

**SERUM SALUSİN- $\beta$  DÜZEYLERİ İLE  
KORONER  
YAVAŞ AKIMIN İLİŞKİSİ**

**FATMA AYDIN  
1148205104**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM  
DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. AYDIN AKYÜZ**

**TEZ NO: 2016.16.09.08**

**2019-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SERUM SALUSİN-  $\beta$  DÜZEYLERİ İLE  
KORONER  
YAVAŞ AKIMIN İLİŞKİSİ**

**FATMA AYDIN  
1148205104**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM  
DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. AYDIN AKYÜZ**

**Bu Tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Komisyonu tarafından 02.YL.17.118 proje  
numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No:2016.16.09.08**

**2019- TEKİRDAĞ**

**KABUL ve ONAY**

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde Doç. Dr. AYDIN AKYÜZ danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma,

aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

08/02/2019

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

Dr. Öğretim Üyesi Murat MENGİ

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri üye

Doç. Dr. Cafer ZORKUN

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Üye

Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Fatma AYDIN'ın "Serum Salusin- $\beta$  Düzeyleri ile Koroner Yavaş Akımın İlişkisi" başlıklı tezi 08/02/2019 Cuma günü saat 10:30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Nilda TURGUT

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Doç. Dr.Aydın AKYÜZ'e,

Desteğini talep ettiğim konularda beni geri çevirmeyen sayın Doç. Dr. Şeref ALPSOY'a,

Kliniğimizin Anabilim Dalı Başkanı, talep ettiğim konularda desteğini esirgemeyen ve öngörüsünden faydalandığım sayın Doç. Dr. İbrahim Faruk AKTÜRK'e,

Biyokimya Labaratuvarında çalışmalarımı yürüten sayın Edibe DÖRTKARDEŞ'e ve imkan ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilimdalı başkanı sayın Savaş GÜZEL ve sayın Asuman GEDİKBAŞI'na,

İl dışı olmamdan kaynaklı yaşadığım zorluklarda her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen arkadaşım Esra KARBUZ'a ve ailesine,

Numunelerin toparlanmasında zaman zaman emeği geçen stajyer öğrencim Huriye ŞANVERDİ'ye,

Çalışmayı anlattığımda tereddüt etmeden rızası olarak çalışmaya dahil olan tüm hastalarım,

Yüksek lisans dönemim süresince gerekli özveri ve fedakarlıkla oluşan bu tezde üzerine düşen fedakarlığı yapmaktan geri kalmayan eşim Ufuk AYDIN ve ailesine, özellikle Songül AYDIN, Merve AYDIN ve Nimet AYDIN'a,

Bir de sevgili oğlum, M. Burak AYDIN'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.02.YL.17.118).

## ÖZET

**AYDIN, F. Serum Salusin- $\beta$  Düzeyleri ile Koroner Yavaş Akımın İlişkisi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2018.** Koroner Yavaş Akım (KYA) mikrovasküler ve endotelial disfonksiyon, yaygın ateroskleroz, inflamasyon, trombosit disfonksiyonu gibi durumlara bağlanmasına rağmen patofizyolojisi henüz netliğe kavuşmamıştır. Son çalışmalar Salusin- $\beta$ 'nın, aterosklerozun patofizyolojik süreçleri üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Salusin- $\beta$ 'nin KYA ile potansiyel bir bağlantısı olup olmadığını araştırdık. Çalışmamıza KYA tanısı almış 39 olgu ile sağlıklı 40 olgu dahil edildi. Yavaş akım ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyabet, hiperlipidemi, sigara içme oranları düzeyleri benzer idi (Tüm p değerleri > 0.05). Erkek cinsiyet oranı, diastolik kan basıncı, hipertansiyon bulunma oranları (Tüm p değerleri < 0.05), yüksek duyarlı C- reaktif protein ( $2.80 \pm 1.6$ 'e karşın  $2.21 \pm 1.2$  mg/dl,  $p=0.011$ ) hem de Salusin beta ( $1205 [330-2092]$ 'e karşın  $162 [29-676]$ , pg/ml,  $p<0.001$ ) değerleri yavaş akımlı grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Her iki grubun anjiyografik görüntü kare sayısı (GKS) değerleri karşılaştırıldığında; Sol ön inen koroner arter GKS ( $27.8 \pm 9$ 'e karşın  $19.7 \pm 3.7$ ,  $p<0.001$ ), Sirkümfleks arter GKS ( $22.7 \pm 10$ 'e karşın  $15.6 \pm 3.2$ ,  $p<0.001$ ), Sağ koroner arter GKS ( $23 \pm 7$ 'e karşın  $13 \pm 3$ ,  $p < 0.001$ ) ve ortalama GKS ( $24.8 \pm 5.4$ 'e karşın  $16.7 \pm 3.7$ ,  $p<0.001$ ) yavaş akımlı grupta kontrol grubuna göre oldukça fazla idi. Serum salusin- $\beta$  ile ortalama görüntü kare sayısı arasında iyi bir korelasyon vardı ( $R^2=0.426$ ;  $p>0.001$ ). Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındığında sadece vücut kitle indeksi (Unstandartized Beta  $\pm$  SE =  $0.178 \pm 0.08$ ,  $p = 0.036$ ) ve serum Salusin beta düzeyleri (Unstandartized Beta  $\pm$  SE =  $0.006 \pm 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) KYA'nın öngördürücüsü olarak saptandı. ROC analizi yapıldığında 516 pg/ml'nin üzerindeki serum salüsün beta değerleri %79.5 duyarlılık ve % 85.7 özgüllük ile KYA'nın varlığını öngördürmekteydi. Sonuç olarak, serum salusin- $\beta$  düzeyleri KYA'nın varlığı gösteren en önemli biyokimyasal belirteçlerden biridir. KYA'nın patofizyolojisinde serum salusin- $\beta$ 'nin gerçek bir rolü vardır.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Koroner Yavaş Akım, Salusin Beta, Endotel Disfonksiyon  
Destekleyen Kurumlar: NKUBAP. 02. YL. 17. 118

## ABSTRACT

**AYDIN, F. Relationship of Serum Salusin- $\beta$  Levels with Coronary Slow Flow, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Cardiovascular Physiology, Post Graduate Thesis, Tekirdağ, 2018.** Although the studies attributed the etiology of coronary slow flow (CSF) to microvascular and endothelial dysfunction, widespread atherosclerosis, inflammation, and platelet dysfunction, its pathophysiology has not been clarified. Recent studies have shown that salusin- $\beta$  have an effect on the pathophysiologic processes of atherosclerosis. Therefore, we aimed to determine serum Salusin- $\beta$  levels and its correlation with CSF. 39 patients with CSF and 40 healthy subjects were included in the study. When the characteristics of slow flow and control group were compared; age, BMI, systolic blood pressure, diabetes, hyperlipidemia, smoking rates were similar (All p values > 0.05). Male sex ratio, diastolic blood pressure, hypertension (all p-values < 0.05), - high sensitive C- reactive protein ( $2.80 \pm 1.2$  vs.  $2.21 \pm 1.2$  mg / dl, p = 0.011) as well as salicide beta (1205 [330-2092] versus 162 [29-676], pg / ml, p <0.001) values were significantly higher in the slow-flow group. When the angiographic image frame count (IFC) values of both groups were compared; left anterior descending coronary artery IFC ( $27.8 \pm 9$  versus  $19.7 \pm 3.7$ , p < 0.001), circumflex artery IFC ( $22.7 \pm 10$  versus  $15.6 \pm 3.2$ , p <0.001), right coronary artery IFC ( $23 \pm 7$  versus  $13 \pm 3$ , p <0.001) and mean IFC ( $24.8 \pm 5.4$  vs  $16.7 \pm 3.7$ , p < 0.001) were significantly higher in slow-flow group in comparison to the control group. There was a good correlation between serum salusin- $\beta$  and mean image frame count ( $R^2 = 0.426$ ; p > 0.001). When taken into single and multivariate logistic regression analysis, only body mass index (Unstandard Beta  $\pm$  SE =  $0.178 \pm 0.08$ , p = 0.036) and serum salusin beta levels (Unstandard Beta  $\pm$  SE =  $0.006 \pm 0.01$ , p <0.001) were determined as predictor of CSF. The salusin beta values above 516 pg / ml predicted the presence of CSF with 79.5% sensitivity and 85.7% specificity. In conclusion, serum salusin- $\beta$  levels are one of the most important biochemical markers of the presence of CSF. Serum salusin- $\beta$  of has a real role in the pathophysiology of CSF.

Key Words: Atherosclerosis, Coronary slow flow, Salusin beta, Endothelial Dysfunction

Supporting Institutions: NKUBAP.02.YL.17.118

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	iv
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>ÖZET</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	viii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	x
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xiii
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	xiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>2.1. Koroner Arterlerin Embryolojisi, Histoloji ve Anatomisi</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. Koroner Arterlerin Embryolojisi .....	2
2.1.2. Koroner Arterlerin Histolojisi.....	2
2.1.3. Koroner Arter Anatomisi .....	3
2.1.4. Koroner Arterlerin Fizyolojisi .....	5
<b>2.2 Koroner Kan Akımı ve Direncin Düzenlenmesi</b> .....	<b>7</b>
2.2.1. Epikardiyal Koroner Arterler .....	8
2.2.2. Prekapiller-Arterioller.....	9
2.2.3. Distal Arterioller .....	9
<b>2.3. Direnç Kontrol Mekanizmaları</b> .....	<b>9</b>
2.3.1. Metabolik Kontrol.....	9
2.3.2. Myojenik Kontrol .....	10
2.3.3. Otoresülasyon.....	11
2.3.4. Endotelyal Kontrol.....	11
2.3.5. Humoral Kontrol.....	14
2.3.6. Nöral Kontrol.....	18
2.3.7. Ekstarvasküler Bası Güçleri.....	20
<b>2.4. Yavaş Koroner Akım Fenomeni</b> .....	<b>21</b>
2.4.1. Tanımı ve Prevelansı .....	21

2.4.2. Klinik Tablo.....	21
2.4.3. Koroner Yavaş Akımla İlgili Yapılan Çalışmalar .....	23
2.4.5. Koroner Yavaş Akımda Tedavi .....	30
2.4.6. Koroner Yavaş Akım Tespit Yöntemi .....	32
<b>2.5. Salusinler.....</b>	<b>33</b>
2.5.1. Tanımı ve analizi .....	33
2.5.2. Salusinlerin Hemodinamik Özellikleri .....	34
2.5.3. Salusinlerin Vasküler Düz Kas Hücre ve Fibroblast Proliferasyonu Üzerindeki Etkileri.....	36
2.5.4. Salusinlerin Makrofaj Köpük Hücrelerine Etkisi .....	37
2.5.5. Salusinlerin Aterosklerotik Lezyon Gelişimi Üzerindeki Etkileri.....	37
<b>3. MATERYAL VE METODLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Olguların Seçimi.....</b>	<b>40</b>
3.1.2. Koroner Anjiyografik İnceleme.....	41
3.1.3. Kan Alımı Ve Biyokimyasal Analizler.....	42
3.1.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması .....	42
<b>3.2. Salusin-<math>\beta</math> Ölçümü .....</b>	<b>42</b>
3.2.1. Reaktifler .....	43
3.2.2. Salusin- $\beta$ Reaktiflerinin Hazırlanması.....	43
3.2.3. Analiz.....	44
3.2.4. Salusin- $\beta$ Analizinin Özeti.....	44
<b>3.3. Etik Kurul Onayı .....</b>	<b>45</b>
<b>3.4. İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>45</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	
<b>EKLER</b>	
EK 1-Etik Kurul Onayı	
EK 2-Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A 1</b>	: Adrenerjik Reseptör
<b>A23187</b>	: Kalsiyum İyonofor A23187
<b>Ang II</b>	: Anjiotensin II
<b>AA</b>	: Akım Aracılı Dilatasyon
<b>ABCA1</b>	: ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1; ACAT1
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>ACAT-1</b>	: Asil-Coa:Kolesterol Asiltransferaz-1
<b>ACS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>Ado</b>	: Adenosin (AICA-Ribozit)
<b>ACEİ</b>	: Anjiyo Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>AMP</b>	: Adenozin Monofosfat
<b>Apo E</b>	: Apolipoprotein E Yoksunu
<b>ARB</b>	: Anjiotensin Reseptör Blokerleri
<b>Asil-CoA</b>	: Kolesterol Asiltransferaz-1
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>AVP</b>	: Vazopressin
<b>β1 ve β2</b>	: β1 Ve β2-Adrenerjik Reseptörü
<b>B2</b>	: Bradikinin B2 Reseptörü
<b>BK</b>	: Bradikinin
<b>BMI</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum İyonu
<b>CAD</b>	: Koroner Arter Disfonksiyon
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>Cc</b>	: ml
<b>CD36</b>	: Cluster Of Differentiation 36
<b>Ce</b>	: Kolesterol Ester
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanosin Monofosfat
<b>CLAD</b>	: Corrected Lad
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>Cx</b>	: Sirkumflex Arter

<b>DYL-K</b>	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol)
<b>EET</b>	: Epoksieikosatrienoik Asit
<b>EDHF</b>	: Endotele Bağımlı Hiperpolarize Edici Faktör
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
<b>ET 1</b>	: Endotelin-1
<b>F</b>	: French
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration(Gıda ve ilaç idaresi)
<b>FFR</b>	: Fraksiyonel Akım Rezervi
<b>FMD</b>	: Akım Aracılı Dilatasyon
<b>Ft3</b>	: Triiyodotironin
<b>Ft4</b>	: Tiroksin
<b>H1-H2</b>	: Histamin Reseptörleri
<b>5-HT2B, 5-HT1B / 1D</b>	: 5-Hidroksitriptamin Reseptörleri
<b>Hs-CRP</b>	: Yüksek-Duyarlı C-Reaktif Protein
<b>K+</b>	: Potasyum
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>KYA</b>	: Koroner Yavaş Akım
<b>LAD</b>	: Sol Ön İnen Arter
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>LMCA</b>	: Sol Ana Koroner Arter
<b>LV</b>	: Sol Ventrikül
<b>M1, M3</b>	: Muskarinik M1, M3
<b>m<sup>2</sup></b>	: Metre Kare
<b>Mg-dl</b>	: Miligram Desilitre
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>mm</b>	: Mililitre
<b>mm hg</b>	: Milimetre Civa
<b>n</b>	: Kişi Sayısı

