akım hastalarında anjiyografi sırasında büyük damarlarda vazospazm olmadan ST elevasyon atakları saptandığı bildirilmiştir. Beata ve arkadaşları ST elevasyonu sonrası paroksizmal atriyal taşikardi atağı gelişen daha sonra semptomatik bradikardi nedeniyle kalıcı pacemaker implante edilen bir vaka sunmuşlardır (175,177). Köşüş ve arkadaşları, 29 koroner yavaş akım ve 21 normal koroner akım hastası üzerinde yaptıkları kalp hızı değişkenliği ve QT dispersiyonu çalışmasında koroner yavaş akımı grubundaki QTc dispersiyonunu (104 ± 38 ms) kontrol grubunun QT dispersiyonundan (71 ± 7 ms) anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır ($p=0.001$). Koroner yavaş akım grubunda TIMI kare sayısı ile kalp hızı değişkenliği arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. Koroner yavaş kan akımı olan olgularda artmış adrenerjik aktivitenin bu tabloya neden olabileceği tezini destekleyecek şekilde kalp hızı değişkenliği ve QT parametrelerini bozulmuş saptamışlardır. Azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin bu hastalarda ani kardiyak ölüm için artmış riskin göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir (176) . Yeni gelişen sol dal bloğu ve göğüs ağrısı ile başvuran hastada YKAF birlikteliği saptanmıştır (178) .

Saya ve arkadaşları, göğüs ağrısı ile başvuran ve üç koroner arterinde de belirgin koroner yavaş akım saptanan bir hastada (TFC LAD: 82, RCA: 58, CX: 52) Holter izleminde 10 atımlık 2 kez sürekli olmayan VT atağı saptamışlar, QTc 80 msn olarak ölçülmüş oral dipridamol tedavisiyle takipte yavaş akımın düzeldiğini bildirmişlerdir. 60msn üzerinde uzamış QT dispersiyonunun ventrikül aritmi sıklılığını artırdığı ve kötü prognozla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (179) .

2.4.8. TEDAVİ

YKAF iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen, devam eden ve tekrarlayan anjinal yakınmalar nedeniyle yaşam kalitesinde önemli bir bozulma ile karakterizedir.

Ne yazık ki, şu anda mevcut anti-anjinal ajanlar, sınırlı klinik değer taşımaktadır. Fakat tedavide anti-iskemik ve endotel disfonksiyonuna yönelik ajanlar yer almaktadır. Platelere şekil bozukluğu ve MPV de olan artış nedeni ile agregasyona eğilim olduğundan antiagregan ilaç verilebilir.

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; 200 µm'dan küçük olan arterlerdeki darlıklarda etkili olan dipiridamol ve mibefradil YKAF' nde azalma sağlarken, 200 µm' un üstündeki arterlerde dilatasyon sağlayan nitrogliserinin etkili olmadığı gösterilmiştir (180,181).

Statinler anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle YKAF olan hastalara fayda sağlayabilirler. Yapılan bir çalışmada 40 mg simvastatin ile MPS de iskemi boyutunda azalma saptanmıştır (182). Atorvastatin ile yapılan başka bir çalışmada, 8 hafta sonra atorvastatin kolunda CFR'in iyileştiği görülmüştür (183).

Daha yakın zamanlarda, nebivololün YKAF olan hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirerek, semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak, nebivololün beta-reseptör bloke edici aktivitesi yanı sıra, artan nitrik oksit salınımı ile endotel bağımlı vazodilatasyona neden olması gösterilebilir (123,184,185).

Topal E. Ve ark. nın trimetazidinin YKAF de kalp hızı değişkenliğinde, NO sentezinde ve anjina semptomlarının iyileşmesinde etkili olabileceğini saptamışlardır (186).

2.5. YAĞ DOKUSU VE YAĞ HÜCRESİ

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli boyutları değişkenlik gösteren bir dokudur (187). Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için karmaşık mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Yağ hücreleri pasif birer hücre olmamakla beraber günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişikliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan hücrelerdir (190). Bu salgı ürünleri ile endokrin, otokrin ve parakrin yolla diğer hücrelerle iletişim içindedirler. Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur. Yağ lipid damlacıkları trigliserit olarak depolanır ve bu damlacıklar, hücrenin yaklaşık %90 kadarını oluşturur, geri kalanını diğer hücre organelleri oluşturur (189,191). Bağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşan yağ bu dokunun normal ağırlıklı bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20-25'ini oluşturmaktadır.

Yağ dokusu kahverengi (multiloküler) ve beyaz (uniloküler) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri sitoplazmalarında içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ dokusundan farklılaşır. Beyaz yağ dokusu, viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar çevresinde yerleşmiş olan, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (192,193). Viseral yağ, total vücut yağının %10 kısmını oluşturur ve yaşla beraber bu oran %20 lere çıkabilir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre hacmi, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır. Örnek olarak viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır (192,194). Viseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere gider. Karaciğerde glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere de dönüştürülerek tekrar kana verilir (192,195). Yağ dokusu ve

yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişki halinde olup iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptirler. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz bakımından daha zengindir. Yağ doku hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir (187).

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar (189,192). Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve stoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur (190). Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; adrenerjik reseptörler (1b, 2b, 1a, 2a reseptör gibi), hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, anjiyotensin II gibi) lipoprotein reseptörler (VLDL, HDL, LDL gibi); reseptörleri stoplazmada bulunan nükleer reseptörler olarak sınıflanabilir (190). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (190,192,196). Yağ hücresinde TSH, TNF α , PPAR γ , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona sebep olurlar. Yağ hücresi membranında diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoproteinlipaz (LPL), apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır (189,190,197). Obezlerde yağ hücresi lipoproteinlipaz aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu nedenle yağ asitlerinin trigliserit şeklinde depolanması artmıştır (190,196).

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin, salgıladığı hormon ve sitokinlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalın, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler (198,199). Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır (191,192,200). Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezlerde (hipotalamusta) bulunmuştur (190,191,196). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptinden başka, resistin, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF α), adiponektin, adiposin, vaspın, resistin, grelin, obstatin, visfatin, apelin, interlökin-6(IL-6), plazminojen aktivatör protein-1(PAI-1), transforming büyüme faktörü-beta (TGF β), anjiotensinojen, asilation-stimulating protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü(IGF-I), prostoglangin-I 2 (PGI 2), prostoglandin-F2 alfa (PGF2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır.

2.5.1. ADİPONEKTİN

Adiponektin esas olarak beyaz adipositlerden salınan 30 kDa olan bir proteindir (Viengchareun ve ark. , 2002). Glukoz metabolizması üzerine adiponektinin etkileri adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) olarak adlandırılan iki farklı reseptör üzerinden gerçekleşmektedir. AdipoR1 pek çok dokuda bulunurken, AdipoR2 primer olarak hepatik dokularda bulunur (201).

Kanda 2-30 mg/L gibi yüksek düzeylerde bulunmaktadır ki bu leptin gibi hormonların 103 katına, TNF ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerin de 106 katına denk gelir (202). Adiponektin 244 aminoasitlik bir proteindir, apM1 cDNA tarafından kodlanmaktadır ve GPB28 olarak da bilinmektedir (203).

İnsan adiponektin geni 3q27' de lokalizedir, 3 ekson ve 2 introndan oluşmaktadır. C terminal kollajene benzeyen fibroz alan ve C1q komplemanına benzeyen globüler alan olmak üzere iki farklı bölmeden oluşmaktadır. Bundan dolayı çözünür kollajen ailesinin bir üyesi kabul edilmektedir. Yapısal olarak da Kollajen 8 ve 10, Kompleman C1q ve TNF ile yapısal olarak benzerlik göstermektedir (203). C1q ve TNF gibi enlamasyon, immün sistem ve aterosklerozda rol almaktadır.

Antienflamatuar etkileri:

- 1) cAMP protein kinazı aktive ederek, endotelial NF-B sinyaline bağlı adhezyon molekülü ekspresyonunu önler.
- 2) Makrofajın SR-A reseptörünü inhibe ederek köpük hücresi oluşumunu önler.
- 3) Miyelomonositik hücre proliferasyonunu baskılar, makrofajların fagositoz özelliğini ve TNF üretimlerini baskılar.
- 4) PDGF-BB' ye direkt bağlanır ve PDGF-BB'ye bağlı düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu önler.
- 5) PDGF-BB tarafından stimule olmuş düz kas hücrelerinde ise p42/44 ERK fosforilasyonunu önler.
- 6) TNF tarafından aktive olmuş endotel hücrelerinin HB-EGF üretimini baskılar.
- 7) bFGF, PDGF, EGF ve HB-EGF tarafından stimule olmuş düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu baskılar.
- 8) Endotel hücrelerinde p13k yolu üzerinden NO üretimini stimule eder.