<b>NF-KB</b>	: Nükleer faktör Kappa Beta
<b>N / L</b>	: Nötrofil/ Lenfosit
<b>nM</b>	: Nanometre
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>NTG</b>	: Nitrogliserin
<b>P450</b>	: Sitokromp 450 Monooksijenaz
<b>P dalga</b>	: EKG'deki ilk pozitif saptadır. Atrial depolarizasyonu temsil eder.
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin I2
<b>PL</b>	: Posterolateral Arterin
<b>QTd</b>	: QT dispersiyonu
<b>R</b>	: Direnç (rezistans)
<b>RCA</b>	: Sağ koroner Arter
<b>RDW</b>	: Red Cell Distribution Width
<b>ROC</b>	: Reciever Operator Characteristics Curve
<b>SA</b>	: Sirkumfleks Arter
<b>SKA</b>	: Sağ Koroner Arter
<b>SÖİKA</b>	: Sol ön inen koroner Arter
<b>Sr-A</b>	: Temizleyici Reseptör Sınıfı A
<b>SR-A</b>	: Toplayıcı Reseptör Sınıf A
<b>TBA</b>	: Te-Trabutılmonyum
<b>TEA</b>	: Tetraetilamonyum
<b>TG</b>	: Triglisericid
<b>TFC</b>	: TIMI kare sayısı
<b>TIMI-GKS</b>	: Thrombolysis In Myocardial Infarction -Görüntü Kare Sayısı
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>TOR2A</b>	: Burulma Distonisi İle İlişkili Gen
<b>Tp-Te</b>	: T tepe noktası (Tp) ve T ucu (Te)
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimule Edici Hormon
<b>VSMC</b>	: Vasküler Düz Kas Hücreleri
<b>YYL-K</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Koroner Arter-Koroner Venler.....	5
<b>Şekil 2.2:</b> Koroner Arter Dalları.....	5
<b>Şekil 2.3:</b> Endotel Hücrelerden Vazodilatatif Maddelerin Salınımı ve Damar Düz Kasda Etkileri	
<b>Şekil 2.4:</b> Kollateral Arterlerde Çeşitli Vazodilatörlerin ve Vazokonstrüktörün Şematik Gösterimi .....	15
<b>Şekil 3.1:</b> Salusin- $\beta$ Standart Çözeltisinin Hazırlanması.....	44
<b>Şekil 4.1:</b> Ortalama Görüntü Kare Sayısı İle Serum Salusin- $\beta$ Düzeylerinin İlişkisi.....	46
<b>Şekil 4.2:</b> Serum Salusin- $\beta$ 'nın ROC analizi eğrisi.....	48

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 2.1:</b> Primer Koroner Yavaş Akımın Teşhisi İçin Ölçütler.....	21
<b>Tablo 2.2:</b> Salusinlerin Kardiyovasküler Hücreler Üzerindeki Aterosklerotik Etkileri.....	39
<b>Tablo 3.1:</b> Salusin- $\beta$ Özellikleri.....	43
<b>Tablo 4.1:</b> Yavaş Akım ve Kontrol Grubunun Demografik, Antropolojik, Biyokimyasal ve Anjiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 4.2:</b> Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyonu ile Yavaş Akımın Öngördürücü Değişkenlerinin Analizi.....	49

## 1. GİRİŞ

Koroner yavaş akım (KYA) olgusu, anjiyografide herhangi bir koroner bulgu olmaksızın, distale opak maddenin geç ulaşması ile karakterize edilen gözlemsel bir bulgudur (Kaya ve ark. 2012). Tambe ve arkadaşları (1972) tarafından ilk kez tanımlanmış olup, bu durumu mikrovasküler dirence bağlamışlardır (Tambe ve ark. 1972, Wang ve ark. 2016). Goel ve arkadaşlarının çalışmalarında Koroner Arter Hastalığı (KAH) şüphesi ile Koroner Anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda KYA görülme sıklığının %1-7 arasında olduğu ifade edilmiştir (Goel ve ark. 2001). KYA etiolojisinde mikrovasküler ve endotelial disfonksiyon, yaygın ateroskleroz, inflamasyon, trombosit disfonksiyonu gibi durumların rol oynadığı düşünülmektedir (Li ve ark. 2006<sup>a</sup>, Sezgin ve ark. 2003, Koç ve ark. 2015). Birçok çalışma yapılmasına rağmen henüz patofizyolojisi netliğe kavuşmamıştır.

2003'de Salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$  olarak tanımlanan Salusinler, aynı öncül prosalusinden üretilen sırasıyla 28 ve 20 aminoasitlerinin birbiri ile bağlantılı biyoaktif peptitleridir (Watanebe ve ark. 2011, Sun ve ark. 2015). Makrofaj köpük hücre oluşumunu Salusin- $\beta$  arttırırken, Salusin- $\alpha$  azaltmaktadır (Watanebe ve ark. 2011). Salusin- $\beta$  vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) ve fibroblastlar üzerinde salusin- $\alpha$ 'ya göre daha güçlü mitojenik etkiye sahiptir (Sun ve ark. 2015). Aterosklerotik lezyonları ağırlaştırır ve endotel hücre inflamasyonunu teşvik ederek endotel disfonksiyona neden olur (Sun ve ark. 2105). Ayrıca aterom plaklarından çok yoğun olarak salgınır. İnflamasyonu, Nükleer Faktör Kappa Beta (NF-KB) inflamasyon yolağını aktifleyerek yapar (Lawrence 2009). KAH'ı olan hastalarda Salusin- $\beta$  seviyesinin artması, Salusin- $\alpha$  seviyesinin ise azalması, proaterogenez ve antiaterogeneze katkıda bulduklarını, dolayısıyla ateroskleroz ile yakından bağlantılı olduklarını düşündürmüştür (Sato ve ark. 2013).

KYA'nın en önemli sebeplerinden olan ateroskleroz ve endotel disfonksiyon göz önüne alındığında, Salusin- $\beta$ 'nin KYA ile potansiyel bir bağlantısı olabileceğini düşündük. Vasküler ateroskleroz hastalıklarının tespitinde önemli aday bir biyobelirteç olduğunu da gözönüne alarak, serum Salusin- $\beta$  düzeylerini ve KYA arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arterlerin Embryolojisi, Histoloji ve Anatomisi

#### 2.1.1. Koroner Arterlerin Embryolojisi

Koroner arterlerin her ne kadar orijin yeri aorta olarak gözüksede, çalışmalar, asıl yerinde oluştuktan sonra ikincil olarak aortaya girdiklerini göstermektedir. Koroner arterlerin hücrel prekürsörleri, epikardiumun hücrel primordriumunda meydana geldiğini düşündürmektedir (Carlson 2014). Bundan dolayı iki ihtimal üzerinde durulmaktadır. Birincisi, başka yerde oluşmuş anjioblastların, proepikardial hücrelerin göçüyle kalbin yüzeyine dağılması, ikincisi, epikardiumun kendisinden köken alıp, aortaya doğru göç etmesi ve aort duvarına doğru sonradan yerleştiğini düşündürmektedir (Sadler 2011). Koroner arterler aortaya, endotelial hücrelerin arterden aortaya doğru girmeleriyle bağlanırlar (Sadler 2011). Koroner arterlerin düz kas hücreleri, aortik ark türevlerdeki gibi karışık nöral krest mezodermal köken yerine daha çok mezodermal bir kökene sahiptir (Carlson 2014). Oluşan bu yeni mezonşimal hücreler koroner arterlerin endotel ve düz kas hücrelerinin yapısına katılırlar. Bu arterlerin proksimal segmentlerinin duvarlarındaki düz kas hücrelerinin yapısına aynı zamanda nöral krest hücreleri de katılır (Sadler 2011).

#### 2.1.2. Koroner Arterlerin Histolojisi

Koroner arterler diğer kas arterlerine benzer şekilde üç eş merkezli zar ve kendilerine özgü özelliklerden oluşur. Mesela adventisya, diğer kas arterlerine göre oldukça kalın, hafifce sıkıştırılmış kollejenler, yağ dokusu ve bazı elastik liflerden oluşur. Mediadaki düz kas hücre demetlerinin zengin bir sinir donatısı vardır. Hem media hem adventisya dairesel olarak düzenlenmiş demetlerin yanı sıra uzunlamasına düz kas demetleri de içerir. Bu özellik koroner arterlerin sistol ve diastol esnasında tekrar tekrar eğilip bükülmesine olanak tanır. Koroner arterlerin kollejen-elastik lif oranları da kendilerine özgüdür. Yüksek gerilme mukavemetini ve nispeten düşük esnekliği yansıtan bir lif yapısı vardır. Koroner arterler epikardiyal dokuda buldukları yerden, miyokardiyal tabakadaki kılcal ağa kan akışını sağlayan arteriyollerini oluştururlar. Koroner arterin hastalık nedeniyle tıkanmasına yanıt olarak arteriyoller arasındaki tamamlayıcı bağlantılar oluşur. Böylece kan akışı devam eder (Ovalle ve Nahirney 2013).

### 2.1.3. Koroner Arter Anatomisi

Koroner arterler, kalbin Miyokard tabakasında bulunur. Aort ve kapillerler arasında, kalbin çevresini sarar ve fonksiyonel olarak devam etmesini sağlarlar. Koroner arterler üç segmente ayrılmıştır. Sol Ön inen Atardamar (LAD), Circumflex Atardamar (Cx) ve Sağ Koroner Atardamar (RCA) olmak üzere üç ana grupta değerlendirilir. LAD ve RCA aortik kökün sağ ve sol sinüs valsalvalarının üst üste birlik kısmından köken alır. Aort kapağının oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arter sağ koroner artere göre biraz yukarıda ve arkadadır (Tüysüz 2005). LAD ve Cx arterin orijini aynı damardır. Cx arter ise LAD'den ayrılarak dallanır (Bkz.Şekil 2.2). Bunların dışında İnterventriküler veya atriyoventriküler oluklarda bulunan epikardiyal koroner arterler de mevcuttur. Bu arterler epikardial yağ gömülür ve bu yağ tabakasının, kalp kasılmasının neden olduğu sürtünmeye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Faletra ve ark. 2009). RCA genellikle sağ ventrikülü, sol ana koroner arter (LMCA), ventriküler septumun ön kısmını ve sol ventrikül ön duvarını besler. Sol ventrikülün geri kalan bölümleri ise baskınlık gösteren koroner arter tarafından beslenir (Öztürk ve Sivrioğlu 2013).

**Sol Ana Arter (LMCA):** Sol koroner sinüsten köken alan, 4-5 mm'lik bir başlangıç çapı vardır. Uzunluğu 5-20 mm arasındadır. Sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumflex (LCx) arter olmak üzere iki dal verir. Sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumflex (LCx) ayrılmadan önce 5-10 mm pulmoner gövdenin arka-sol kesiminden geçer (Öztürk ve Sivrioğlu 2013, Faletra ve ark. 2009).

**Sol Ön İnen Arter (LAD):** Sol ana arterden köken alır. Ventriküler septum boyunca anterior interventriküler sulkusda seyreder (Öztürk ve Sivrioğlu 2013). Pulmoner konusun arka lokasyonuna doğru uzanır. Burada birinci septal dala ayrılır. Kalbin, apeksini dolanır ve 1-2 cm sonrasında bifurkasyon yaparak son halini alır (Tüysüz 2005). Sol ventriküle doğru gelişen dallar diagonal arterlerdir. Bu dallar, sol ventrikülün anterolateral bölgesini beslerler. Süperiordan inferiora doğru diagonal 1, 2 diye adlandırılırlar. Ayrıca LAD'den ayrılan pekçok Septal perforan dallar mevcuttur. Bu dallar ile de septumun ön 2/3'lik kısmı ve apikal kısmını besler (Faletra ve ark. 2009, Tüysüz 2005).

**İntermediyer Dal:** Bazı kalplerde LMCA'dan LAD ve Cx'in ayrıldığı noktadan bir açı oluşturarak, trifurkasyon görüntüsü veren üçüncü bir daldır. Median arter olarak da bilinir (Faletra ve ark. 2009).

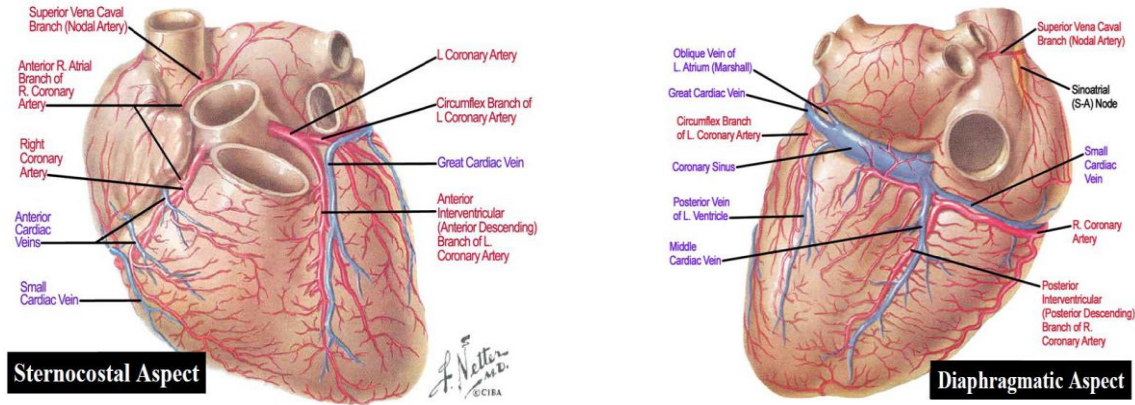


**Sirkumflex Arter (Cx):** Sol ön inen koroner arterden 90°'lik (Doğan 2011) bir açıyla ayrılır. Sol atrial apendiks altından geçerek, atriyo-ventriküler oluk boyunca ilerler ve geniş marjına yakın bir yerde sona erer (Tüysüz 2005). Sol ventrikülün %15-25'ini (lateral ve posterior serbest duvarını) (Spaan ve ark. 2000) besler, dominant ise %40-50'sini besler (Tüysüz 2005). Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir. Sol atrial veya marjinal dallar, Posterolateral dallar ve nadir olarak Sinotrial (SA) düğüm dalı verir. Marjinal dallar birinci marjinal, ikinci marjinal gibi isimler alır ve postero-medial papiller kasda dahil olmak üzere, sol ventrikül duvarının lateral yönüne kan sağlarlar (Faletra ve ark. 2009). Sol koroner arter dominantlığı olan kişilerde sirkumfleks arterden posterior desendan arterini çıkar. %10'luk bir insan grubunda sirkumfleks arter, posterior interventriküler sulkusa kadar uzanarak, atrioventriküler nodu besleyebilir. Böyle durumlar sol dominant, predominant olarak tanımlanır. Posterior Desendan Arter (PDA), RCA kökenli ise sağ dominant, LCx kökenli ise sol dominant dolaşım söz konusudur (Öztürk ve Sivrioğlu 2013). %5'lik bir insan grubunda ise sinus nod arteri sirkumfleks arterden köken alır (Tüysüz 2005).

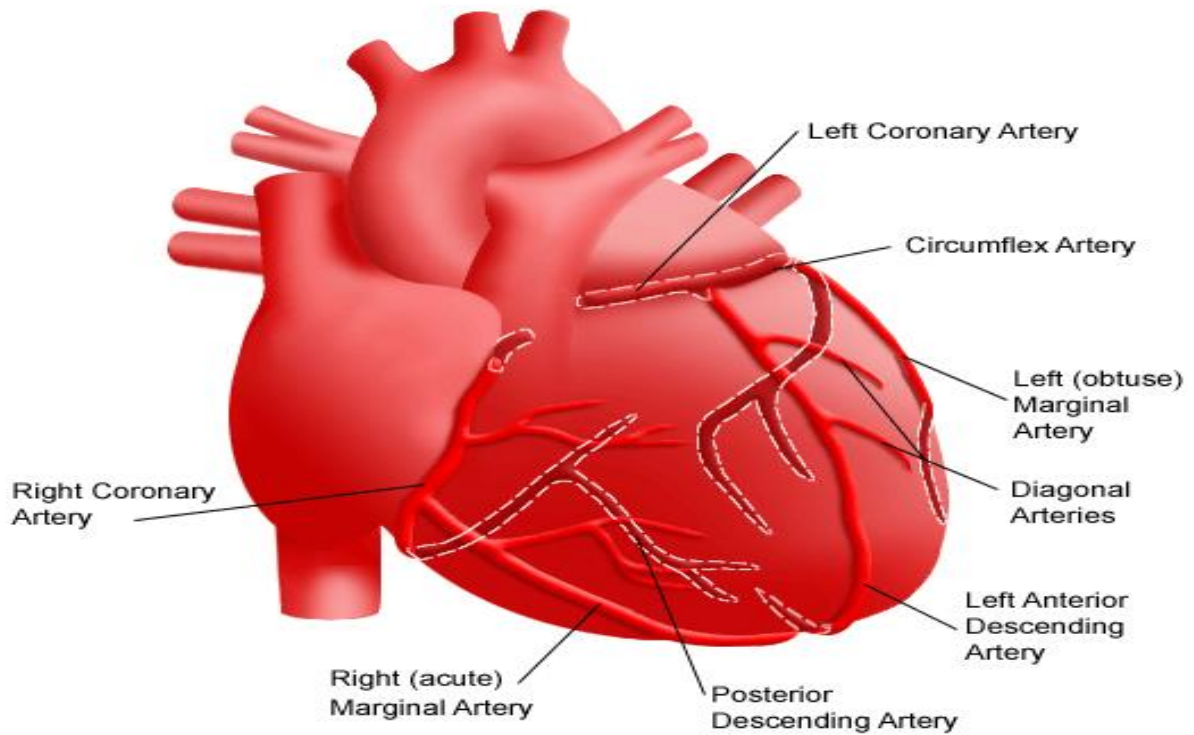
**Sağ Koroner Arter (RCA):** Valsalva sinüsünün sağ ön kısmından köken alır. Sağ koroner arter, aortadan köken aldıktan sonra pulmoner arter sağ arka kesimine girer ve buradan sağ atrial apendix altından geçerek sağ atrioventriküler oluğa doğru, epikardial yağ dokusunda yerleşir (Öztürk ve Sivrioğlu 2013). Anjiyografide, sol anterior oblik düzlemde 'c' şeklinde görülür. İnsanların %90'ında atrioventriküler sulkustan posterior interventrikülere doğru lokasyon alır (Tüysüz 2005). Beslediği alanlar, Sağ atrium, Sağ ventrikül ve Sol ventrikül arka duvarının (%25-35)'ini (Tüysüz 2005), interventriküler septumun arka 1/3 lik alanıdır. Atrioventriküler nod arteri ve atrial dalların çoğu genellikle sağ koroner arterden çıkarlar. Atrial dalların sol koroner arter dolaşımına katkısı çok azdır. Verdiği dallar, Conus dalı, Sinotrial nodal arter, Sağ ventrikül dalları, Akut marginal dallar, atrioventriküler nodal arter dalı, bifurkasyon sonrası posterior desendan arter ve posterolateral dallara ayrılır. Bazı küçük dallar ise, septumu delerek 1/3 arka kısmını besler (Tüysüz 2005).

Epikardial arterler daha küçük penetralara ayrılırlar. Myokardial duvarı epikardiumdan endokardiuma doğru ilerleten yoğun intramural vasküler ağları perfüze eden arterlerdir. Koroner sinüsde yer alan epikardial damarlar, doğrudan doğru atriuma boşaltan büyük bir venöz yapıdır (Bkz. Şekil 2.1). Sağ ventrikülün serbest duvarının epikardial venleri doğrudan atriuma doğru akar. Venöz kanın küçük bir yüzdesi tebasian damarlar yoluyla doğrudan ventriküllere akar. Epikardial damarlar arasında birçok anastomoz vardır. Bir epikardial damarın tıkanması diğer epikardial venlerin yönüne doğru akıcı bir şekilde yön

verir. Böyle bir anastomoz yapısı oldukça faydalıdır. Epikardial venlerdeki düşük basınç nedeniyle içlerindeki akış kolaylıkla engellenebilir (Spaan ve ark. 2000)



Şekil 2.1: Normal Koroner Anatomi (Koroner Arter-Koroner Ven) (Netter 2017)' den alınmıştır.



Şekil 2.2: Koroner Arter Dalları ( Doğan 2011)'den alınmıştır.

#### 2.1. 4. Koroner Arterlerin Fizyolojisi

İnsanda koroner akım, istirahat durumunda yaklaşık 225 ml kadardır. Kalp kasının bir gramına 0,7-0,8 ml düşecek kadar ya da total kalp debisinin % 4-5'i kadardır. Ağır egzersiz

halinde kalp, bu oranı 4 ila 7 kat fazlalaştırarak, normal halinden daha yüksek arter basıncına karşı kan pompalar. Bu durum, kalbin performansını 6-9 kat fazlalaştırır. Böylece koroner akım da 3-4 kat artmış olur. Bu durumda kalp, enerji kullanım potansiyelini artırarak aradaki farkı kompanse etmeye çalışır (Hall 2013, Duncker ve Bache 2008).

Koroner kan akımı, kalp kası kasılmasıyla intramural koroner arterlerin sıkışmasının neden olduğu aortik basınç dalgasıdır. Pulsatil bir akıma sahiptir. Bu sıkıştırma etkisi, sistolik arterdeki akış basıncı daha yüksek olmasına rağmen, ortalama sistolik arter akışının ortalama diyastolik akıştan daha düşük olmasına neden olur. Diyastolik akım miyokardiyal kontraksiyondan sonraki gevşeme fazında olur ve aortik diyastolik basınçla paralel biçimde azalır. Sistolde ise venöz akım baskındır ve diyastolün tamamı boyunca venöz akım hemen hemen hiç yoktur. Bu hacim değişimi kalp kasının büzülmesiyle içinden geçen damarları sıkarak oluşur (Spaan ve ark. 2000).

Arterlerde ve venlerdeki koroner kan akımının pulsasyonu, miyokardın intramiyokardiyal komplians ile uyum içinde kan pompaladığını gösterir. Bu pompalama performansı, koroner arterlerdeki kan akımına, arteriyollerin gösterdiği direnç ile düzenlenir. Çıkış direnci ise intramural kardiyak venler ile ilişkilidir. İntramiyokardiyal kapiller basınç hem arteriyel hemde venöz cevapları etkiler, fakat baskın olarak çıkış direnci ile uyum içindedir (Duncker ve Canty 2013, Spaan ve ark. 2000).

Kalpte yeterli miktarda perfüzyon sağlanabildiği zaman vücudun ihtiyacı olan besin ve oksijen alışveriş devamı söz konusudur. Metabolizma hızı veya değişen bazı koşullar karşısında koroner sistemin hızlı bir şekilde yeni koşullara adapte olması gerekmektedir. Miyokardiyal arz sunum dengesi sağlanamadığı zaman yetersiz perfüzyon sonucunda kalpte kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, iskemi ve enfarktüs gibi patolojik durumlar oluşturabilir (Duncker ve Canty 2013). Miyokardiyal oksijen ihtiyacında önemli olan unsurlar; kalp atım hızı, miyokardiyal kontraktilite ve ventrikül çalışmasıdır (Duncker ve Bache 2008, Duncker ve Canty 2013). Koroner arterler ve kapillerler dışında oksijenin dokulara taşınmasında gerekli olan hemoglobinin önemi de büyüktür (Spaan ve ark. 2000, Duncker ve Bache 2008).

Koroner perfüzyon, koroner arterlerin sistol ve diastol anında maruz kaldığı basınçtan etkilenir. Sistol sırasında kontraksiyon halindeki ventrikül nedeni ile intramusküler arterler sıkıştırılmış durumdadır. İntramural damarların sıkılması sistolik intravasküler basıncı artırır ve bu durum sistolik venöz çıkışın artmasına, ayrıca sistolik arter girişinin azalmasına neden olacaktır. Hatta, sistol sırasında artmış doku basıncı subendokardiyal kan akımının yeniden dağılımını sağlayarak kanın koroner sinüse retrograd akışına sebep olur (Spaan ve ark. 2000).

Kalp hızı, perfüzyon zamanını etkilediği için koroner perfüzyonu önemli ölçüde etkiler. Kalp atımındaki herhangi bir artış diyastol zamanını uzatacağından perfüzyon süresini kısaltır (Spaan ve ark. 2000, Duncker ve Canty 2013).

Dirençli arterlerin lümen çapı, damarın kendi yapısal özellikleri ve duvarında bulunan düz kas hücrelerinin aktif kasılması tarafından uygulanan vazokonstriksiyon seviyesi ile belirlenir. Direnç arterlerinin çapının, mikrovasküler kan akımının dağılımı ve sistemik kan basıncının kontrolü üzerinde büyük bir etkisi vardır. Hem akut hemde kronik olarak dirençli arter çapının regülasyonuna, zamansal özelliklerine ve onların karşılıklı bağımlılığına katkıda bulunan mekanizmalar damar çapını sürekli değişken kılar. Bu dinamik hücresel yeniden konumlandırma, duvar stresinin aktif kontraktür dışındaki mekanizmalar tarafından karşılanmasına olanak sağlar. Küçük arteriyel damarlar (iç çapı <300 um) vücuttaki kan akımına direncin % 80'inden fazlasını sağlarlar dolayısıyla kan basıncının kontrolünden ve kan akışının bölgesel dağılımından büyük oranda sorumludurlar (Martinez-Lemus ve ark. 2008).

Akıma olan direnç aşağıdaki mekanizmalarca kontrol edilir (Camici ve ark. 2017).

- Metabolik kontrol,
- Prearteriol Myojenik kontrol,
- Otoresülasyon,
- Endoteliyal kontrol,
- Humoral kontrol
- Nöral kontrol,
- Ekstravasküler bası güçleri,

Bu kontrol mekanizmaları herhangi bir hastalık durumunda bozulabilir ve miyokardial iskemi ya da daha ileri boyutlu patolojilere zemin hazırlayabilir (Duncker ve Canty 2013, Spaan ve ark. 2000).

## 2. 2. Koroner Kan Akımı ve Direncin Düzenlenmesi

İnsanda epikardial koroner arterler 0.3 ila 5 mm çapındadır ve normalde kan akımına karşı direnç oluşturmazlar. En yüksek kan akımı derecesinde bile insan epikardiyal arterleri boyunca direnç görülmez (Duncker ve Canty 2013). Toplam koroner direncin büyük bir oranı arteriyel düzeyde gerçekleşir. Bu da prearteriyoler, arteriyoller ve kapiller seviyeden ibarettir (Duncker ve ark. 2015).

Egzersiz, miyokardiyal oksijen ihtiyacının artırılması için en önemli fizyolojik uyarıdır. Artmış kan akımı için iskelet kası egzersizinin gerekliliği, iskelet kasındaki rezistans damarlarının vazodilatasyonu ile sağlanır, bu da kalp debisinde bir artış gerektirir ve arter basıncındaki bir artışla kolaylaştırılır. Koroner rezistans damar tonusundaki bir artış, koroner kan akışını ve dolayısıyla oksijen kaynağını sınırlandırır, böylece oksijen ekstraksiyonu arttırmak için miyokardı zorlar ve bu da koroner venöz oksijen seviyelerinde bir azalmaya neden olur. Tersine, koroner tondaki bir azalma kan akışını ve kalbe giden oksijen miktarını arttıracaktır; oksijen tüketimi sabit kalırsa, oksijen ekstraksiyon azalacak ve koroner venöz oksijen seviyeleri artacaktır. Böylece koroner venöz oksijen gerginliği, oksijen kaynağı ve kalbin talebi arasındaki dengeyi yansıtan koroner direnç damar tonusuyla belirlenir (Duncker ve Bache 2008).

Koroner vasküler yatağın medikal ve mekanik stimülasyona cevap olarak kan akımında maksimal veya maksimale yakın artışı sağlayacak hiperemi seviyesi ile istirahat seviyesinin üstünde akım sağlayabilme kapasitesine koroner vaskuler rezervi denir. Bir diğer ifadeyle koroner akım rezervi, maksimal hiperemik akımın istirahat koroner akımına oranı olarak tanımlanır. Bu koroner kan akımını artırabilme kapasitesi egzersiz, çeşitli farmakolojik ajanlar, lümen tıkanıklık yapan koroner lezyonlar olduğu zaman kullanılır ve miyokardın kan akımında bir azalma olmasını engellemeye çalışır. İşte bu stimulatörlerin etki ettikleri yerler koronerler boyunca olan ve ayarlanabilen direnç yerleridir (Collins 1993, Hoffman 1984).

Koroner arterlerde bulunan direnç düzenleme yerleri adeta iç içe geçmiş seri bir fonksiyonel kapak izlenimini uyandırır. Bu direnç düzenleme alanları, koroner rezistansa göre koroner akımı ve koroner arter basıncını ayarlarlar (Duncker ve Canty 2013).

### **2.2.1. Epikardiyal Koroner Arterler**

İletkenlik damarları olarak bilinirler. Adipoz doku ile çevrelenmiş üç katmanları (adventitia, medya ve intima) ile kalın bir duvara ve vasa vazorum'a sahiptir. Yaklaşık 500 µm'den 2 ila 5 mm'ye kadar değişen çapları vardır. Bunlar koroner mikrodolaşım dediğimiz küçük arter ve arteriollere yol açarlar. Epikardiyal koroner arterler bir kapasitans fonksiyonuna sahiptir ve koroner kan akımına (CBF) çok az direnç gösterirler. Dağılımları üç modele ayrılmıştır Tip I dallanma paterni, endokarda yaklaştıkça çaplarını azaltan çok sayıda dal ile karakterizedir. Tip II paterni, trabeküller ve papiller kasların subendokardına doğru transdüksiyon kanalını yönlendiren daha az proksimal dal ile karakterize edilir; bu,

subendokarduma kan akışını destekleyen bir düzenlemedir. Tip III paterni subepikardiyal tabakayı vaskülarize eden küçük proksimal dallara sahip epikardiyal damarlarla karakterizedir. Epikardiyal arterlerdeki direnç, mevcut ateroskleroz olmadığı sürece ihmal edilebilir düzeydedir (Camici ve ark. 2017, Kaski ve ark. 2018).

### **2.2.2. Prekapiller-Arterioller**

Epikardiyal arterleri myokardiyal arterlere bağlayan rezistans damarlarıdır ve koroner kan akımının esas kontrol noktalarıdır. Toplam koroner direncin %25-35'ini oluştururlar. Bu küçük arterler yaklaşık 100 ila 500  $\mu\text{m}$  arasında değişen çaplara sahiptir, uzunlukları boyunca ölçülebilir bir basınç düşüşü ile karakterize edilir ve difüze miyokardiyal metabolitler tarafından doğrudan vazomotor kontrolü altında değildir (Camici ve ark. 2017). Spesifik işlevleri, koroner perfüzyon basıncı veya akışı değiştiğinde dar bir aralıkta arteriollerin kaynağındaki basıncı korumaktır. Daha proksimal (500 ila 150  $\mu\text{m}$ ) akıştaki değişikliklere de baskın olarak yanıt vermektedirler fakat daha uzak (150 ila 100  $\mu\text{m}$ ) basınçtaki değişikliklere daha fazla duyarlıdır (Kaski ve ark. 2018). Prearteriyoler direnç mekanizması prekapiller arteriollerin başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı oluşturur (Chilian 1997).