Antiaterojenik etkileri:

- 1) Adiponektin hasarlı damarlarda birikmektedir.
- 2) Adiponektin endotel vazodilatasyonunu, NO salınımını artırır.
- 3) Adiponektini olmayan farede, düz kas hücresinde hasar sonrası neointimal proliferasyon hızlanır. Adiponektin ekspresyonu yapan adenovirus verildiğinde ise neointimal proliferasyon hızında azalma olur.

- 4) Apo-E'si olmayan fareye de adiponektin içeren adenovirus verildiğinde aterosklerotik lezyonlar gerilemektedir.
- 5) Adiponektin içeren adenovirus verildiğinde aortada VCAM-1, SR-A ve TNF düzeyinde azalma meydana gelir.
- 6) Endotel hücrelerinde okside-LDL özelliklerini azaltır.
- 7) Düz kas hücrelerinde büyüme hormon etkilerini azaltır.
- 8) Endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu azaltır.
- 9) Düz kas hücre proliferasyonunu azaltır.

2.5.1.1. Adiponektin klinik çalışmaları

Adiponektin konsantrasyonu yapılan prospektif ve karşılaştırılmalı çalışmalarda bir çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (213). Obezite, hipertansiyon, diyabet mellitus ve hiperlipidemide seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (213). Bu hastalık metabolik sendrom kriterleri ve KAH için risk faktörleridir. Buna bağlı olarak KAH'ında da adiponektinin düşük olmasını bekliyoruz.

Damar endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde önemli bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerde peak-FBF (peak forearm blood flow) ve adiponektin arasında korelasyon saptanmıştır (204). Karotis arterinin IMT (intima-media thickness) değeri kardiyovasküler hastalıklar ve olaylar ile ilişkilidir. Karotisin IMT değeri ile insulin rezistansı ve adiponektin düzeyi arasında da korelasyon saptanmıştır (205). Bu çalışmalar göstermektedir ki aterosklerozu erken evrede yakalamak için adiponektin düzeyi iyi bir marker olarak kullanılabilir.

Obez hastalarda, tip 2 diyabette, koroner arter hastalarında adiponektin seviyesi belirgin olarak düşmektedir (202,206,207). Tip 2 diyabette koroner arter hastalığı da varsa adiponektin seviyeleri tip 2

diyabetik olup koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha da düşük saptanmaktadır (206). Yapılan bir çalışmada hipoadiponektinemi çeşitli koroner risk faktörlerinden bağımsız olarak belirgin şekilde koroner arter hastalığıyla ilişkili saptanmıştır (208). Özellikle adiponektin düzeyi 4.0 mg/L'nin altında olan erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat daha fazla koroner arter hastalığı saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarında adiponektin ve CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (209). Bu çalışma sonucu insan adipositlerinde CRP mRNA saptanmış ve CRP mRNA seviyeleriyle adiponektin mRNA seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (209). CRP genel olarak karaciğerde üretilmektedir, ancak yapılan bir çalışma sonucu aterosklerotik plakta da CRP mRNA saptanmıştır (210). Adiponektinin yağ dokudaki CRP ekspresyonunu regüle ettiği düşünülmektedir. Adiponektin ve TNF'nin de lokal üretimleri arasında karşılıklı etkileşim saptanmıştır.

Adiponektin ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç prospektif çalışma vardır. Yapılan bir çalışma sonucu adiponektin seviyeleri ile stent restenozu arasında ilişki saptanamamıştır (211). Başka bir çalışmada daha önceden koroner arter hastalığı olmayan erkeklerden adiponektin seviyesi yüksek saptananlarda ileride miyokard enfarktüsü riskinin düşük olduğu saptanmıştır (212). Koroner arter hastalarında adiponektin seviyesinin düşük olmasının nedeni üretimin azalması veya tüketimin artmış olması olabilir. Bu soruların yanıtını bulmak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.5.1.2. Aterosklerotik hastalıklarda adiponektin tedavisi

Adiponektinin C terminalinde ki globüler bolumu farmakolojik olarak aktiftir. Farelerde vücut ağırlığını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu regüle

ettiği gösterilmiştir. Ateroskleroza karşı koruyucudur (214,215). ApoE'si eksik fareye adiponektinin globüler kısmı verildiğinde aterosklerozun ilerlemesi durdurulmuştur. Damar cidarında SR-A ve TNF salgılanması azalmıştır (215). Bu da göstermektedir ki adiponektin ateroskleroza karşı koruyucudur.

2.5.2. VASPİN

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, son yıllarda keşfedilen ve viseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Vaspin ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir

Vaspinin serpin ailesine ait olabileceği düşünülmektedir. Serpin ailesi 3 beta tabaka ve 9 alfa heliksten meydana gelen çekirdek alt biriminin varlığı ile karakterize antiproteaz inhibitör etkiye sahip proteinlerdir (218,219). Vaspinin inhibisyon aktivitesi bilinmemektedir; ancak beta tabakaları ve alfa helikslerin yanında reaktif bir kıvrımın varlığı, vaspinin olasılıkla serpin ailesine ait olduğunu düşündürmektedir (220). Vaspinin etkisi diğer sistemlerde iyileştirici ve koruyucu etkisi olan alfa-1 antitripsin ile nötrofil elastaz arasındaki etkiye benzerdir. Alfa-1 antitripsin karaciğerden salınan akut faz proteindir ve inflamasyon esnasında konsantrasyonu artarak hedef organlarda doku hasarına neden olan nötrofil elastazı inhibe eder (219). Klasik olarak inhibisyon sırasında alfa-1 antitripsinin reaktif yan kıvrımı serpin ve proteinaz kompleksinin kovalent bağlanmasıyla hedef proteinazlarca ayrılmakta, sonuç olarak serpinler konformasyonel bir değişikliğe uğramaktadırlar. Bu konformasyonel geçiş serpinlerin iç yapısında yer alan moleküler esneklikle ilişkilidir. Vaspinin anti-proteaz etkisinin benzer bir mekanizmaya sahip olabileceği düşünülmektedir (221). Ancak Hida K. ve ark. çalışmalarında vaspinin yaygın proteazlardan olan tripsin, elastaz, ürokinaz, faktör 10a, kollajenaz ve dipeptidil peptidaz üzerine inhibitör aktivitesinin olmadığını tespit etmişlerdir Vaspinin temel olarak yağ hücrelerini etkiler ve

stromal endotelyal hücreler üzerine parakrin bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Human vaspin uygulamasının beyaz yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyon profili üzerine etkileri, henüz hedef proteazlarının bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, vaspin için majör hedef organ olduğunu işaret etmektedir (222).

Youn B.S. ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada vaspin mRNA ekspresyonunun 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) kobaylarında ve obez OLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) kobaylarının cilt altı yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve diğer dokularında varolmadığını saptamışlardır. Vaspin serum seviyeleri 30 haftalık OLETF kobaylarında LETO kobaylarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Serum vaspin seviyelerinin OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığını ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak vaspin seviyelerinin diabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığını ve insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğünü ifade etmişlerdir. Bu gözlemler vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada ayrıca normal glukoz toleranslıların obez alt grubunda hem viseral hem subkutanöz beyaz yağ dokusunda human vaspin mRNA tespit etmişler ve viseral vaspin ekspresyonunun anlamlı olarak beden kütle indeksi, vücut yağyüzdesi ve 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korele olduğunu saptamışlardır. Zayıf kişilerde ise kilo fazlalığı olan veya obez olan kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar yağ dokusu vaspin mRNA ekspresyonunun, zayıf NGT'li kişilerde olmadığı sonucunu desteklemiştir (223).

Vaspin konsantrasyonunun obez hastalarda artış gösteren leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı ve yine obez hastalarda azalış gösteren adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği yönünde çalışmalar vardır (222). Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin, obezite ve metabolik sendromla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (222).