### **2.2.3. Distal Arterioller**

Kan akışının metabolik regülasyonunun yeridir, çünkü distal arterioller tonları, çevrelerindeki kardiyak miyositlerin metabolik aktiviteleri sırasında ürettiği maddelerden etkilenir. 100  $\mu\text{m}$  'den daha küçük çaplara sahip olan ve yolları boyunca basınçta önemli bir düşüş ile karakterize edilen arteriollerle temsil edilir. Bu distal arterioller, nöral uyarı ile tonus sağlar ve lokal vazodilatör ürünler ile cevap verilir (Kaski ve ark. 2018).

## **2.3. Direnç Kontrol Mekanizmaları**

### **2.3.1. Metabolik Kontrol**

Dokuların oksijen ve besin kullanımı arttığında ve buna bağlı olarak miktarları azaldığında, dokulardan salınan vazodilatör maddelerin oluşumu ve salınımı da bir o kadar artacaktır. Mekanizmaya göre salınan vazodilatör maddeler prekapiller sfinkterlere, metarteriollere ve arteriollere difüze olarak bu alanlarda dilatasyon oluşturmaktadır. Dilatasyon sonrasında kan akımında artış olacak ve dokuların gereksinim duyduğu oksijen ve besin maddelerini karşılayacaktır. Sonrasında tekrar vazodilatör maddelerin seviyesi normal düzeylere inecektir. Diğer teoriye göre dokularda kullanımı artmış olan oksijen ve besin

maddelerinin miktarının azalması düz kas kasılı olarak kalabilmek için oksijene ihtiyaç duyacağı için vasküler sistemi dilate eder (Hall 2013).

Koroner arterler için düşünecek olursak, artan miyokardial oksijen ihtiyacı ile doğru orantılı olarak vazodilatör maddeler ve koroner kan akımının artması koroner arterlerdeki metabolik kontroldür (Pappano ve Wier 2012). Myokardda oksijen deposu yok denecek kadar azdır. Bundan dolayı koroner akım, myokardın değişen şartlara göre tale ettiği oksijen ihtiyacı ile bağlantılıdır (Collins 1993, Camici ve ark. 2017).

İntrinsik vazodilatörler bu arz/talep dengesini sağlamaya yönelik çalışırlar. Öne sürülen vazodilatörler adenosin, karbondioksit, O<sub>2</sub>, laktik asit, adenosin fosfat bileşikleri, histamin, prostaglandinler, potasyum iyonları ve hidrojen iyonlarıdır. Bu intrinsik faktörler arasındaki esas anahtar etkenler, adenosin ve K ATP kanallarının açılmasıdır (Pappano ve Wier 2012).

Koroner kan akımda metabolik düzenlemenin ana medyatörü adenosindir. Miyokardiyal oksijenin arz/talep oranındaki dengesizlik durumunda üretimi artar. Koroner miyokardiyal hücrelerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyona bağlı olarak, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin [adenosin trifosfat (ATP)] yıkımı ile adenosin monofosfat (AMP) bileşikleri oluşur. Oluşan AMP'den, 5'-nükleotidaz enzimi adenosin oluşturur. Vasküler düz kasdaki kalsiyum iyonu (Ca<sup>2+</sup>) konsantrasyonu azaldığında veya kontraktıl elementlerin Ca<sup>2+</sup>ye duyarlılığı azaldığında vazodilatasyon başlar (Duncker ve Canty 2013, Pappano ve Wier 2012, Camici ve ark. 2017)

### **2.3.2. Myojenik Kontrol**

Miyojenik cevap, basınç veya akımdaki değişiklikler ile damarın direkt olarak tonusunu değiştirmesidir. Koroner akımda miyojenik yanıt, vasküler düz kasın koroner arter çapındaki değişikliklere karşı koyma yeteneğini ifade eder. Arteriyoler düz kas artmış intralüminal basınca kontraksiyonla cevap verir. Artan direnç kan akımını artan perfüzyon basıncına rağmen normale döndürür. Tersine, düşük basınç düzeylerinde damar duvarındaki gerilmede az olacağından, düz kasın gevşemesine bağlı damar direnci azalır ve akım normale dönerek devam eder (Hall 2013). Böylece, Miyojenik yanıtta kaynaklanan direnç değişiklikleri, lokal koroner akışı orijinal seviyeye geri getirme eğilimindedir. Direnç damarlarının miyojenik cevabı, içsel bir mekanizmadır ve doğası gereği arterial basınç değişikliklerine rağmen akışı stabilize eder (Spaan ve ark. 2000). Esas olarak, 100 µm'den daha küçük arteriollerde görülen bu miyojenik cevabın anahtar mekanizması, bir sensör

(ekstrasellüler matriks-integrin etkileşimleri) tarafından algılanan gerilime yanıt olarak damar düz kasının membran depolarizasyonudur. Daha sonra diğer mekanizmaların da bu fenomene katkıda bulunmasına rağmen, içe doğru bir sodyum iyonu  $\text{Na}^{+1}$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  akımını teşvik eden nonspesifik katyon kanallarının açılmasına yol açan sinyal mekanizmalarını başlatır (Duncker ve ark. 2015, Camici ve ark. 2017).

Miyojenik kasılma sonuçta aktive edilmiş L-tipi  $\text{Ca}^{2+}$  kanalları yoluyla vasküler düz kas kalsiyum girişine bağlıdır (Duncker ve Bache 2008).

### 2.3.3. Otoregülasyon

Arter basıncında meydana gelen ani bir artış vücudun tüm dokularında artan bir kan akımı sağlayacaktır, fakat bir dakikadan daha kısa sürede bu kan akımı normale dönecektir. Bu olaya kan akımının otoregülasyonu denir. Bu mekanizma iki şekilde açıklanmaktadır. Arter basıncının artmasıyla dokulara giden fazla miktarda kanın taşıdığı oksijen ve besin maddeleri vazodilatör maddeleri uzaklaştırır ve kan damarlarının kasılmasını sağlayarak artmış basınca rağmen akım normal seviyeye gelsektir. İkincisi ise küçük damarlar ani gerildiğinde damarlardaki düz kaslar ani olarak kasılırlar (Hall 2013).

Otoregülasyon, küçük arter, arteriyol ve venüller seviyesinde miyojenik ve metabolik cevaplara bağlı olarak oluşur. Koroner arteriyel basıncının belirli bir aralıktaki artışına kontrollü bir şekilde verilen cevap ile denge sağlanmasıdır. Koroner arter sistemin otoregülasyonunda metabolik cevaba bağlı ortoregülasyonun miyojenik kontrole göre daha fazla payı vardır. Otoregülasyondan sorumlu mekanizma, esas olarak distal prearteriolar damarları içeren duvar gerilimine neden olan transmural basınç artışına miyojenik bir yanıtıdır. Otoregülasyonda Perfüzyon basıncının azalmasına yanıt olarak vazodilatasyon, perfüzyon basıncının artmasına yanıt olarak da vazokonstriksiyon oluşur. İn vitro aktif düz kas tonusu, transmural basınçla neredeyse doğrusal olarak artar, bu da damar çapında bir azalmaya neden olur (Camici ve ark. 2017).

Normal çalışan otoregülasyon dinlenim durumunda miyokardı iskemiden korur. Örneğin bir stenozun varlığında, distalde azalmış perfüzyon basıncını, dirence maruz kalan arterlerin otoregülatif genişlemesiyle kompanse edebilir. Kompanse edilemediğinde iskemi ortaya çıkar (Duncker ve Canty 2013, Spaan ve ark. 2000).

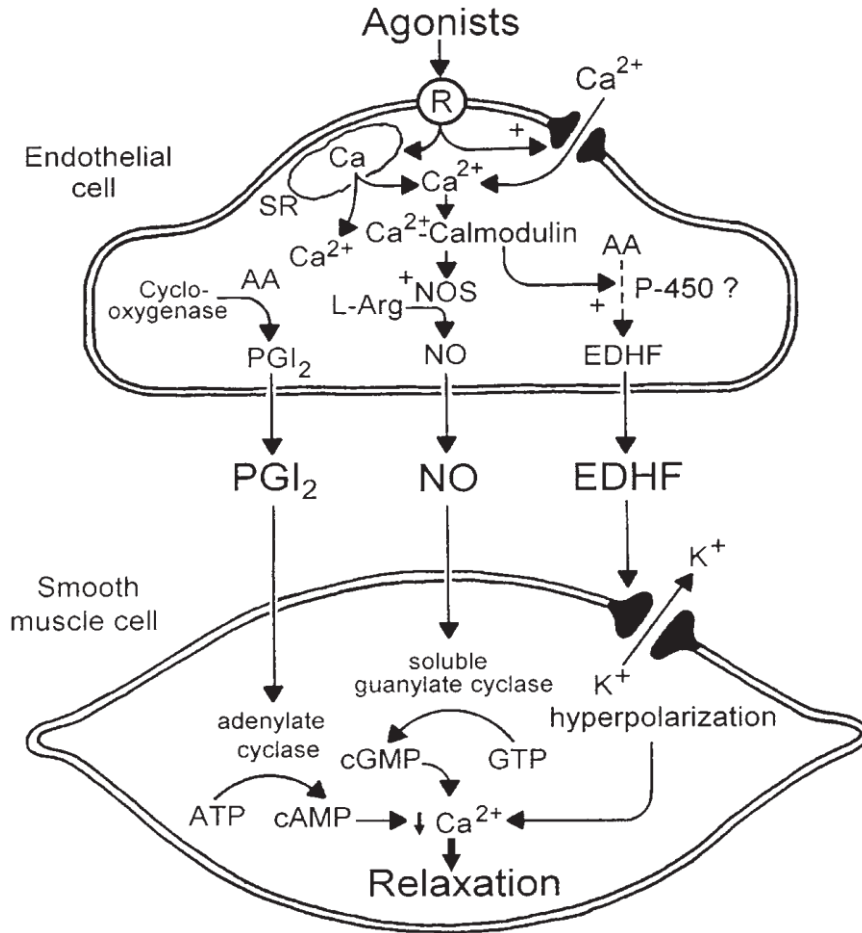
### 2.3.4. Endotelyal Kontrol

Endotel, kan damarlarının, kalp kapaklarının ve çok sayıda vücut boşluğunun iç yüzeyini kaplayan tek hücreli bir astardır. Endotelin, vasküler hemodinamik değişiklikleri ve



kanda oluşan sinyalleri algılar, vazoaaktif maddeleri salgılayarak bu değişimlere uygun yanıt verilmesini sağlar (Verma ve Andersan 2002). Trombosit aktivitesini, pıhtılaşma faktörlerini akut olarak düzenler. Aynı zamanda vasküler inflamasyonu, hücre migrasyonunu, uzun vadede proliferasyonu etkileyen maddeler salgılayarak vasküler tonu ayarlar ve homeostazda kritik rol oynar. Endotel fonksiyon, farmakolojik ve fizyolojik strese vazomotor cevabı ölçerek in vivo olarak belirlenebilir. Koroner arter hastalığı (KAH) olan ve risk faktörleri taşıyan bireyler endotel disfonksiyonunu risk faktörü taşıdıkları düşünülür. Fakat risk faktörü olan bireylerde gözlenen disfonksiyonun büyüklüğünde dikkate değer bir heterojenlik vardır. Asetilkolin (ACh)'ye koroner vazodilatör cevabın baskın olarak endotel hücrelerinden NO salınmasından kaynaklandığı, ACh'ye verilen bozulmuş cevap ise öncelikli olarak NO'nun azaltılmış biyoaktivitesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Halcox ve ark. 2002).

Koroner endotel hücrelerinde, Nitrik oksit (NO), prostasiklin, hiperpolarize edici faktor, bradikinin, adrenomedullin gibi vazodilatör maddeler ve Endotelin-1 (ET1), tromboksan A2, prostoglandin H2, anjiotensin II, serbest radikaller gibi vazokonstriktör maddeler sentezlenir (Yaylalı ve Küçükbaşlan 2011, Mombouli ve Vanhoutte 1999). Normalde endotel çeşitli sistemik, nörohümorale ve mekanik uyarılara karşı vazodilatör özellikler sergiler (Bkz şekil 2.3). Uygunsuz yanıt ise hastalardaki endotel disfonksiyonu düşündürür (Hall 2013, Mombouli ve Vanhoutte 1999). Endotel hücrelerinden, nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktor, prostaglandinler ve büyüme faktörleri gibi vazoaaktif ototakoidlerin salınması, damar direncinin yeniden şekillenmesinde önemli rol oynar. Çünkü vasküler yapısal özellikler, kan damarlarının vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon kapasitesinin önemli belirleyicileridir (Martinez-Lemus ve ark. 2008).



ŞEKİL 2.3: Endotel hücrelerden vazodilatatif maddelerin salınımı ve damar düz kasda etkileri (Mombouli ve Vanhoutte 1999)'dan alınmıştır. Kesik çizgi, bir inhibitörün veya bir antagonistin etkisini gösterir.

NO, vasküler düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklazı aktive ederek, siklik guanilat trifosfatın, siklik guanilat monofosfata dönüştürülmesini sağlar ve vasküler yapıda gevşemeye katkısı olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı protein kinazı aktifleştirir (Hall 2013). Antienflamatur etki gösterir (Duncker ve Canty 2013). NO, trombositlerin ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu engeller. PGL<sub>2</sub> ile sinerjik çalışarak trombosit agregasyonunu inhibe eder (Yaylalı ve Küçükaslan 2011). NO, vasküler ton aktive ediciliğinin korunmasında önemli bir rol oynayan anahtar endotel kaynaklı gevşetici faktördür. Bazal vasküler düz kas tonusunun ana belirleyicisi olmasının yanı sıra NO, anjiyotensin-II ve endotelin-1 (ET-1) gibi endotel kaynaklı kasılma faktörlerinin etkilerinde engeller. NO, nitrikoksit sentaz enziminin (NOS) etkisiyle L-arginin'den sentezlenir. NO, trombosit ve lökosit aktivasyonunu inhibe eder ve vasküler düz kasları proliferatif olmayan bir durumda tutar. NOS, NO üretimini kolaylaştırmak için kritik bir kofaktör, tetra hidro

biopterin gerektirir. Tetra hidro biopterin eksikliği, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi potansiyel oksidanların ortaya çıkması ile NOS ayrışmasına yol açar (Verma ve Andersan 2002).

Endotel hücreleri prohormon olan endotelini sentezler ve en güçlü vazokonstriktör olan endotelin-1'i üretmek için endotelin-dönüştürücü enzimleri eksprese eder. Endotelin-1 salgılanması, trombin, interlökin-1, trombosit ürünleri, vasopressin ve katekolaminler gibi nörohormonlar tarafından indüklenebilir (Mombouli ve Vanhoutte 1999). Endotelin-1, kardiyovasküler sistemdeki ET-A ve ET-B reseptörleri üzerinden etki eder. ET-A reseptörleri vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonunda rol oynar. Endotelin B reseptörleri ise NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona yol açarlar (Yaylalı ve Küçükaslan 2011). ET-1, anjiyotensin-II, norepinefrin ve serotonin gibi diğer vazoaaktif peptitlerin vasküler etkilerini artırır; aktif olarak lökosit ve trombosit aktivasyonuna katılır; ve bir protrombotik ve proaterojenik etkiler gösterir (Verma ve Andersan 2002).

Endotelin hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi, arjinin ve oksijende, inorganik nitratın indirgenmesi ile NO sentezler. Ayrıca, akım kaynaklı vazodilatörler, trombin, serotonin, ADP, histamin ve bradikinin gibi maddeler, shear stres etkisi ile NO sentezini artırır (Duncker ve Canty 2013).

Bir damardaki kan akışı arttığında Shear stresi etkisi oluşur daha fazla NO üretilir ve vasküler yatak dilate olur. Küçük arteriollerdeki akıştaki küçük bir değişiklik yukarı yönlü arteriollerin akışa bağlı dilatasyonu ile büyütülür. Küçükten büyük damarlara doğru bir sinyal aktarımı gerçekleşir ve bu kan akışı tekrar akışa bağımlı dilatasyon oluşturur. Başka bir deyişle koroner arter basıncı arttığında akış artar ve vazodilatasyon oluşur bu durum akış miktarının daha da artmasına neden olur. Bu olaylar zincirinin sonucu tam vazodilatasyon oluşur (Spaan ve ark. 2000).

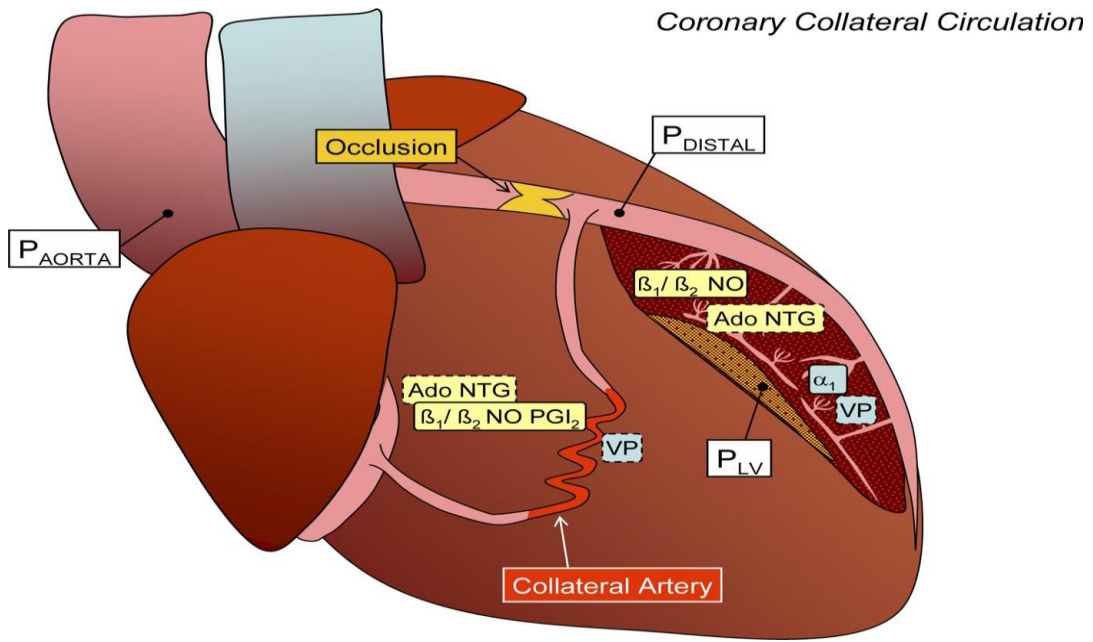
Normal koşullar altında endotelden türetilen vazokonstriktörler koroner mikrodolaşım üzerinde zayıf bir etki gösterirler. Bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon, gevşeme faktörlerinin üretimini olmayışı veya oksidatif stres ve süperoksit anyon üretimi ile ilişkili patolojik durumlar NO'nun inaktivasyonu ile sonuçlanabilir (Yaylalı ve Küçükaslan 2011).

### **2.3.5. Humoral Kontrol**

Yerel faktörler tarafından ya da sistemik üretilip, tüm vücut sıvısına salgılanan ve vücut tarafından emilen hormonların oluşturduğu kontrol mekanizmasına humoral kontrol

denir. Bazı hormonlar vazodilatasyona bazıları ise vazokonstriksiyona sebep olarak damarlar ve dolaşım üzerinde etki ederler (Hall 2013).

Koroner vazokonstriktörler arasında Epinefrin, Norepinefrin, Anjiotensin II, Vazopressin, Trombaksan A<sub>2</sub> vardır. Koroner vazodilatatör ajanlar arasında ise, Adenozin, Bradikinin, Histamin, Serotonin, Substance P, Vazoaktif intestinal peptit, Nöropeptit Y, Prostaglandiler yer alır (Duncker ve Bache 2008).(Bkz. Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Kollateral arterlerde çeşitli vazodilatörlerin (Ado NTG,  $\beta_1/\beta_2$  NO,  $\beta_1/\beta_2$  PGL<sub>2</sub>) ve vazokonstriktörlerin (VP,  $\alpha_1$ ) Şematik gösterimi (Duncker ve Bache 2008)'den alınmıştır. Katı çizgi metin kutularında endojen vazoaktif maddelerin vazomotor kontrolü, kesikli çizgi metin kutularında ise ekzojen vazokaktif maddelerin etkileri gösterilmiştir.

Epinefrin ve Norepinefrin Koroner damarlardaki alfa reseptörleri uyararak doğrudan koroner vazokonstriksiyona sebep olurlar. Her ikisinde vazokonstriktör ajan olmakla beraber, norepinefrinin vazokonstriktör etkisi daha fazladır. Epinefrinin ise bir miktar vazodilatasyon etkiside vardır. Kalp aktivitesi arttığında koroner damarlarda görülen vazodilatasyonda epinefrin etkilidir. Yoğun egzersiz ya da stres sonrasında vücudun tüm sistemlerinin sinir uçlarında sempatik sinirlerin uyarılmasıyla bu alanlardan norepinefrin salgılanır ve kalp, arterioller, venler uyarılmış olur. Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin de uyarılması buradan doğrudan norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına sebep olur (Hall 2013). Norepinefrin düzeylerinde ortaya çıkan artış, kardiyak  $\beta$ -adrenerjik stimülasyonu artırır ve

artmış miyokardial oksijen tüketimine sekonder olarak koroner kan akışını artırır. (Duncker ve Bache 2008).

Anjiotensin II (AII) güçlü bir vazokonstriktördür (Duncker ve Bache 2008). Koroner vazokonstriksiyonla beraber sistemik basıncı, sol ventrikül duvar stresini, kalp hızını ve miyokardial kontraktiliteyi artırarak miyokardial oksijen tüketimini artırır (Hall 2013). Sağlıklı bireylerde AII vazokonstriktörlerle vazodilatatörler arasında minimal vazomotor ton ile sonuçlanan bir dengeyi korur. Bunların yanı sıra Anjiotensin 1 reseptörü aracılığı ile norepinefrin ve aldosteron salınımına neden olmaktadır (Duncker ve Bache 2008).

Vazopressin, beyinde hipotalamustaki sinir hücrelerinde oluşur ve salgılanır. Çok küçük miktarlarda vücuda salgılanır ve az miktarlarda bile çok etkilidir. Böbrek tübüllerinden suyun geri emilimini sağlayarak antidiüretik hormon olarak da işlev görür (Hall 2013).

Tromboksan A2, trombosit agregasyonu sırasında serbest kalan prostaglandin endoperoksit metabolizmasının bir ürünüdür. Koroner rezistans damarlarının yanı sıra, diğer arterlerin vazokonstriksiyonuna neden olur ve akut miyokart iskemisine neden olabilir (Duncker ve Bache 2008).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), eş zamanlı olarak daha büyük koroner arter segmentlerinin daralmasına neden olurken, koroner arter damarlarının çapı 100 µm'den küçük olanlara vazodilatasyona neden olan ilginç bir özelliğe sahiptir. Serotoninin mikrodamarlar üzerinde genişletici etkisi bilinirken, in vivo çalışmalarda çapı 2–3 mm olan epikardiyal arterlerin kesit alanında (%28-45) oranlarında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Serotonine bağlı koroner arter ve arteriolar vazodilatasyona endotelial 5-HT reseptörleri (5-HT1B / 1D, 5-HT2B) aracılık eder. Büyük epikardiyal arter daralmasında ise vasküler düz kas hücreleri üzerinde yer alan 5-HT1B reseptörleri veya 5-HT2A reseptörleri aracılık eder (Duncker ve Bache 2008). Aktifleştirilmiş trombositlerden salınan serotonin, normal ve aterosklerotik kanal arterlerinde vazokonstriksiyona neden olur ve üst üste gelen vazospazm yoluyla dinamik koroner stenozun fonksiyonel şiddetini artırabilir. Buna karşılık koroner arteriollerini genişletir ve NO'nun endotele bağımlı salınımı yoluyla koroner akışı artırır. Aterosklerozda veya NO üretimini bozulduğu koşullarda, düz kas üzerindeki doğrudan etkiler baskındır ve mikrodolaşımın cevabı vazokonstriksiyona dönüşür. Sonuç olarak, serotonin salınımı genellikle CAD'deki iskemiye şiddetlendirir (Duncker ve Canty 2013).

Adenozin en etkili endojen koroner vazodilatatördür (Pappano ve Wier 2012). Adenozin, ATP hidrolizinin iskemi sırasında sentezini aştığı zaman kardiyak miyositlerden salınır. Üretimi ve salınımı da miyokardiyal metabolizma ile artar (Duncker ve Canty 2013).

Sağlıklı insanlarda, intrakoroner adenosin infüzyonu koroner kan akışını beş kat artırabilir (Pappano ve Wier 2012). Vasküler düz kas üzerindeki A2 reseptörlerine bağlanır, siklik amp (cAMP)'yi arttırır ve  $K_{ATP}$  ve ara kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum kanallarını açar. Adenosin, adenosin deaminaz tarafından hızlı inaktivasyonunun bir sonucu olarak oldukça kısa bir yarı ömre (<10 saniye) sahiptir. Koroner arteriollerin vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan adenosin A2 reseptörü aktive edildiğinde koroner vazodilasyona neden olur. Genel olarak, adenosin, koroner kan akışını artırarak iskeminin şiddetini azaltır ve kalp atım hızını ve kasılmayı azaltarak O<sub>2</sub> tüketimi için miyokart gereksinimini azaltır. Adenosin, koroner rezistans arterleri üzerinde, esas olarak 100 µm'den küçük damarları dilate eden bir diferansiyel etkiye sahiptir (Duncker ve Canty 2013). Normal sağlıklı kalpte, adenosinin interstisyel seviyeleri çok düşüktür ve adenosin reseptörleri uyarılmamıştır (Pappano ve Wier 2012).

Bradikinin, Kininojenin doku ve plazma kallikreinleri ile dönüştürülmesiyle üretilir. Güçlü bir vazodilatördür, aynı zamanda kapiller geçirgenlikde artış sağlayarak inflamasyonlu dokularda etkin rol oynarlar. Vasküler duvarda sentezlenen bradikinin endotel kaynaklı gevşetici faktörler NO, prostasiklin ve EDHF üretmek için B2 reseptörlerinin uyarılması yoluyla her boyuttaki koroner arter damarları üzerinde güçlü bir vazodilatör etki gösterebilir. Sağlıklı kalplerde yapılmış çalışmalarla desteklenen bir vazodilatasyon olmadığı için, izole kalp prepresyonlarında veya koroner arter hastalığı olan hastalarda ortaya çıkması muhtemel olan proinflamatuvar durumların, stimule ettiğini düşündürmektedir (Duncker ve Bache 2008).

Histaminler, Histidinden histadin-dekarboksilaz tarafından oluşturulan ve mast hücrelerinde ve bozofillerde depolanan histamin, hipersensitivite ve alerjik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar ve vasküler duvarda H1 ve H2 (histamin reseptörlerinin) uyarılması yoluyla vazomotor tonusu modüle edebilir. Koroner dolaşımında, büyük ve küçük arterlerin vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan H1 reseptörleri, vazokonstriksiyona aracılık ederken, arteriyollerin vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan H2 reseptörleri ise vazodilasyona aracılık eder (Duncker ve Bache 2008).

Prostosiklin, vasküler lümenindeki endotelial hücreler tarafından üretilir. Vazodilasyon etkisi, NO'dan farklı olarak vasküler düz kastaki spesifik reseptörlerin ekspresyonu ile belirlenir. Bu nedenle, bu tür reseptörleri eksprese etmeyen arteriyel yataklarda prostasiklin, endotel bağımlı vazodilatasyona katılmaz. Buna ek olarak Hedef dokulardaki ilgili etki mekanizmalarını tamamlayan prostasiklin, endotelial hücrelerin NO salınımını kolaylaştırır.

Vasküler düz kasta prostasiklin etkisi, NO ile kuvvetlendirilir. Bu nedenle, NO dolaylı olarak, ikinci prostacyclin habercisinin yarı ömrünü uzatır (Mombouli ve Vanhoutte 1999).

### 2.3.6. Nöral Kontrol

Koroner dolaşımında lokal metabolik kontrol baskın olmakla birlikte, otonom sinir sisteminin koroner akış ve miyokardiyal metabolizma arasındaki bağlantıyı değiştirebilen modüle edici bir fonksiyonu vardır (Duncker ve Canty 2013). Arter basıncının nöral kontrolünün en önemli özelliği çok hızlı etki etmesidir. Saniyeler içinde başlayan etki 5 -10 saniye içinde basıncın normalin 2 katına çıkmasına sebep olur. Sinirsel kardiyovasküler uyarılmayla beraber inhibasyon ise 10- 40 saniye içerisinde etkiyi tersine döndürür (Hall 2013).

Epikardiyal arterler, arterioller sempatik ve parasempatik lifler ile innerve edilirler. İnervasyona adrenerjik ve muskarinik reseptörler aracı olurlar (Duncker ve Bache 2008). Normalde alfa reseptörleri vazokonstriksiyona, beta reseptörleri ise dilatasyona neden olur. Epikardiyal arterler daha çok vazokonstriktör  $\alpha$  reseptörlere sahipken intramüsküler ve subendokardiyal arterler daha çok vazodilatör etkili beta 2 reseptörlere sahiptir. Asetilkolin ve norepinefrin bir tür nörotransmitterdirler. Koroner arterlere direkt etki edip veya kalbin performansını artırıp azaltarak, koroner kan akımında oluşan değişiklikler ile nöral kontrol sağlarlar. Asetilkolin normal atardamarlarda vazodilatasyona neden olurken, stenozda belirgin şekilde aterosklerotik arterlerde vazokonstriksiyon oluşturur. Asetilkolin ve norepinefrine ek olarak, nonadrenerjik ve nonkolinerjik nörotransmitterlerin adrenerjik ve kolinerjik çıkımı modüle ettiği bulunmuştur. Bu maddeler içinde pürinler, ATP, aminler (serotonin, dopamin) ve peptidler (Nöropeptid Y, Kalsitonin geni ile ilişkili peptid, Substance P ve Vasoaktif İntestinal Peptid) yer alır (Duncker ve Canty 2013).