Vaspin obez kobaylara uygulanmış ve anlamlı olarak insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını arttırdığı görülmüştür. Vaspinin invitro 3T3-L1 hücre kültürüne eklenmesi veya zayıf kobaylara uygulanmasının glukoz alımı veya toleransını değiştirmediği görülmüştür.

Beyaz yağ dokusu invitro hücre kültürlerine vaspin uygulanmasının, insülinin indüklediği glukoz alımını değiştirmemesi vaspinin insülin üzerine etkisinin beyaz yağdokusundaki hedef proteazlarının bulunmasıyla geręekleřtięini düşündürmektedir. Serin proteaz inhibitör ailesinden vaspinin proteaz substratlarının tanımlanması vaspin gen ekspresyonunun nasıl düzenlendiğini açıklığa kavuşturacaktır. Vaspin artışıının obezitede ve insülin direncinde artış gösteren, henüz tanımlanmamış olan birtakım proteazları antagonize ederek kompensatuvar bir sorumluluğu olduğunu ve diğer bir deyişle vaspin artışıının insülin direncine karşı defansif bir rol üstleniyor olabileceği düşünölmektedir (220,224).

Karotis stenozu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada ateroskleroz ciddiyetini gösteren parametrelerle serum vaspin seviyeleri arasında bir ilişki bulunmazken son altı ay içinde serebrovasköler olay (TIA, amarusis fugax, ipsilateral inme) geçirenlerde düşük serum vaspin seviyeleri ile korelasyon izlenmiştir.(225)

2.5.2.1 Vaspin ve KAH ile ilişkili alışmalar

Kobat ve ark. yaptıkları çalışmada normal koroner arter saptanan hastalar ile karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı olan hastalarda serum vaspin düzeyini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ve vaspinin KAH'da prediktör olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır.(227)

Choi ve ark. erkeklerde yüksek serum vaspin düzeyinin metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu; VKI, bel çevresi ve vöcut yağ oranı ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Kadınlarda ise vaspin konsantrasyonunun koroner arter stenozu varlığını ve ciddiyetini gösteren

bulgular (örn; yüksek Agatstone kalsiyum skoru, darlık olan damar sayısı ve koroner arter plak karakteristiği) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (229).

Li ve ark. USAP tanısı ile takip ettikleri hastalarda plasma vaspin seviyesi ve periferik kan moleküler hücredeki mRNA seviyesinde azalma saptamışlardır. Düşük vaspin konsantrasyonunun KAH 'ın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve vaspin seviyesinin KAH ve USAP olan hastalarda biomarker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (228).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada düşük plasma vaspin konsantrasyonunun KAH ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve koroner arter lezyonu olmayan hastalarda vaspin seviyesine bakılarak gereksiz KAG'den kaçınılabileceğini savunmuşlardır (226).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU:

Çalışmaya koroner anjiyografilerinde sol ana koroner arter, diğer üç major koroner arter ve bunların 2.0 mm üzerindeki yan dallarında anlamlı stenoz bulunmayıp yavaş koroner akım saptanan 40 hasta ile normal koroner arter ve normal akıma sahip 38 hasta olmak üzere toplam 78 hasta alındı.

3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ:

Daha önce anjiyografi yapılmış ve anlamlı koroner arter hastalığı olan hastalar ile bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda ciddi sol ventrikül işlev bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu <%40) olan, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar, periferik arter hastalığı olanlar ve konjenital kalp hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma popülasyonunda sorgulanan demografik özellikler sırası ile Hipertansiyon; kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya ≥ 90 mmHg ve/veya

antihipertansif ilaç kullanımı ile belirlendi. Diyabet; Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine göre plazma açlık glukozu ≥ 126 mg/dl (veya 2. saat postprandial glukoz >200 mg/dl) ve /veya halen anti-diyabetik ilaç kullananlar olarak belirlendi. Hiperlipidemi; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (ATP III) kriterleri baz alınarak LDL kolesterol seviyesine göre, hiç bir risk faktörü olmayanlarda ≥ 160 mg/dl, 65 yaş uşt ve hipertansiyonu olanlarda ≥ 130 mg/dl ve bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve diabeti bulunanlar ile 3 yada daha fazla risk faktörü olanlarda ≥ 100 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Sigara kullanicıları; son bir yıl içinde halen aktif olarak bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi.

3.3. KORONER ANJİOGRAFİ İLE İNCELEME:

Koroner anjiyografi, deneyimli (yılda >75 vaka) bir girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından femoral perkütan yolla Judkins tekniği ile GE Innova 2100 anjiyografi cihazında gerçekleştirildi. Koroner arterler, sağ ve sol oblik planda kranial ve kaudal aırlarla saniyede 30 kare hızda (30 fps) görüntülendi. Dijital ortamda DICOMR standardında CD'lere yazıldı ve izlenerek akım hızları hesaplandı. Koroner akım hızları TIMI kare sayımı yöntemiyle belirlendi. Daha önceden tanımlandığı gibi, her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen süre kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak kontrast maddenin koroner arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak kontrast maddenin LAD için mustage (bıyık) denilen noktaya ulaştığı an, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği an, Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonunun görüntülendiği an alındı. LAD uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1.7 ye bölünerek standardize edildi. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal sine kare sayıları olarak, LAD için 36 ± 1 , Cx için 22.2 ± 4 , ve RCA için 20.4 ± 3 ortalama referans değerlerini elde etmiştir (155).

3.4. KLİNİK ÖZELLİKLER VE LABARATUAR ÖLÇÜMLERİ:

3.4.1. Adiponektin ölçümü

Koroner anjiyografi salonunda yavaş koroner akım ile normal koroner anatomi ve normal akım saptanan hastaların kan örnekleri femoral kılıf çekilmeden önce kılıf içerisinden 10 cc kan dışarı alınarak, sonrasında adiponektin için 10 cc olmak üzere alınan kan örnekleri maksimum 20 dk bekledikten sonra 5000 devirde 5 dk santrüfuj edilerek serumlarına ayrıldı. Peşinden kryotüplere konan serumlar -20 °C de saklandı.

Adiponektin değerleri Human Adiponektin Platinum ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Bu kit insan, rat ve farelerin plazma, serum, idrar ve hücre kültür sıvısındaki adiponektini belirleyebilme kapasitesine sahiptir. Bu ölçüm sıkıştırılmış enzim immunoassay tekniği kullanılarak, kantitatif olarak adiponektin seviyelerini belirler. Adiponektin için spesifik poliklonal antikolar mikrotabakalar üzerine kaplanmıştır. Standart seviyede adiponektin içeren örnek ve bizim çalıştığımız serum örneğindeki adiponektin, bu adiponektin spesifik antikolar ile bağlanarak hareketsiz hale gelir. Sonra bunlar streptavidin-peroksidaz konjugatları ile tanınır hale getirilir. Tüm materyal yıkandıktan sonra peroksidaz enzimi eklenerek bu işlem yapılır. Sonra bu tanınır hale getirilmiş konjugatların renk yoğunluklarına göre ölçümleri yapılır.

3.4.2. VASPİN ÖLÇÜMÜ:

Koroner anjiyografi salonunda yavaş koroner akım ile normal koroner anatomi ve normal akım saptanan hastaların kan örnekleri femoral kılıf çekilmeden önce kılıf içerisinden 10 cc kan dışarı alınarak, sonrasında vaspin için 10 cc olmak üzere alınan kan örnekleri maksimum 20 dk bekledikten sonra 5000 devirde 5 dk santrüfuj edilerek serumlarına ayrıldı. Peşinden kryotüplere konan serumlar -20 °C de saklandı.