Sempatik sinir lifleri, prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller, mezenterik kan damarları dahil, kapillerler hariç dokuların bütün damarlarını inerve edebilir. Küçük arter, arteriol ve venler daha yoğun innerve edilirler (Hall 2013). Sempatik etkinin miyokardiyal kan akımı ve koroner rezistansa etkisi, artmış miyokardiyal oksijen tüketiminin beta 1 reseptörlerini aktive ederek kardiyak performansı artırması, beta 2 reseptörler vasıtası ile direkt koroner vazodilatasyon yapması ve akabinde alfa reseptörler yoluyla koroner arterlerde vazokonstriksiyon yapması sempatik regülasyonun net etkisini dengeler. Normal koşullar altında, egzersiz indüklenmiş beta 2-adrenerjik İleri-beslemeli dilatasyon baskındır ve miyokardiyal oksijen tüketiminin seviyesine göre daha yüksek bir akışın ortaya çıkmasına

neden olur. Sempatik stimülasyonun net etkisi, egzersiz hiperemisinin %25'ini oluşturduğu düşünülen bu  $\beta$ -adrenerjik ileriye doğru vazodilatasyondur (Duncker ve Canty 2013).

Nöral kontrol mekanizması, egzersiz sırasında lokal metabolitlerin oluşmasından önce geçici vazodilatasyon üretir ve talepteki ani değişiklikler sırasında subendokardiyal iskeminin gelişmesini önler. Bu dilatasyon, koroner direnç damarlarının metabolik vazodilatasyonundan eşzamanlı akış aracılı vazodilatasyon ile güçlendirilir. NO aracılı vazodilatasyon bozulduğunda, alfa 1 daralması baskındır ve stenozun uyumlu olduğu asimmetrik lezyonlarda stenoz şiddetini dinamik olarak artırabilir (Duncker ve Canty 2013).

Otonomik kontrolün kardiyak denervasyon veya farmakolojik inhibisyonu, egzersiz sırasında miyokardiyal iskemiye yol açmaz; bu durum, diğer vazodilatör mekanizmaların, egzersiz hiperemisini kompanse etmeye ve aracılık etmeye yeterli olabileceğini düşündürür. Bu bilgiler, otonomik kontrolün, koroner kan akımının miyokardiyal metabolik gereksinimleri optimize ettiğini, ancak egzersiz hiperemisi için gerekli olmadığı kavramı ile uyumludur (Duncker ve Bache 2008).

Adrenerjik reseptörler norepinefrin salınımının negatif-geri bildirim kontrolünü sağlar. Örneğin  $\alpha$  2-adrenoseptörlerin bloke edilmesiyle, Norepinefrin düzeylerinde ortaya çıkan artış, kardiyak  $\beta$ -adrenerjik stimülasyonu artırır ve artmış miyokardiyal oksijen tüketimine sekonder olarak koroner kan akışını artırır. İkincisi,  $\alpha$ -adrenerjik blokaj, post-fonksiyonel  $\alpha$ 1-ve  $\alpha$  2-adrenoseptörlerin aracılık ettiği vazokonstriksiyonu keserek koroner akışı hızlandırabilir. Küçük koroner arterlerin ( $> 100 \mu\text{m}'$ ) düz kas hücrelerinde ağırlıklı olarak  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörler, arteriyollerin ( $<100 \mu\text{m}'$ ) düz kas hücrelerinde ise hem  $\alpha$  1 hem  $\alpha$  2-adrenerjik reseptörler bulunur. Son olarak, koroner vasküler endotelyumda bulunan  $\alpha$  2-adrenerjik reseptörler,  $\alpha$ -adrenerjik vazokonstrüktör etkisine karşı durabilen NO salınımını uyarır (Duncker ve Bache 2008).

Arter basıncındaki arteriollerin tamamına yakınının vazokonstriksiyonu toplam periferik direnci artırarak kan basıncını artırır. Başta venler olmak üzere diğer büyük damarlarda daralır ve kalbe daha hızlı kan ulaşır. Böylece kalp boşluklarındaki kan hacmi artar. Genişleyen kalp daha güçlü kasılır ve daha fazla kanın pompalanmasına sebep olur. Sempatik sinir sinyalleri kalbin kasılma gücünü doğrudan da artırabilir. Güçlü bir sempatik uyarılmayla kalp normal halinden iki kat daha fazla kan pompalayabilir (Hall 2013).

Parasempatik vazodilatasyona nitrik oksit [Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)] aracılık eder ve karotis baroreseptör ve kemoreseptör refleksleri sırasında aktive olur. Parasempatik sinir sisteminin dolaşımdaki en önemli etkisi vagus siniri yoluyla



kalbe ulaşan parasempatik sinir lifleri kalp hızını kontrol eder. Vagus sinirinin etkisi kalp hızında ve kalp kası kasılabilirliğinde belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır (Hall 2013).

Farmakolojik ajanlardan  $\alpha$  ve  $\beta$ -adrenerjik ilaçlar ve ilgili bloke edici ajanlar ile yapılan çalışmalar, diğer kan damarlarında olduğu gibi koroner damarlardaki  $\alpha$ -adrenoseptörler (konstriktörler) ve  $\beta$ -adrenoseptörlerin (dilatörler) varlığını ortaya koymaktadır. Dahası, koroner direnç damarları baroreseptör ve kemoreseptör reflekslerine de katılır. Kardiyak sempatik sinirlerin aktivasyonu doğrudan koroner direnç damarlarını daraltır. Bununla birlikte, kalp hızı ve kasılma kuvveti ile ilişkili artışın neden olduğu artmış miyokardiyal metabolizma, sempatik sinir uyarımının doğrudan daraltıcı etkisini geçersiz kılan vazodilatasyon üretir (Pappano ve Wier 2012).

### **2.3.7. Ekstravasküler Bası Güçleri**

Kardiyak kasılma sırasında üretilen kompresif kuvvetlere bağlı direnç, intramiyokardiyal damarların duvarlarına çarpmaktadır. Bu ekstravasküler sistolik basınç kuvvetleri iki bileşene sahiptir: ilki, doğrudan LV kavitesi içinde geliştirilen basınçla ilgilidir, subendokarduma iletilir, ancak epikardiyal yüzeyde neredeyse sıfıra düşer. İkincisi, ventrikül duvarı boyunca ilerleyen damarların sıkışması ve bükülmesinin neden olduğu vasküler daralmadır. Bu siklik ekstravasküler basınç nedeniyle, kardiyak döngü sırasında hem vasküler rezistans hem de akış önemli ölçüde değişir. Ekstravasküler basınç, özellikle iç alt endokardiyal tabakalarda sistol sırasında koroner perfüzyon basıncını geçebilir. Sonuç olarak, sistol sırasında, subendokardiyal mikrodamarlar subepikardiyuma kıyasla daha daraltılmış hatta tıkanmış olurlar ve diyastol başlangıcında, akıma karşı daha yüksek bir direnç gösterirler ve tam diyastolik olmalarına devam etmek için daha uzun bir zamana ihtiyaç duyarlar. Perfüzyon basıncının ekstravasküler basıncın değerini aştığı zaman, sol ventriküle giden kan akışının çoğunun diyastolde gerçekleşebilmesinin nedeni budur. Sistolik akış subepicardium'a doğru yönlendirilirken, antegrad subendokardiyal kan akımı sadece diyastol sırasında ortaya çıkar (Camicci ve ark. 2017).

Ekstravasküler bası güçlerinin etkisi, koroner tonusun arteriyoller vazodilatasyon sonrası düşmesinde ve egzersizle ilişkili metabolik vazodilatasyon sırasında belirgin hale gelir (Spaan ve ark. 2000).

## 2.4. Yavaş Koroner Akım Fenomeni

### 2.4.1. Tanımı ve Prevelansı

Koroner yavaş akım fenomeni (KYA), Koroner Anjiyografi ile saptanan stenotik lezyon yokluğunda epikardiyal koroner arterlerin gecikmiş opasifikasyonu ile karakterize bir bulgudur (Kocabaş ve ark. 2013). Patofizyolojisi için, mikrovasküler disfonksiyon, küçük damar hastalığı, endotel disfonksiyon, enflamasyon, yaygın ateroskleroz, trombosit fonksiyon bozukluğu, aterosklerozun erken evresi gibi mekanizmalar önerilmiştir fakat fikir birliğine varılan net bir patofizyolojisi henüz açıklanmamıştır (Varol ve ark. 2010, Li ve ark. 2006<sup>a</sup>, Sezgin ve ark. 2003, Koç ve ark. 2015). KYA fenomeni önemli bir klinik durumdur çünkü dinlenmede ya da egzersiz sırasında, akut myokard infarktüsünde ve hipotansiyonda anjinanın nedeni olabilir (Gökçe ve ark. 2005).

Klinik bulgu olarak göğüs ağrısı ele alınacak olursa, aterosklerozun kökeninde kan kolesterol düzeyi yüksekliği, kan basıncı yüksekliği, sigara kullanımı ve Diyabetes Mellitus genellikle vardır. Fakat bu özellikleri taşımayan hastalarda da Anjina, Miyokard infarktüsü veya iskemik bulgular görülünce yeni risk faktörleri araştırılmış ve gündem olmaya başlamıştır (Kaplan ve Acar 2012).

KYA fenomeninin prevelansı ile ilgili kaynaklar %1-7 arasında veriler vermektedir. Akut koroner sendrom tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastaların %1-3'ünde KYA gözlendiği rapor edilmiştir (Beltrame ve Ganz 2013). Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-III A çalışmasında stabil olmayan anjina pektoris tanısı ile hastaneye yatırılıp koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde KYA tespit edildiği bildirilmiştir (Diver ve ark. 1994). Buna mukabil bir başka çalışmada göğüs ağrısıyla başvuran ve koroner arter hastalığı şüphesiyle anjiyografi uygulanan hastaların %1-7'ye varan KYA gözlendiği bildirilmiştir (Oktay ve Özkan 2016). Bu bilgiler ışığında yapılan tüm koroner anjiyografilerin %1-7'sinde KYA gözlendiğini söyleyebiliriz.

### 2.4.2. Klinik Tablo

KYA'nin demografik ve klinik özellikleri belirlenirken hasta gruplarının çoğu akut koroner sendrom (ACS) ile başvuran ve sigara içen erkeklerden oluşmaktadır. İstirahat halinde EKG anormallikleri görülmektedir. ST / T dalga değişiklikleri hastalarda en sık görülen anormalliktir, diğer anormallikler arasında küçük iletim gecikmeleri ve atriyal fibrilasyon görülmüştür (Beltrame ve ark. 2002).

ACS'si olan hastaların dışlanarak, sadece stabil anjina ve belgelenmiş iskemi olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, Rest veya mixed-pattern anjınının KYA hastalarında mevcut olduğu görülmüştür. ACS hastaları çıkarılarak bir örneklem oluşturulmasına rağmen KYA hastalarında Rest veya mixed-pattern anjınının görülmesi KYA hastalarının klinik tablosunu belirginleştirmiştir. ACS çoğu hastada koroner anjiyografinin ana endikasyonu olduğu saptanmıştır (Oktay ve Özkan 2016).

Yavaş koroner akım fenomeni anjiyoplasti sırasında istenmeyen hava embolizminden ya da gözden kaçmış bir ostial lezyona bağlı olabileceğinden bu tip anjiyoplasti veya tromboliz gibi koroner reperfüzyon tedavisi bağlamında yavaş akımın ortaya çıkmasından ayırt edilmelidir. Benzer şekilde koroner spazm, miyokard disfonksiyonu, valvüler kalp hastalığı ve koroner mikrovaskülatürü içeren bazı bağ dokusu problemleri ile ilişkili farklı patofizyolojik ve klinik etkilerle karıştırılmamalıdır (Li ve ark. 2006<sup>b</sup>). Teşhis için, yukarıdaki faktörleri dışlayarak belirli kriterleri kapsaması gereklidir (Bkz. Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Primer Koroner Yavaş Akımın Teşhisi İçin Ölçütler (Oktay ve Özkan 2012)'den alınmıştır.

KYA'nın anjiyografik kanıtı
a. Obstrüktif epikardiyal KAH kanıtı yok (lezyon yok $\geq$ % 40).
b. Gecikmiş distal damar kontrastı opasifikasyonu ya da TIMI 2 akışı ile kanıtlanan akım görüntüsü
c. En az 1 epikardiyal damarda gecikmiş distal opaklaşma.
Tekrarlayan fenomen, koroner emboli, koroner ektazi ve ekzojen vazokonstriktör uygulaması dahil olmak üzere, KYA'nın sekonder nedenlerinin dışlanması.

Klinik tabloyu netleştirmek için kardiyak sendrom X hastaları ile kıyaslayacak olursak, Koroner sendrom X hastaları tipik olarak stres altında anjına yakalanırken, KYA hastaları daha çok dinlenme anında anjina mevcudiyeti ile ilişkilidir. Ayrıca, koroner sendrom X'in menopoz sonrası kadınlarda daha sık ortaya çıktığı konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, KYA genellikle genç sigara içen erkeklerde görülür (Beltrame ve ark. 2002).

Yavaş koroner akımda vasküler direnç, papaverin ve adenosin gibi vazodilatatör uyarılara egzersiz sırasında yanıt verir (Beltrame ve ark. 2003, Fineschi ve ark. 2008). KYA hastalarında yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm de tanımlanmıştır (Saya ve ark. 2008).

### 2.4.3. Koroner Yavaş Akımla İlgili Yapılan Çalışmalar

KYA'nın tanımından sonraki süreçte genelde, vasküler lümenin daralması ile endotelyal hücrelerin dejenerasyonu gibi histolojik kanıtlarla desteklenen küçük koroner arter disfonksiyonuna bağlı olduğu öne sürülmüştür (Mosseri ve ark. 1986). Ayrıca, mikrovasküler bozukluklar da bir arada bulunabileceği öngörülmüştür (Beltrame ve ark. 2002, Sezgin ve ark. 2003).

Anjinal yakınmalar ile gelen, pozitif efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile miyokard iskemisi görülen hastaların tanısına, koroner anjiografilerinde herhangi bir stenozun görülmemesinden dolayı kardiyak nedeninin belirsizliğine itafen kardiyak sendrom x denilmiştir (Kaplan ve Acar 2012). İlk kez Harvey G. Kemp tarafından 1973 yılında kardiyak sendrom x'den bahsedilmiştir. Hastalarda görülen anjinanın kaynağı olarak, koroner vasküler rezervin azalması ve sonrasında gelişen miyokard iskemisi ön görülmüştür (Kemp 1991). Tambe ve arkadaşları KAG'de koroner arterlerin anatomisi normal olmasına ve plak olmamasına rağmen, kontrast maddenin arterlerde yavaş ilerlediğini gözlemlemesi üzerine sendrom X'den farklı olarak bu durumu KYA olarak adlandırmışlar ve sebebini koroner mikrosirkülasyondaki anormalliğe bağlamışlardır (Tambe ve ark. 1972).