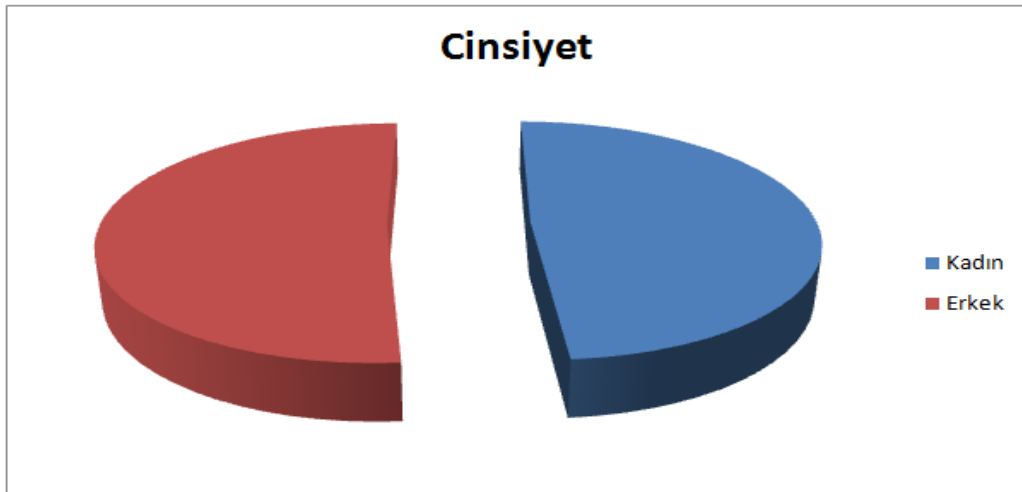
Vaspin değerleri Human Vaspin ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller vaspine spesifik monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenir. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. İnkübasyondan sonra

bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-peroxidaz enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut vaspin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Yapılan çalışmada koroner arter hastalığı ön tanısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastalardan ardışık olarak alınmaya çalışıldı. Rutin biyokimyasal sonuç veya tetkikleri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandı. Yavaş koroner akım saptanan 40 (%52) hasta ile kontrol grubu olarak normal koroner akım saptanan 38 (%48) hasta olmak üzere toplam 78 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların 40'ı erkek (%51,2), 38' i kadın (%48,8) idi (**Grafik.1**).

GRAFİK.1.



4. BULGULAR

Koroner anjiyografi yapılan ve sonrasında yatarak takip edilen hastalardan yatış sırasında, ayaktan takip edilen hastalardan ise poliklinik şartlarında çalışmamız için gerekli klinik ve demografik veriler, anamnez ve laboratuvar değerleri ile elde edildi. Çalışma grubumuzun klinik ve demografik verileri tablo 5 de özetlenmiştir.

TABLO.5. Klinik ve demografik özellikler

	KYA	NKA	P
Cins (E/K)	24/16	16/22	0.114
Yaş (yıl)	56.75±11.84	57.39±9.00	0.568
HT (n,%)	17 (%42.5)	16 (%42.1)	0.972
Sigara (n,%)	18 (% 45.0)	15 (%39.5)	0.621
Obezite (VKI>30 kg/m ²)	8 (%20.0)	8 (%21.1)	0.908
VKI (kg/m ²)	28.36±1.91	28.01±2.75	0.516
Tanı (KAP)	34 (%85.0)	33(%86.8)	0.815
DM (n,%)	8 (%20.0)	9 (% 23.7)	0.694
Boy (cm)	165.6±6.1	162.4±5.3	0.018
SKB(mm/Hg)	130.5±10.36	132.65±9.20	0.335
DKB(mm/Hg)	81.37±6.50	81.92±6.12	0.704
Nabız(atım/dakika)	78.0±5.9	80.34±4.9	0.065

Çalışmaya alınan hastalara koroner anjiyografi ve temel biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı. Bu değerlendirme sonuçları olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu değerlere ek olarak adiponektin ve vaspinin düzeyleri

değerlendirildi. Çalışma grubumuzun laboratuvar değerleri tablo 6 da gösterilmiştir.

TABLO.6. Labaratuvar değerleri

	KYA	NKA	P
Glikoz(mg/dl)	113.6±30.11	104.44±17.75	0.108
Hgb (g/dL)	12.07±1.18	12.57±4.92	0.540
Htc (%)	35.5±6.02	35.8±4.79	0.789
WBC (10³/mm³)	6.16±1.20	6.31±1.95	0.693
Trombosit (10³/mm³)	236.9±35.07	271.84±53.94	0.001
MPV (µm³)	7.68±1.00	7.30±1.22	0.134
BUN (mg/dl)	15.92±4.29	18.18±11.17	0.238
Kreatinin (mg/dl)	0.98±0.43	0.91±0.24	0.357
AST (U/lt)	20.22±9.18	22.36±10.96	0.353
ALT (U/lt)	21.72±9.71	24.77±13.58	0.255
Na (mmol/L)	137.80±2.32	138.84±2.55	0.063
K (mmol/L)	4.60±0.69	4.53±0.59	0.643
Total Kolesterol (mg/dl)	179.75±42.76	170.86±46.45	0.382
TG (mg/dl)	159.77±97.98	156.76±68.75	0.876
HDL (mg/dl)	39.12±13.67	42.34±24.72	0.476
LDL (mg/dl)	98.95±35.03	91.28±32.08	0.317
HsCRP (mg/L)	4.31±4.29	3.89±3.36	0.637

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden adiponektin ve vaspinin dağılımlarına bakıldı. Adiponektin değerinin bakıldığı 76 hastada dağılım ortalaması $8927.20 \pm 5709 \pm 12$ olarak saptandı. Sonuç Kolmogorovsmirnov testine sokulduğunda $P = 0.425$ ($P > 0.005$) olduğundan adiponektin dağılımı normal saptandı ve buna bağlı olarak parametrik test uygulandı. Vaspinin ise 77 hastada değerlendirildi. Çıkan sonuçların ortalaması 0.160 ± 0.12 değer (minimum: 0.07 değer, maksimum: 0.99 değer) olarak saptandı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde dağılımın normal olmadığı ($P = 0.0001$ ve $P < 0.005$ olduğundan) gözlemlendi ve non-parametrik Mann Whitney U testi uygulandı. (Tablo.7)

TABLO.7. Adiponektin ve vaspinin değerleri

	KYA	NKA	P
Adiponektin (ng/mL)	8660.23 ± 5192.35	9223.83 ± 6295.29	0.670
	Ortanca(min-maks)	Ortanca(min-maks)	
Vaspinin (ng/mL)	0.168(0.007-0.5)	0.09(0.08-0.99)	0.0001

Yavaş koroner akım üzerine etkisi olan faktörleri belirlemek amacıyla değişkenler binarylogistic regresyon analizine konuldu. Bu durumda vaspinin anlamlılığını kaybetti. Anlamlı olarak sadece trombosit sayısı kaldı. (Tablo 8: Yavaş koroner akım tekli değişkenler). Trombosit sayısı vaspinin ve adiponektinin regresyon analizinde birlikte değerlendirildiğinde vaspinin ve trombosit sayısının anlamlı değere ulaştığı saptandı (Tablo 9: Yavaş koroner akım çoklu değişken değerlendirme)

TABLO.8. Yavaş koroner akım tekli değişken değerlendirme

Değişken	OR	%95 GA	P değeri
Yaş (yıl)	0.987	0.946-1.031	0.563
Cins (E/K)	2.062	0.836-5.08	0.116
DM (n,%)	1.241	0.423-6.44	0.694
HT (n,%)	0.984	0.401-2.417	0.972
Sigara (n,%)	0.797	0.324-1.962	0.622
Obesite (VKI>30 kg/m ²)	1.067	0.355-3.202	0.908
Hgb (g/dL)	1.045	0.904-1.208	0.554
Trombosit (10 ³ /mm ³)	1.025	1.006-1.043	0.008
MPV (µm ³)	0.728	0.479-1.07	0.137
Total Kolesterol (mg/dL)	0.995	0.985-1.006	0.379
HDL (mg/dL)	1.009	0.984-1.034	0.484
TG (mg/dL)	1.00	0.994-1.005	0.874
LDL (mg/dL)	0.993	0.980-1.007	0.314
hsCRP (mg/L)	0.972	0.864-1.093	0.633
BUN (mg/dL)	1.037	0.973-1.106	0.261
Kreatin (mg/dL)	0.505	0.112-2.284	0.375
Adiponektin (ng/mL)	1.000	1.000-1.000	0.666
Vaspin (ng/mL)	0.007	0.0001-2.549	0.990
Glukoz (mg/dL)	0.983	0.962-1.005	0.127
SKB (mmHg)	1.023	0.977-1.072	0.332
DKB (mmHg)	1.014	0.944-1.089	0.700

TABLO.9. Yavaş koroner akım çoklu değişken değerlendirme

Koroner yavaş akım çoklu değişken değerlendirme			
Değişken	OR	%95 GA	P değeri
Adiponektin (ng/mL)	1.000	1.000-1.000	0.405
Vaspin (ng/mL)	0.000	0.000-0.001	0.001
Trombosit (10³/mm³)	1.027	1.003-1.052	0.027

Gruplar arasında; yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, obezite, VKI, kreatinin, Hb, Na, K, WBC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$; Tablo 5,6). YKA grubunda trombosit sayısı daha düşüktü ($P=0.001$). Adiponektin değerleri her iki grupta benzer olarak bulundu ($P=0.666$ Tablo 8) .Vaspin dağılımı her iki grupta eşit olmadığından yapılan non-parametrik Mann Whitney testinde U testinde vaspin düzeyi YKAF grubunda NKA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.0001$). YKAF'in tekli belirteçleri Tablo 8'de gösterildi. P değeri >0.15 olan değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde vaspin ve trombosit sayısı bağımsız belirteç olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arteri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve myokard iskemisinin efor testi ya da myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile ortaya konduğu, ancak normal koroner anatomiye sahip hasta grubu ilk kez Kemp tarafından Sendrom X olarak tanımlanmıştır (231).

Bu hastalarda anjina nedeni olarak koroner yatağın vazodilatör rezervinin azalması sonucu gelişen miyokard iskemisi gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı tespit edilmesine rağmen verilen opak maddenin daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu durum farklı kategoride değerlendirilerek 'Yavaş Koroner Akım Fenomeni' (YKAF) olarak isimlendirilmiştir (1). Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmiştir (121,154,157). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KYA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak daha önce kardiyak sendrom X'in alt grubu olarak değerlendirilen (232) KYAF'yi, koroner arter hastalığı olarak değerlendirmek daha doğrudur.

Ateroskleroz erken evrede damar duvarı içerisinde ve bulgu vermeyen bir patolojik süreçtir. Hatta bu damar duvarında oluşan depositlerin lümene değilde damar dışına doğru büyümesi ile pozitif remodelling olarak adlandırdığımız süreçte lümen içi anatomi normal olarak izlenir. Endotel disfonksiyonunun gösterildiği YKAF i, KAH nın erken evresi gibi düşünülebilir. Bu durumun endotel düzeyinde tesbiti bize hastalığın progresyon ve tedavisi hakkında önemli ip uçları verebilir.

Koroner arter hastalığı; teşhis, tedavi ve önlenmesinde önemli gelişmeler olmasına rağmen halen önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Artan obezite, insülin direnci ve diyabet insidansı da buna katkıda

bulunmaktadır. Adipoz doku çeşitli bioaktif mediatörlerin salındığı aktif endokrin ve parakrin bir organdır. Vücut ağırlığı homeostazının yanında inflamasyon, koagulasyon, fibrinoliz, insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz üzerinde de etki göstermektedir. Günümüzde leptin, rezistin, adiponektin, omentin, visfatin ve vaspin gibi adipositokinler tip 2 diyabet, lipid metabolizması, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Bu yüzden geleceğin potansiyel ilaç hedefleri arasına girmişlerdir.

Adiponektin adipoz dokudan salınır. Glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde fonksiyon görür. Endotel hücreleri üzerine anti-aterojenik etki gösterir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu tespit edilmiştir. Adiponektinin anti-aterojenik etkisi bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Adiponektin eksikliği oluşturulmuş deney hayvanlarında endotel hasarı ve intimal zayıflama görülmüştür. Adiponektin okside LDL, köpük hücre oluşumunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (233,239). Bu bulgular doğrultusunda yavaş koroner akım fenomeni oluşumu ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişki aşikardır. Bizde çalışmamız da daha önceden endotel fonksiyonları üzerinde etkili olduğu gösterilmiş adiponektin ile patogenezinde endotel disfonksiyonunun rol oynadığı YKAF olan hastalar arasında ki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmamız da yavaş koroner akım fenomeni oluşumunda katkısı bulunan ve adiponektin seviyesini etkileyen ortak faktörlerden; DM, HT, HL, yaş, sigara kullanımı ve VKİ her iki grupta eşit ağırlıkta saptanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yavaş koroner akım fenomeni görülen grupta adiponektin düzeyleri normal koroner akım görülen kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Selçuk H. ve ark. yavaş koroner akım fenomenli hastalarda adiponektin seviyelerini, normal koroner arteri olan hastalara kıyasla daha düşük bulmuşlardır(126). Adiponektinin fizyolojik özelliklerine bakıldığında bizimde beklediğimiz sonuç bu idi. Fakat adiponektinin YKAF üzerindeki

etkilerini anlayabilmek için daha büyük hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda adiponektinin endotel üzerinde olan etkilerini sadece YKAF li hastalarda değerlendirme ile sınırlandıramayacağımız açıktır.

Artmış viseral yağlanma insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Yağlama ve insülin direnci arasında ki ilişkiyi açıklamak için, insülin duyarlılığını modüle eden değişik adipokinler gösterilmiştir. Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, son yıllarda keşfedilen ve viseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Vaspin ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir. İnsülin veya pioglitazon tedavisi serum vaspin düzeylerini normale çevirirken, obez farelere verilen vaspin glukoz toleransında ve insülin duyarlılığında iyileşme sağlamıştır. Chang ve ark. yaptığı bir çalışmada vaspinin endotel hücre apoptozis inhibisyonu yaparak anti-aterojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(230). Endotelial nitrik oksit sentetaz(eNOS) aktivitesinde azalma ateroskleroz patogeneğinde önemli bir role sahiptir. ADMA, eNOS' un bilinen önemli bir endojen inhibitörüdür ve kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Vaspin tedavisi Sprague-Dawley (SD) farelerinde endotelden ve aortadan NO salınımını anlamlı derecede arttırmıştır. Buna ek olarak, yağ asidi endotelial-bağımlı vasorelaksasyonda azalmaya neden olur ve vaspin tedavisi SD farelerinde bu azalmaya karşı koruyucu etkiye sahiptir. Vaspin STAT3 sinyal yolunu aktive ederek ve eNOS fosforilasyonu ile NO biyosentezini sağlar. Buna ek olarak, vaspin tedavisi ADMA'nın yıkılması ve seviyesinin azalmasına neden olan dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) II ekspresyonunda artışa neden olur. Bu bulgular doğrultusunda vaspin anti-aterojenik etki gösteren yeni bir molekül olarak kabul edilebilir (230). Yapılan çalışmalarda artmış vaspin sekresyonunun azalmış insülin duyarlılığı, bozulmuş glukoz metabolizması ve ateroskleroz üzerine kompensatuvar bir mekanizma sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu bilgiyle aynı olarak Choi ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek vaspin konsantrasyonunun erkeklerde metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiş, kadınlarda da vaspin konsantrasyonunun koroner

ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(229). Vaspin ile YKAF ilişkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Bizde çalışmamızda YKAF patogenezinde rol oynayan ve risk faktörleri arasında bulunan ateroskleroz, metabolik sendrom ve insülin direncinde olduğu gibi vaspin seviyelerini yüksek bulmayı bekledik. Çalışmamızda proinflamatuvar etkileri bilinen ve anti-aterojenik süreçte rol aldığı tespit edilmiş olan vaspin değeri YKAF grubunda NKA grubuna göre anlamlı olarak (p: 0.0001) yüksek saptandı. Bu bilgilerden farklı olarak Kobat ve ark. yaptıkları çalışmada anjiyografik olarak en az tek koroner arterde >%70 darlığı olan 40 hasta ile normal koroner artere sahip 40 hastayı karşılaştırmışlar ve KAH olan grupta vaspin seviyelerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (227). Aynı şekilde Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada düşük plazma vaspin konsantrasyonunun KAH ciddiyeti ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (226). Bu bilgiler ışığında vaspin değerinin aterosklerozda kompensatuvar olarak arttığını ve vaspin eksikliğinin ateroskleroza ve KAH' na zemin hazırladığını öngerebiliriz.