KYA hastaları ile ilgili iskemik bir köken taşıyıp taşımadığı noktasında çalışma sonuçları çelişkilidir. Atriyal pacing veya isoproterenol infüzyonu sırasında artmış miyokardiyal laktat ekstraksiyonu ile kanıtlandığı gibi atriyal pacing sırasında koroner sinüs oksijen saturasyonunda azalma veya dipiridamol infüzyonu sırasında koroner akımda artış olduğu saptanmıştır (Greenberg ve ark. 1987, Cannon ve ark. 1983). Ancak, bazı çalışmalar anjina veya geçici iskemik ST segment varyasyonları sırasında miyokardiyal laktat üretimi veya sol ventrikül disfonksiyonunu rapor etmemiştir (Rosano ve ark. 1996) Cianflone ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normal koroner arterlerinde göğüs ağrısı olan KYA hastalarındaki iskemik ST depresyonunun ve anjinanın küçük koroner arter damarların uygun olmayan vazokonstriksiyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca düzensiz yerleşen küçük damarlarda vazokonstriksiyon, kontraktür disfonksiyonu ve laktat üretimine yol açmamakla birlikte, elektrokardiyografik varyasyonlara ve miyokardiyal perfüzyon defektine etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Cianflone ve ark. 1995).

Yapılan bazı çalışmalarda, KYA'lı hastalarda kontrol grubuna göre artmış mikrosirkülasyon direncini yansıtan, proksimal-distal arter basınçları arasında anlamlı farklılık saptandığı bildirilmiştir (Kemp 1991, Pijls ve ark. 2010). Sezgin ve arkadaşlarının çalışmasında brakial arter akım aracılı dilatasyona bakılmış, KYA hastalarının sonuçları,

kontrol grubuna nazaran, açık şekilde bozulmuş olduğu ve nitrogliserin ajanlarına cevabın azaldığını, bu durumun yavaş akım seviyesi ile paralel seyrettiği bildirilmiştir. Küçük damar direncinde anormal bir artışın, selektif koroner arteriyografide boyanın yavaş ilerlemesinin nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir (Sezgin ve ark. 2003). KYA'nın mikrovasküler dolaşım kusurunun bir formu ve ileride gelişecek bir epikardial arter hastalığının ön habercisi olduğu düşünülmüştür. KAH ile ilişkisini ortaya koymak amaçlı KAH'ın etiyolojik faktörleri kullanılarak bir takım çalışmalar yapılmıştır. KYA'nın, kendi başına bir hastalık mı yoksa aterosklerozun bir parçası mı olduğu sorusu üzerine yapılan çalışmalarda birçok yeni sebep ortaya sunulmuştur (Kaplan ve Acar 2012).

Mikrovasküler Disfonksiyon, KYA'nın tanımından bu yana, KYA patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Kelly ve ark. 2003). Küçük damarların disfonksiyonu kanıtı, KYA'lı hastalarda ventriküler biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinin sonucudur. Mosseri ve arkadaşları inceledikleri altı hastanın sağ ventrikülünden alınan biyopsi örneklerinde miyokard hipertrofisi ve patchy fibrozis (düzensiz fibrozlar) ile birlikte küçük koroner arter anormallikleri bildirmişlerdir (Mosseri ve ark. 1986). Bu hastaların çoğunda bu değişiklikleri indükleyebilecek eşzamanlı hastalıklar olduğu için, sonrasında Mangieri ve arkadaşları başka bir çalışmada kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan 10 KYA hastasının sol ventrikül endomiyokardları üzerinde çalışarak, KYA'lı hastalarda sol ventrikül endomyokardiyal biyopsilerinde luminal ebat küçülmesi, mtokondrial anormallik ve glikojen içerik azalması ile damar duvarlarında kalınlaşma görmüşlerdir ve bu hastalara dipidramol uyguladıklarında akımın büyük oranda düzeldiğini, nitrogliserinin ise etki etmediğini gözlemlemişlerdir. Küçük koroner arterlerin tıkaçıcı hastalığının, KYA'ya neden olan etiyolojik faktörlerden biri ve dolayısıyla KYA'nın aterosklerozun erken evresinin bir formu olabileceğini düşünmüşlerdir (Mangieri ve ark. 1996).

Tambe ve arkadaşlarının KYA'yı mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlamasını destekleyen çalışmalar yapılmış. Örneğin; Gupta ve ark. (Gupta ve ark. 1975) yaptığı bir çalışma da küçük damarları tutan bir sklerodermalı hastanın koroner damarlarında yavaş akım tespit etmesi bu düşünceyi destekleyen bir çalışmadır. Hastada tıbbi tedavide gelişen olumlu prognoz cesaret vericidir fakat bir hasta üzerinden genel bir sonuç çıkarılamayacağını ifade etmişlerdir (Gupta ve ark. 1975). KYA'lı hastaların sağ ve sol ventrikülleri üzerinde yapılan çalışmalar da küçük damar hastalığı mevcudiyetini göstermiştir (Fineschi ve ark. 2008). İskeminin öncelikle ventrikül diyastolik fonksiyonları bozduğu bilinmektedir (Yalçın ve Thomas 1999). Daha önce yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik

fonksiyonlar bozulmadan önce pulsed wave doku doppleri ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (García-Fernandez ve ark. 1999). Zamanla, sistolik fonksiyonlar da bozulmaya başlamıştır. Bu nedenle Koroner Arter Hastalığında, uzamış bir miyokart performans indeksinin, sistolik disfonksiyonun gelişmesinden önce hastalığın önemli bir öncüsü olduğu gösterilmiştir (Kang ve ark. 1998). Sevimli ve arkadaşlarının Doku Doppler Ekokardiyografi ile yaptığı çalışmalarında, KYA hastalarının sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının anlamlı düzeyde bozulduğu görülmüştür (Sevimli ve ark. 2007). Sonuç olarak, KYA fenomeninde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının kötüleştiği ve bu bozulmanın artmış TIMI kare sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Bekler ve ark. 2014).

KYA hastalarında koroner akım rezervi, koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun bir indikatarü olduğu bildirilmiştir (Çalışkan ve ark. 2007). İnvasküler ultrasonografi (İVUS) aterosklerozun intimal kalınlaşma gibi erken dönem etkilerini anjiyografiden önce görülmesini sağladığı için İvus'la yapılan çalışmalar ile ateroskleroz için geniş veriler oluşturulmuştur (Tuzcu ve ark. 2001, Cin ve ark. 2003). Yapılan bir çalışmada İVUS kullanılarak koroner anatomi çalışması gerçekleştirilmiş ve Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR) kullanılarak epikardiyal direnç ölçülmüştür. Epikardiyal damar tutulumunun önemi araştırılarak, KYA'lı hastalarda artan epikardiyal koroner arter dirençleri ile ilişkilendirilen, anjiyografik olarak normal olan damarlarda yaygın ateroskleroz olabileceği görülmüştür ayrıca intimal kalınlık ile FFR arasında da negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Azalmış FFR düzeyleri ile gösterilen massif kalsifikasyon ve intimal kalınlık artışı yaygın aterosklerotik hastalıktan kaynaklanan epikardiyal koroner arterdeki artmış dirence bağlı olduğu bu nedenle, yavaş koroner akım fenomeninin, aterosklerozun erken evresi olabileceği varsayılmıştır (Cin ve ark. 2003).

Van Lierde ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner arterleri ektazik olan bir KYA hastasında koroner akımın normal rezervde olduğunu gözlemlemişler ve tüm hastalarda mikrosirkülasyon bozukluğu olmayacağı, trombozis gibi durumlarında yavaş akım oluşturabileceğini düşünmüşlerdir (Lierde ve ark. 1991). Başka bir çalışmada ise koroner dilatasyonun KYA'ya sebep olacağı düşünülüp, koroner ektazi saptanan hastaların koroner akım hızlarına bakılmıştır. Obstrüktif koroner arter hastalığı olanların %80'inde koroner ektazi olabileceği düşünülerek KYA hastaları ile akım hızları kıyaslanmıştır. Kontrol grubuna ve Obstrüktif koroner arter hastalarına göre KYA hastalarında daha düşük akım hızı saptanmıştır (Papadakis ve ark. 2001).

Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET1)'in salınımını egzersiz durumunda sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayıp, KYA hastalarında anlamlı bir fark olduğunu ve ET 1 salınımındaki dengesizlikten kaynaklandığını öne süren çalışmalar yapılmıştır (Çamsarı ve ark. 2003). Aterosklerozda, Endotelden türetilen NO'nun, biyoyararlanımındaki bir azalma, yapısal aterosklerotik değişikliklerin oluşmasından çok önce ortaya çıkan önemli bir durumdur (Celermajer ve ark. 1992). KYA'lı hastalarda plazma NO düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, bu hastalarda brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD)'sinin bozulmuş olduğunu, plazma nitrik oksit ile FMD arasında anlamlı bir ilişki ve plazma NO seviyeleri ile TIMI Frame Count (TFC) arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır ayrıca düzenlemede NO'nun önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Bu bulgulara göre KYA'lı hastalarda endotel fonksiyonun bozulduğunu düşünmüşlerdir (Sezgin ve ark. 2005). KYA'lı hastalarda istirahat, atrial pacing ve egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste ET-1 konsantrasyonları artmış, NO konsantrasyonları düşmüş ve endotel fonksiyonlarının bozulduğu gözlenmiştir (Pekdemir ve ark. 2004, Çamsarı ve ark. 2003). Adiponektinin, anti-aterojenik özellikleri ile vasküler endotel üzerinde birçok koruyucu etkisi olduğunu, endotel inaktivasyonun KYA patogeneziye katkıda bulunabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada KYA hastalarında plazma adiponektin konsantrasyonlarının azalmış olduğu görülmüştür (Selçuk ve ark. 2009). Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada KYA tespit edilen 25 hastaya 1 ay süre ile oral dipridamol tedavisi verildikten sonra tekrar Koroner Anjiyografi yapıldıklarında hastaların TIMI Kare Sayılarının büyük ölçüde düzeldiği ve bu etkinin çapı 200 µm'nin altındaki damarlarda dipridamolün oluşturduğu vazodilatasyondan kaynaklandığı rapor edilmiştir (Kurtoğlu ve ark. 2001). Yine benzer bir çalışmada ise akım aracılı dilatasyon (AAD) değerleri belirlenen hastalara 1 ay süre ile oral dipridamol tedavisi verilerek, 1.ayın sonunda tekrar AAD değerlerine bakılarak bazal değerler ile karşılaştırıldığında dipridamol sonrası AAD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı, nitrogliserine bağlı dilatasyon değerlerinin ise değişmediği görülmüştür (Ermiş ve ark. 2010). Bu bulgular ışığında, dipridamolün KYA'yı düzeltici etkisinin ilginç olarak sadece direkt olarak yaptığı vazodilatasyona bağlı olmadığı, aynı zamanda endotel fonksiyonlarını etkileyerek KYA'yı düzelttiğini düşünmüşlerdir (Ermiş ve ark. 2010). Bilindiği üzere akım aracılı dilatasyon primer olarak artan NO salınımına bağlı olarak gelişir (Pohl ve ark. 1986). Yapılan bir çalışmada, genetik olarak nitrik oksit sentaz enzimi yok edilen kobaylarda kan damarlarının shear strese (akışkanlık stresi) vazodilatör cevap verdikleri saptanmıştır. Bu bulgu akıma bağlı

dilatasyonda NO'dan başka faktörlerin de rol oynadığı, bu ajanların Adenozin, Endotel kökenli hiperpolarizan faktör ve indometazin ile ortadan kaldırılabilen endotel kaynaklı prostaglandinlere bağlanmıştır (Rossen ve ark. 1994, Fleming ve ark. 2001). Cannon ve arkadaşları da çalışmalarında düşük mikrovasküler dilatör kapasitesi ile birlikte koroner mikrovaskülatürün vasokonstrüktör uyarılara yüksek hassasiyetini önermişlerdir (Cannon ve ark. 1983).

Yüksek trombosit sayısının artmış ölümcül koroner kalp hastalığı insidansı ile ilişkili olduğunda bilinmektedir (Thaulow ve ark. 1991) . Gökçe ve arkadaşlarının çalışmasında sebebi bilinmemekle birlikte KYA'lı kişilerde trombosit kümelenmesi, mikrovasküler disfonksiyon, yüksek akım stresi, endotel bariyerinin bozulması, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (Gökçe ve ark. 2005). Bu, yavaş koroner akımın altta yatan patofizyolojik mekanizmasının plak fonksiyon bozukluğu olabileceğini göstermektedir. Mean platelet volüme (MPV) ile temsil edilen trombositlerin büyüklüğü, trombosit aktivitesinin potansiyel olarak yararlı bir belirteçidir. Yine Çelik ve arkadaşları MPV ve sP-selectin düzeylerinin KYA hastalarında normal kan akımına sahip gruba kıyasla daha yüksek gözlendiğini, bu bulguların artmış platelet aktivitesine işaret ettiğini ve bu durumun KYA oluşumuna katkıda bulunduğunu bildirmişler (Çelik ve ark. 2010). Akpınar ve arkadaşlarında platelet, mean platelet volume, red cell distribution width (RDW) ve platelet distribution width düzeylerinin KYA vakalarında kontrol grubuna oranla yüksek gözlendiğini ve bu durumun koroner mikrovasküler dolaşımında rezistansa neden olarak yavaş akım fizyopatolojisine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (Akpınar ve ark. 2014). Varol ve arkadaşları da koroner arter hastalığı risk faktörleri olarak bilinen sigara, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus ve yüksek kolesterol mevcut olan hasta gruplarını, sağlıklı kontrol çalışma grubu ile karşılaştırmış ve MPV'nin bu hastalarda bir miktar arttığını rapor etmişlerdir. Bu nedenle, bu faktörleri dışlayarak bir çalışma yapmışlar ve yine MPV değerlerinin arttığını gözlemlemişlerdir (Varol ve ark. 2010). Yine MPV ile ilgili yapılan bir çalışmada anstabil anjina pektoris ile başvuran KYA hastalarında ortalama trombosit hacminin, stabil anjina pektoris ve normal koroner anjiogramlı hastalarinkine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. TIMI kare sayısı ortalaması YKA arasında anlamlı ilişki olduğu, bu hastalardaki yavaş akımın, etkili bir antitrombosit tedavisini gerektiren değişmiş platelet reaktivitesi sonucu geliştiğini öne sürmüşlerdir (Nurkalem ve ark. 2008).