Yavaş koroner akım fenomeni olan hastalarda serum adiponektin ve vaspin seviyelerinin öneminin daha iyi anlaşılabilmesi ve aydınlatılabilmesi için adiponektin ve vaspin konusunda dataların birikmesi ve yeterli sayıda hasta ile yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. Am Heart J. 1972 Jul;84(1):66-71.
2. Braunwald, Zipes, Libby A Textbook of cardiovascular medicine Heart Disease 6. th edition Harcourt International edition
3. Valentin F, R.Wayne A, O'Rourke RA, Robert R, Spencer B , Prystowsky E, Nash I Hurst's The Heart, 10th Edition Mc Graw-Hill
4. Chilian, William M. Coronary Microcirculation in Health and Disease: Summary of an NHLBI Workshop. Current Perspectives Circulation. 1997; 95 : 522-528
5. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002 ;105 : 546-9
6. MateoAO, Artinano AA. Highlights on endothelins: a review Pharmacol Res. 1997;36 : 339-51.
7. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002;105: 546-549,
8. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease.Circulation. 2001; 104: 2673-2678.
9. Braunwald Kalp Hastalıkları: A Textbook of Cardiovascular Medicine, C. 2, Edit: Douglas P. Zipes, ve öte. Çev Edit: Emra Aslanger, İtir Şirinoğlu, Nobel Tıp Kitapları LTD. Şti., İstanbul 2007, s. 1103-1104-1105-1107-1108-1109-1111
10. Girişimsel Kardiyoloji, Edit : Ali Otto, ve öte., Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Basımevi, 2007, s. 167.
11. Rubio R, Beme RM: Regulation of coronary blood flow. Prog Cardiovasc Dis 1975;18(2): 105-122

12. Kelley KO, Feigl EO: Segmental alpha-receptor-mediated vasoconstriction in the canine coronary circulation. *Circ Res* 1978; 43:908-917
13. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL, Marcus ML: Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 1989;256:H383-390
14. Kelm M, Schrader J: Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990;66: 1561-1575
15. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO: Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995;92:320-326
16. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV, Chilian WM: Role of nitric oxide in the coronary microvascular response to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation* 1995;91: 1807-1813
17. Losano G, Pagliaro P, Gattullo D, Marsh NA: Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:783-789
18. Kuo L, Davis MI, Chilian WM: Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 1990;259:H1063-1070
19. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Regulation of coronary blood flow: Coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res* 1995;29(5):585-596
20. Liao JC, Kuo L: Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol* 1997;272:H1571-1581
21. Drexler H, Zeier AM, Wollschlager H, Meinem T, Just H, Bonzel T: Flow-dependent coronary artery dilation in humans. *Circulation* 1989;80:466-474
22. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ: Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am J Physiol* 1991;261:H1706-1715

23. Furchgott RF, Zawadzki Jv: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376
24. Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, Chilian WM: Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend to the microcirculation. *Circ Res* 1992;70:465-476
25. Pohl U, Busse R, Kuon E, Bassenge E: Pulsatile perfusion stimulates the release of endothelial autacoids. *J Appl Cardiol* 1986;1:215-235
26. Shen J, Lusinskas FW, Connolly A, Forbes Dewey C, Gimbrone MA: Fluid shear stress modulates cytosolic free calcium in vascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1992;262:C384-C390
27. Altman JD, Kinn J, Duncker JK, Bache RJ: Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in dog. *Cardiovasc Res* 1994;28:119-124
28. Gattullo D, Pagliaro P, Linden RJ, Merletti, Losano G: The role of nitric oxide in the initiation and in the duration of some vasodilator responses in the coronary circulation. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 1995;430:96-104
29. Hintze TH, Vatner SF: Reactive dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circ Res* 1984;54:50-57
30. Lamontagne D, Pohl U, Busse R: Mechanical deformation of vessel wall and shear stress determine the basal release of endothelium-derived relaxing factor in the intact rabbit coronary vascular bed. *Circ Res* 1992;70: 123-130
31. Bassenge E: Control of coronary blood flow by autacoids. *Basic Res Cardiol* 1995;90:125-141
32. Parent R, al-Obaidi M, Lavall M: Nitric oxide formation contributes to α -adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:241-251
33. Miller WL, Belardinelli L, Bacchus A, Foley DH, Rubio R, Berne RM: Canine myocardial adenosine and lactate production, oxygen

- consumption, and coronary blood flow during stellate ganglia stimulation. *Circ Res* 1979;45(6):708-7 18
34. Van Winkle DM, Feigl EO: Acetylcholine causes coronary vasodilation in dogs and baboons. *Circ Res* 1989;65: 158k1593
 35. Broten Tp, Miyashiro JK, Moncada S, Feigl EO: Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. *Am J Physiol*1992;262:H1579-H1584
 36. Pelc LR, Gross GJ, Warltier DC: Changes in regional myocardial perfusion by muscarinic receptor subtypes in dogs. *Cardiovasc Res* 1986;20(7):482-489
 37. Ren LM, Nakane T, Chiba S: Muscarinic receptor subtypes mediating vasodilation and vasoconstriction in isolated, perfused simian coronary arteries. *JCardiovasc Pharmacol* 1993;22:841-846
 38. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM: Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res* 1986;20(7):482-489
 39. Jones CJH, DeFily DV, Patterson J, Chilian WM: Endothelium-dependent relaxation competes with α_1 and α_2 -adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation* 1993;87: 1264-1275
 40. Angus JA, Cocks TM, Satoh K: Alpha-adrenoceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large arteries. *Br J Pharma-col* 1986;88:767-777
 41. Nagao T, Vanhoutte PM Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *Am J Respir Cell & Mol Biol* 1993(8): 1-6
 42. Mehta J: Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995;129:382-391
 43. Dinerman JL, Mehta JL: Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease: Insights into potential mechanisms and their clinical relevance. *J Am Coll Curdiol* 1990,16:207-222

44. Bennet BM, Waldman SA: Cyclic nucleotides and protein phosphorylation in vascular smooth muscle relaxation, In *Physiology and Pathophysiology of the Heart* (Ed. N. Sperelakis), p. 975-998. Norwell, Mass.: Kluwer Academic Publishers, 1995
45. Sperelakis N, Xiong G, Haddad H, Masuda H: Regulation of slow calcium channels of myocardial cells and vascular smooth muscle cells by cyclic nucleotides and phosphorylation. *Mol Cell Biochem* 1994; 140(2): 103-117
46. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415
47. Rubanyi GM, Polokoff MA: Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46(3):328-415
48. Luscher TF, Wenzel RR, No11 G Local regulation of the coronary circulation in health and disease: Role of nitric oxide and endothelin. *Eur Heart J* 1995;16(supplC):51-58
49. Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension* 1991; 18:565-574
50. Bache RJ, Dai XZ, Schwartz JS, Homans DC: Role of adenosine in coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 1988;62:846-853
51. Beme RM: The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *CircRes* 1980;47(6):807-813
52. Narishige T, Egashira K, Akatsuka Y, Katsuda Y, Numaguchi K, Sakata M, Takeshita A Glibenclamide, a putative ATP-sensitive K⁺ channel blocker, inhibits coronary autoregulation in anesthetized dogs. *CircRes* 1993;73:771-776
53. Kusachi S, Thompson RD, Olsson RA: Ligand selectivity of dog adenosine receptor resembles that of adenylate cyclase stimulatory (R_a) receptors. *JPharmacol Exp Ther* 1983;227:316-321

54. Bruns RF, Lu GH, Hugsley TA: Characterization of the A₂ adenosine receptor labeled by [³H]NECA in rat striatal membranes. *Mol pharmacol* 1986;9:331-346
55. Broten TP, Feigl EO: Role of myocardial oxygen and carbon dioxide in coronary autoregulation. *Am J Physiol* 1992;262:H1231-H1237
56. DeFily DV, Chilian WM: Coronary microcirculation: Autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 1995;90:112-118
57. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Distribution and control of coronary microvascular resistance. In *Interactive Phenomena in the Cardiac System* (Eds. Sideman S, Beyar R), p. 181-188. New York Plenum Press, 1993
58. Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Myogenic and flow-dependent control mechanisms in the coronary circulation. *Basic Res Cardiol* 1993;88:2-10
59. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol* 1988;55:H1558-H1562
60. Davis MJ, Donovitz JA, Hood JD: Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992;262:C1083-C1088
61. Meininger GA, Davis MJ: Cellular mechanisms involved in the myogenic response. *Am J Physiol* 1992;263:H647-H659
62. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT: Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science* 1989;254:177-180
63. Komaru T, Kanatsuka H, Dellsperger K, Takishima T: The role of ATP-sensitive potassium channels in regulating coronary microcirculation. *Biorheology* 1993;30:371-380
64. Dole WP: Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29(4):293-323

65. Smith TP Jr, Canty JM Jr: Modulation of coronary autoregulatory responses by nitric oxide: Evidence for flow-dependent resistance adjustments in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:232-240
66. Boatwright RB, Downey HF, Bashour FA, Crystal GJ: Transmural variation in autoregulation of coronary blood flow in hyperperfused canine myocardium. *Circ Res* 1980;47:599-609
67. Dole W, Montville WJ, Bishop VS: Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog. *Am J Physiol* 1981;240(5):H709-H715
68. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Marcus ML: Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. *Circ Res* 1990;66:389-396
69. Chilian WM, Layne SM: Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure: Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res* 1990;66:1217-1238
70. Feigl EO: Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63: 1-205
71. Ueda M, Silvia SK, Olsson RA: Nitric oxide modulates coronary autoregulation in the guinea pig. *Circ Res* 1992;70: 1296-1303
72. Chilian WM, Layne SM, Eastham CL, Marcus ML: Heterogeneous microvascular coronary α -adrenergic vasoconstriction. *Circ Res* 1989;64:376-388
73. Marcus ML: Neural control of the coronary circulation. In *The Coronary Circulation in Health and Disease*, Chapter 6, p. 129-146. New York: McGraw-Hill, 1983
74. Woodman OL, Vatner SF: Coronary vasoconstriction mediated by α 1- and α 2-adrenoceptors in conscious dogs (Part 2 of 2). *Am J Physiol* 1987;253:H388-H393
75. Marcus ML: Humoral control of the coronary circulation. In *The Coronary Circulation in Health and Disease*, Chapter 8, p. 155-187. New York McGraw-Hill, 1987

76. Kelley KO, Feigl EO: Segmental α -receptor mediated vasoconstriction in the canine coronary circulation. *Circ Res* 1978;43(6):908-917
77. Chen DG, Dai X, Bache RJ: Post-synaptic adrenoceptor-mediated vasoconstriction in coronary and femoral vascular beds. *Am J Physiol* 1988;254:H984-H992
78. Young MA, Vatner SF: Regulation of large coronary arteries. *Circ Res* 1986;59(6):579-596
79. Jones CJH, DeFily DV, Patterson JL, Chilian WM: Endotheliumdependent relaxation competes with α_1 and α_2 -adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation* 1993;87:1264-1274
80. Chilian WM: Functional distribution of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors in the coronary microcirculation. *Circulation* 1991;84:2108-2122
81. Nakane T, Tsujimoto G, Hashimoto K, Chiba S: Beta adrenoceptors in the canine large coronary arteries: Beta-1 adrenoceptors predominate in vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:936-943
82. Murphree SS, Saffitz JE: Delineation of the distribution of α -adrenergic receptor subtypes in canine myocardium. *Circ Res* 1988;63:117-125
83. Duncker DJ, Stubenitsky R, Verdouw PD: Autonomic control of vasoinotion in the porcine coronary circulation during treadmill exercise. Evidence for feed-forward P-adrenergic control. *Circ Res* 1998;82:1312-1322
84. Jaiswal N, Malik KU: Methoctramine, a cardioselective antagonist: Muscarinic receptor mediating prostaglandin synthesis in isolated rabbit heart. *Eur J Pharmacol* 1991;192(1):63-70
85. Hoover DB, Neely DA: Differentiation of muscarinic receptors mediating negative chronotropic and vasoconstrictor responses to acetylcholine in isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1337-1344

86. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG, Khairallah PA, Ferrario CM: Fentanyl attenuates porcine coronary arterial contraction through M3-muscarinic antagonism. *Anesth Analg* 1993;76:382-390
87. Su N, Narayanan N: Age related alterations in cholinergic but not α -adrenergic response of rat coronary vasculature. *Cardiovasc Res* 1993;27:284-290
88. Forssman WG, Triepel J, Daffner C, Heym CH: Vasoactive intestinal peptide in the heart. *Ann NY Acad Sci* 1988;527:405-420
89. Gu J, Polak JM, Adrian TE, Tatemoto K, Allen JM, Bloom SR: Neuropeptide tyrosine (NPY)-a major cardiac neuropeptide. *Lancet* 1983 1(8332):1008-1010
90. Franco-Cereceda A, Lundberg JM: Potent effects of neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptide on human coronary vascular tone in vitro. *Acta Physiol Scand* 1987;131:159-160
91. Huang M, Rorstad OP: VIP receptors in mesenteric and coronary arteries: A radioligand binding study. *Peptides* 1987;8(3):477-485
92. Chujo M, Mori H, Tanaka E, Nakazawa H, Okino H: Inhibitory effects of nicorandil on sympathetic coronary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 1994;28:917-922
93. Rudehill A, Sollevi A, Franco-Cereceda A, Lundberg JM: Neuropeptide Y (NPY) and the pig heart: Release and coronary vasoconstrictor effects. *Peptides* 1986;7:821-826
94. Feliciano L, Henning RJ: Vagal nerve stimulation during muscarinic and beta-adrenergic blockade causes significant coronary artery dilation. *J Auton Nerv Syst* 1998;68:78-88
95. Feliciano L, Henning RJ: Vagal nerve stimulation releases vasoactive intestinal peptide which significantly increases coronary artery blood flow. *Cardiovasc Res* 1998;40:45-55
96. Aizawa Y, Murata M, Hayashi M, Funazaki T, Ito S, Shibata A: Vasoconstrictor effect of neuropeptide Y (NPY) on canine coronary artery. *Jpn Circ J* 1985;49:584-588

97. Weihe E, Reinecke M: Peptidergic innervation of the mammalian sinus nodes: Vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, substance P. *Neurosci Lett* 1981;26(3):283-288
98. Brum JM, Bove AA, Sufan Q, Reilly W, Go Vay LW Action and localization of vasoactive intestinal peptide in the coronary circulation: Evidence for nonadrenergic, noncholinergic coronary regulation. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(20):406-413
99. Popma JJ, Smitheman TC, Bedotto JB, Eichhom EJ, Said SI, Dehmer GJ: Direct coronary vasodilation induced by intracoronary vasoactive intestinal peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(6):1000-1006
100. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography, review *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3: 18
101. Ganz P, Ganz W: Coronary blood flow and myocardial ischemia. In *Heart Disease*. Edited by: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. New York: W. B. Saunders; 2001: 1087-1113.
102. Hoffman JI: Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 2000;28: 884-896.
103. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M: Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 459-474.
104. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R: Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136: 136-149
105. Voci P, Pizzuto F, Romeo F: Coronary flow: a new asset for the echo lab *Eur Heart J* 2004; 25: 1867-1879
106. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest*. 1975 Jan;67(1):116-9.
107. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolelle M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with

- otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375-81.
108. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72
 109. Temizhan A, Yavaş Koroner Akım. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:227-229
 110. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology*. 1986 Oct;37(10):751-61.
 111. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. [Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization]. *Z Kardiol*. 1984 Dec;73(12):789-91.
 112. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991 Jun;23(2):117-20.
 113. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;64:956-8
 114. Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989; 64: 956-8.
 115. Clarke J, Davies G, Kerwin R, et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with anjina pectoris. *Lancet* 1987; 1: 1057-9.
 116. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, Dan K, Akagi S, Miyaji K, Munemasa M, Fujimoto Y, Kusano KF, Ohe T. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):765-72.

117. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol.* 2008 Oct;63(5):579-84.
118. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2001 ;22 : 1924-30
119. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 ;38 : 1843-9.
120. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung ACJ Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Am Coll Cardiol.* 1995 ;26 : 1235-41.
121. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, OzdemirR, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14: 155-61.
122. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, Karakaya O. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J.* 2005 ;46 (3) : 373-82.
123. Albayrak S, Ordu S, Yuksel H, Ozhan H, Yazgan O, Yazici M Efficacy of nebivolol on flow-mediated dilation in patients with slow coronary flow. *International heart journal* 2009: 50: 543-53
124. Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2005 ;102 : 419-23.
125. Nurkelam Z, Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, Ozeke O, Sasmaz A Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and Larginine/ asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2007;18 : 545-51.

126. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, Dogan M, Aydin C, Topcu DI, Sasmaz A. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels*. 2009 ;24 : 1-7
127. Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Polat M, Selek S, Celik H, Erel O. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis*. 2008;197 :257-63.
128. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Kuru O, Selecı D, Enli Y, Kaftan A, Kilic M. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels. *Coron Artery Dis*. 2006 ;17 : 331-7.
129. Camsarı A, Ozcan T, Ozer C, Akcay B Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow, *Atherosclerosis* 2008 : 200: 310-4
130. Pekdemir H, Çiçek D, Camsari A, Akkus N, Döven O, Parmaksiz HT Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. . *Acta Cardiol*. 2004 ;59 : 127-33
131. Cin VG ,Pekdemir H, Polat G, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz T,Katircibasi MT, Diffuse İntimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow.*Japanese heart journal* 2003;44:907-19
132. Arat N, Altay H, Sabah I. Elastic properties of aorta are impaired in patients with slow coronary flow phenomenon. *Indian Heart Journal*. 2008; 60 : 119-24.
133. Yılmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63: 579-84.
134. Guray Y, Guray U, Altay H, Cay S, Yilmaz MB, Kisacik HL, Korkmaz S. Aortic pulse pressure and aortic pulsatility are associated with angiographic coronary artery disease in women. *Blood Press*. 2005;14 : 293-7.

135. Dağdelen S, Yaymacı B, İzgi A. Koroner yavaş akım ve miyokardial iskemi ilişkisinin TIMI kare sayısı ve intrakoroner ultrason ölçümleri ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28: 747-51.
136. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2904-10
137. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2705-10.
138. Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):718-29.
139. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3183-93.
140. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
141. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res*. 1996 May;29(5):605-13.
142. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, et al. The response of the myocardial metabolism to

- atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol.* 2001 Apr;78(2):151-6.
143. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J.* 2003 Dec;67(12):1022-8.
144. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J.* 2004 May;45(3):419-28.
145. Burckhartt BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypotension--a case report. *Angiology.* 1998 Jun;49(6):483-7.
146. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol.* 1998 Dec 31;67(3):257-61.
147. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003 Apr;8(2):107-11.
148. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meric M, Dursun I, et al. [Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Sep;3(3):222-6.
149. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Am J Med.* 1988 Mar 11;84(3A):22-7.
150. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49 : 483-7
151. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):879-88.

152. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104:2401-6.
153. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardio* 1991;17:499-506.
154. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72.
155. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146:84-90.
156. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14:155-61.
157. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003;67:1022-8.
158. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J* 2005;46:373-82.
159. Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, et al. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005;102:419-23.
160. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005 May;101:143-5.
161. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2007;18:545-51.

162. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels* 2009;24:1-7.
163. Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis* 2008;197:257-63.
164. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907-19.
165. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004;97:35-41.
166. Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007;385:43-7.
167. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006;108:224-30.
168. Kalay N, Aytakin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:463-8.
169. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, et al. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis* 2007;18:607-13.
170. Ramaswamy SD, Vigmostad SC, Wahle A, et al. Fluid dynamic analysis in a human left anterior descending coronary artery with arterial motion. *Ann Biomed Eng* 2004;32:1628-41.
171. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-93.
172. Kantarci M, Gündoğdu F, Doganay S, et al. Arterial bending angle and wall morphology correlate with slow coronary flow:

- determination with multidetector CT coronary angiography. *Eur J Radiol* 2011;77:111-7.
173. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39 : 185–90.
174. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202
175. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol.* 2008 ;31 : 352-
176. Köşüş A, Sağkan O, Dursun İ, Elcik M, Yazıcı M., Şahin M, Yeşildağ O. Yavaş koroner akımlı hastalarda kalp hızı değişkenliği *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 10-15
177. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report *Int J Cardiol.* 1998 ;67: 257-61.
178. Acikel S, Akcinar Ö; Akdemir R. The relationship between intermittent left bundle branch block and slow coronary flow in a patient presenting with acute coronary syndrome *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2010 ;21 : 595–597
179. Beata Wożakowska-Kapłon, Justyna Niedziela, Paweł Krzyżak, Sebastian Stec. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias *Cardiology Journal* 2009;16 : 462-468
180. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87:777-9.
181. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:57-62.

182. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology*.2008;110(1):39-44.
183. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirim A, Muderrisoglu H. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol*. 2007 Sep;30(9):475-9.
184. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:441-6.
185. Fragasso G. Nebivolol in patients with coronary slow flow: the right drug for the right case *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:296-7.
186. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, Cehreli S. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *J.Electrocardiol* 2006 Apr;39(2):211-8.
187. Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6) : 915-944
188. Ergün A, Leptin(ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1999,19(2) : 130-136
189. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology &Metabolism* 2002; 13(1) :18-23
190. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001. 280 : E827-E847
191. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. leptin : The tale of an obesity gene, *Diabetes* 1996 45 : 1455-1462
192. Montague C T, S O'Rahilly Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 883-8887

193. Miller W H, IM Faust, A C Goldberger, J Hirsch. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol* 1983 245 : E74-E80
194. Fried S K, D A Bunkin, AS Greenberg. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83 : 847-850
195. Reynisdottir S, M Dauzats, A Thörne, D langin Comparison of hormone- sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82 : 4162-4166
196. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Hacettepe- Tas, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241
197. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ*2001; 322 : 193
198. Wiecek A, Kokot, J Chudek, M Adarnczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrol Dial Transplant* 2002; 17 :191-195
199. Ling C, Kingblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001; 505 :147-150
200. Auwerx J, Steals B. Leptin, *The Lancet* 1998 351 :737-42
201. Yamauchi T., et al *Nature* 423, 762-769.
202. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83
203. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-89

204. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40
205. Jansson PA, Pelime F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40
206. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-99
207. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-76
208. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85-89
209. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of c-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-74
210. Yasojima K, Schwab C, McGeer Eg, McGeer PL. Generation of c-reactive-protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51
211. Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, et al. Predictive value of the adipocyte derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J* 2002;43:85-91
212. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291(14):1730-37
213. Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, Hwang JJ, Yang WS. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc* 2009 May; 108(5): 353-66.

214. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2005-10
215. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis *J Biol Chem* 2003;278:2461-68
216. Lago F., Dieguez C. et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-325
217. Kawano K., Hirashima T. et al. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty strain. *Diabetes* 1992;41:1422-1428
218. Silverman GA et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. *J. Biol. Chem.* 2001;276:33292-33296
219. Gettins PG: Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev* 2002;102:4751-480452
220. Q LI, R Chen et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity *The journal of international medical research* 2008;36:625-629
221. Ye, S. Goldsmith, E. J. Serpins and other covalent protease inhibitors *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2001; 11:740-745
222. Hida K., Wada J. et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity 2005; 10610-10615
223. Youn BS. et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:372-377
224. Klötting N., Berndt J. et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue association with obesity and tip 2 diabetes. *Science Direct* 2006;339:430-436

225. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klötting N, Ruschke K, Kovacs P, Youn B, Blüherl M. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2008 Sep 2.
226. Zhang B, Peng W, Li H, Lu Y, Zhuang J, Wang K, Su Y, Xu Y. *Clin Biochem.* 2013 Jul 11. doi:pii: S0009-9120(13)00305-6. 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.028
227. Kobat MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, Bulut M, Aydin S, Dagli N, Yavuzkir MF, Ilhan S. *J Clin Med Res.* 2012 Apr;4(2):110-3. doi: 10.4021/jocmr841w. Epub 2012 Mar 23
228. Li HL, Peng WH, Cui ST, Lei H, Wei YD, Li WM, Xu YW. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Sep;49(9):1547-54. doi: 10.1515/CCLM.2011.236.
229. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, Jang HC, Kim MS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):628-35. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04095.x.
230. Chang Hee Jung; Woo Je Lee; Jenie Yoonoo Hwang; Min Jung Lee; So Mi Seol; Yun Mi Kim; Yoo La Lee; Hyun Sik Kim; Min-Seon Kim; Joong-Yeol Park
231. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54: 735-42.
232. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distant angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52 (8): 507-14.
233. Spranger J, Mohlig M, Wegwitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlosser HW, Brabant G, Schofl C. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (oxf)* 2004;61(6):738-46
234. Zoico E, Di Francesco V, Mazzali G, Vettor R, Fantin F, Bissoli L, Guariento S, Bosello O, Zamboni M. Adipocytokines, fat

- distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(9):M935-9
235. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 2004;145(12):5589-97
236. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A. Plasma adiponectin, insulin sensitivity and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(7):1721-7
237. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2697-703
238. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315(2):264-71
239. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(2):630-5