KYA'lı hastalarda artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin, endotelial aktivasyon ve inflamasyonun belirteci olabileceği ve KYA'ya neden olan faktörler arasında olabileceği



düşünülmüş olarak yapılan bir çalışmada, ortalama TIMI kare sayısı, inter cellular adhesion molecule 1(VCAM-1) ve E-selektin düzeyleriyle anlamlı bir şekilde korele olarak tespit edilmiştir (Turhan ve ark. 2006). Sistemik inflamasyonun mükemmel duyarlı bir parçası olan C reaktif protein (CRP), kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Yeni çalışmalarda CRP ve KYA arasındaki ilişkiyi net gösteren kanıtlar vardır. Örneğin; yapılan bir çalışmada KYA hastalarında plazma CRP ve interlökin-6'nın, kontrol deneklerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu buna ek olarak TIMI kare sayılarıyla enflamatuar belirteçler arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. KYA'lı hastalarda artmış inflamatuvar belirteç konsantrasyonları, endotel aktivasyon ve inflamasyonun bir göstergesi olabilir ve KYA'da rol oynayan nedensel yolakta olabilir düşüncesini ortaya sunmuşlardır (Li ve ark. 2007). Yine benzer bir çalışmada Xia ve arkadaşları yavaş koroner akımlı hastaların serum ürik asit, kan platelet değerleri, postprandial ikinci saat kan glukoz düzeyleri ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, bu bulgulardan ilk üçünün daha düşük olasılıkla koroner yavaş akıma neden olabileceğini, inflamasyonun ise daha kuvvetli bir olasılıkla KYA'nın nedenlerinden biri olabileceğini öne sürmüşlerdir (Xia ve ark. 2011). Yine artmış plazma homosistein düzeyleri ile KYA arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren Erbay ve arkadaşlarının çalışması, plazma homosistein seviyesindeki hafif yükselmenin bile vasküler endotel fonksiyonunu ciddi şekilde etkileyebileceğini ve akabinde koroner kan akışını bozabileceğini öne sürerek yüksek plazma homosistein düzeyinin yavaş koroner akımın patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (Erbay ve ark. 2005). KYA'lı hastalarda serum neopterin ve hs-CRP düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren başka bir çalışma düşük dereceli kronik inflamasyonun, KYA'nın patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Varol ve ark. 2011). Madak ve arkadaşları enflamasyonun, birçok kardiyovasküler olayın ana faktörü olduğu ve farklı klinik koroner arter hastalıkları ile ilişkili olduğunu öne sürerek, KYA'lı hastalarda Hs-CRP ve N-terminal pro B tipi Natriüretik Peptid düzeylerini araştırmıştır ve kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuştur. Ayrıca Hs-CRP ve ortalama TIMI kare sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Madak ve ark. 2010). Başka bir çalışma CRP'nin endotel hücrelerde endotelial NOS aktivitesini azalttığını ve endotele bağımlı NO-aracılı vazodilatasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (Hein ve ark. 2009). Bu bulgular kolektif olarak, KYA hastalarında artmış hs-CRP düzeyinin, endotelial inflamasyon ve disfonksiyonun bir göstergesi olabileceğini, KYA ile sonuçlanan nedensel yolakta rol oynayabileceğini göstermektedir (Xia ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise sistemik

inflamatuvar yanıtın göstergesi olan yükselmiş (nötrofil/lenfosit) N/L oranının KYA ile bağlantılı olduğu saptanmıştır (Cingoz ve ark. 2014).

Gazi ve arkadaşları çalışmalarında, KYA hastalarında serum ürik asit yüksekliği, aort kökü genişliği, epikardiyaal yağ dokusu kalınlığı saptamışlardır. Ürik asidin damar düz kas hücre çoğalmasını uyardığı ve bazı büyüme faktörlerinin salgılanmasını artırdığı, bu yolla reaktif oksijen moleküllerinin artışına aracılık edebileceği ayrıca hiperüriseminin nitrik oksit sentezini azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olabileceğinin de ileri sürerek ürik asit yüksekliğinin ateroskleroz ve endotelin disfonksiyon ile ilişkili KYA etiolojisinde bağımsız faktör olabileceğini savunmuşlardır (Gazi ve ark. 2013). Kronik enflamasyon ve nörohumoral aktivasyonun birlikte hareket etmesi ile aterosklerotik sürece katkıda bulunabilecek artan RDW'ye sebep olduğunu düşünmüşlerdir (Kalay ve ark. 2011). Yine aynı bağlantıda RDW ve oksidatif stres arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar (Patel ve ark. 2009) ve artan RDW 'nin azalmış koroner kan akımı ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar vardır (Luo ve ark. 2013).

Wyatt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada köpeklerin sol ön inen koroner arter proksimali tıkanığında sol ve sağ ventrikülün posterior segmentlerinde yani tıkanmadan etkilenmeyen kısımda fokal nekroz alanlarının (mikro-infarkt) geliştiğini göstermiştir. Bundan dolayı infarkta sebep olmayan arterde görülen yavaş akımın, mikrovasküler oluşumlardaki nekroza ya da lokal olarak stimüle edilen nörohumoral faktörlerin oluşturduğu vazokonstriksiyondan kaynaklı olabileceğini belirtmişlerdir (Wyatt ve ark. 1976). Yapılan başka bir çalışmada da KYA'nın nörobiyolojik bir yönü olabileceğini öne sürülmüştür (Friedman 1999). Nöropeptit  $\gamma$ , sempatik uyarım sırasında noradrenalin ile birlikte ortaya çıkar ve intrakoroner infüzyonun normal koroner arter hastalığı olan hastalarda mikrovasküler daralmaya bağlı majör miyokardiyal iskemiye yol açtığı düşünülmektedir (Tanaka ve ark. 1997). Clarke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöropeptid  $\gamma$  infüze edilen hastalarda küçük damarların vazokonstriksiyona uğramıştır. Bu nedenle Mikrovasküler yapıdaki bu konstrüksiyon durumunun, öngörülen mediatörlerinin Endotelin ya da Nöropeptit  $\gamma$  olabileceği fikri öne sürülmüştür (Clarke ve ark. 1987).

Yazıcı ve arkadaşları Aterosklerotik kalp hastalığında, plazma katekolamin (adrenalin ve noradrenalin) konsantrasyonlarının hastalığın şiddeti ile arttığını düşünerek, KYA'lı hastalarda adrenerjik aktiviteyi araştırmışlardır. Koroner arter stenozu olan hastaları dışlayarak yaptıkları bir çalışmada KYA'lı hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek adrenalin ve noradrenalin düzeylerine sahip olduğunu görmüşlerdir. TIMI çerçeve kare

sayılarında adrenalin ve noradrenalin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Yazıcı ve ark. 2007).

QTD (QT dispersiyonu) dalga süresinin uzamasının, artmış sempatik aktivite ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (İshida ve ark. 1997). Tenekecioğlu ve arkadaşları da KYA ile ilişkili kardiyovasküler olayların artmış riskini göstermek için, Tp-Te (T tepe noktası (Tp) ve T ucu (Te) interval ve Tp-Te / QT oranlarını ölçmüş, ventriküler aritminin gelişim riski, repolarizasyonun heterojenitesinden kaynaklanan miyokardiyal voltaj gradiyentlerine bağlı olarak KYA'da artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (Tenekecioglu ve ark. 2015). Kaya ve arkadaşları ise çalışmalarında, miyokard iskemisinde P dalga süresi ve PD süresini artıdığından yola çıkarak, KYA hastalarında Pmax ve PD sürelerini normal grup ile kıyaslayıp, KYA hastalarının, P ve PD sürelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca istatistiksel olarak anlam ifade etmese de, KYA olan hastalardaki QTc (Düzeltilmiş QT süresi) ve QTD sürelerinin kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar, bu durumun klinik açıdan önemli olduğunu ifade etmişlerdir (Kaya ve ark. 2012).

Küçük dirençli damarların lümen çapındaki küçük değişikliklerin miyokardiyal kan akımında büyük değişikliklere yol açacağını düşünerek yapılan bir çalışmada, prearteriolar ve arteriolar direnç damarlarının uygun olmayan vazokonstriksiyonunun, KYA'yı açıklayabilecek nedensel yolakda rol oynadığı, KYA hastalarının geniş spektrumlu x sendromunun belirli bir alt grubunu oluşturdukları ve KYA olgusunun miyokard iskemisi için bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Goel ve ark. 2001). Wiedermann ve arkadaşları ise plak yada aterom kaynaklı intimal kalınlaşması olan kardiyak sendrom x'li hastalar ile koroner arterlerinde aterom ya da plak olmayan sendrom x' li hastaları IVUS kullanarak karşılaştırmış, aterom veya plak olan hastaların egzersize anormal yanıt (konstriktif) verdiklerini, kontrol grubunda olan hastaların ise egzersize normal yanıt verdiğini gözlemlemişlerdir (Wiedermann ve ark. 1995).

Kargın ve arkadaşları bazı hemokonsantrasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerinin taşikardi, azalmış oksijen taşınması, azaltılmış miyokardiyal perfüzyon ve artmış koroner tromboz riski ile ilişkili olduğu bildirilmişlerdir. Ayrıca, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) mikrosirkülasyondan geçtiğinde, ATP veya NO gibi vazodilatatif bileşikler salgıladığını, bu da hipoksik dokulara kan akışını artırarak vazokonstriktör mekanizmalar arasındaki dengesizliğe neden olduğunu bildirmişlerdir. Bunlara dayanarak hemokonsantrasyon ve dehidratasyon belirteçlerinin, TFC değerlerini artırmasını KYA ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstererek, bu hemokonsantrasyon belirteçlerinin kardiyak etkilerden kaynaklandığını iddia

etmişlerdir. Kısacası KYA hastalarının kontrol deneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede susuz kaldığını dolayısıyla serum ozmolaritelerinin arttığını göstermişler (Kargın ve ark. 2010).

Kronik hipergliseminin, başta kalp ve vasküler sistem olmak üzere çeşitli organlarda hasar ve disfonksiyon oluşturduğu bilinmektedir. Artan glikoz seviyesinin sebep olduğu vasküler yapıda artan oksidatif stres ve protein glikasyonu, ateroskleroz sürecinin sonucudur (Fontbonne ve ark. 1991). Bu yüzden diyabet, aterosklerozun en önemli nedenlerinden birisidir. İleri glikasyon son ürünleri plak oluşumu ve rüptür mekanizmasında da önemli bir rol oynarlar. Bu son ürünler, etkilerini esas olarak arter duvarındaki oksidatif stresi artırarak ve endotel fonksiyonlarını bozarak gösterirler (Fuller ve ark. 1980). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında HbA<sub>1c</sub> ve koroner akış hızı arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanış ve KYA'lı diyabetik hastalarda aterosklerotik tutulumun bir göstergesi olarak bu ilişkinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmüşlerdir (Yılmaz ve ark. 2010).

Tiroid fonksiyonları ile ilgili olarak bir çalışmada açık hipotiroidizm durumlarının koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu subklinik hipotiroidinin ise tartışmalı sonuçlar verdiğini öne sürmüşlerdir (Hak ve ark. 2000). Madak ve arkadaşları buna dayanarak, KYA hastalarında tiroid fonksiyonlara bakmışlar ve FT3 seviyesinin önemsiz olmakla birlikte azaldığını, FT4 ve TSH düzeylerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır (Madak ve ark. 2010).

#### **2.4.5. Koroner Yavaş Akımda Tedavi**

KYA'lı hastalarda kesinleşmiş bir tedavi protokolü olmamakla birlikte antiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarını düzenlemek amacı ile asetilsalisilik asit (ASA), statinler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, dipiridamol ve Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri kabul gören ajanlardır (Yılmaz ve Dağlı 2016).

Nitratların, koroner dolaşımda aktif metabolit olarak dolaşabilmesi için gerekli olan enzimlerin mikrovasküler düzeyde yeterli bulunmamasından dolayı etkileri sınırlıdır. Epikardiyal büyük damarlara olan etkisi belirgin iken, mikrovasküler düzeyde etkisizdir (Mangieri ve ark. 1996).

Mikrovasküler sirkülasyonda voltaj aracılı L tipi kalsiyum kanalı yoktur. Bu yüzden Verapamil ve Diltiazem gibi L tipi kalsiyum kanal blokerlerinin etkisi sınırlıdır (Yılmaz ve Dağlı 2016).

Nebivolol tedavisinin KYA'da oksidatif stres parametrelerin iyileştirilmesinde yararlı olabileceği gösterilmiştir. Akçay ve arkadaşları altı ay süren çalışmalarında nebivolol tedavisi sonrasında aldıkları kan örneklerinde, malondialdehit ve serum NO düzeyleri, eritrosit katalaz ve eritrosit süperoksit dismutaz aktivitelerini ölçmüşler ve anlamlı gelişme görmüşlerdir (Akçay ve ark. 2010).

Dipiridamol'un intrakoronar infüzyon uygulanarak yavaş akımı büyük oranda düzelttiği görülmüştür (Mangieri ve ark. 1996). Buna benzer yapılan bir çalışmada ise dipiridamol uygulanan KYA'lı hastaların tekrarlanan koroner anjiyografilerinde TIMI frame sayısında düzelmeye gözlemlemişler fakat kontrol grubuna göre anlamlı derecede gecikmenin devam ettiği gözlenmiştir (Beltrame ve ark. 2001).

Statinler ile yapılan bir çalışmada kısa dönem tedavide KYA'lı hastalarda koroner mikrovasküler fonksiyonun göstergesi olan koroner akım rezervinin Trans-Toraksik Elektrokardiyografi yöntemi ile değerlendirilerek atorvastatin ile düzeldiğini göstermişlerdir (Çalışkan ve ark. 2007). Başka bir çalışmada 40 mg simvastatinin 6 ay süre ile verilmesi sonucu KYA'lı kişilerde myokardial perfüzyonun düzeldiği görülmüştür (Çakmak ve ark. 2008).

Trimetazidinlerin, KYA hastalarında uygulandığında kalp hızı değişkenliği parametrelerini (SDNN, SDNN İndeksi, PNN50, RMSSD) düzelttiğini, endotel kaynaklı ET-1 düzeylerini azalttığını, NO düzeylerini arttırdığını ve hastaların anjinal semptomlarında gerileme olduğunu bildirmiştir (Topal ve ark. 2006).

#### **2.4.6. Koroner Yavaş Akım Tespit Yöntemi**

Koroner akım değerlendirmesi aşama olarak öncelikle şu şekilde başlamıştır. Koroner arterlerin hepsinin opak madde ile dolması için gerekli zamanın kaç kalp atımı olduğu hesap edilerek tespit edilmeye başlanmıştır. 1985 yılında ise Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) grubunun trombolitik tedavi verilen hastalar da sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için oluşturduğu, TIMI akım derecelendirilmesi kullanılmaya başlanmıştır (The TIMI Study Group 1985).

Bu sınıflamaya göre;

TİMİ 0: Damar tam tıkalıdır, ileri doğru hiç akım yoktur.

TİMİ 1: Tıkalı kısım distalinde damar lümeni zayıf ve yavaş olarak dolmaktadır

TİMİ 2: Tıkalı kısım distalinde damar lümeni tamamen opasifiye olur, ancak akım normale göre yavaştır.

TİMİ 3: Tıkalı kısım distalinde damar tam olarak ve normal akım hızında dolmaktadır.

Bu sınıflamanın, görsel deneyimlerde subjektiflik göstermesi, kişiler arası farklı sonuçlar oluşturması nedeniyle Gibson ve arkadaşları koroner kan akımının standartlarını oluşturmak için TIMI-4 çalışması adı altında TIMI kare sayısı (TFC) ifadesini ve yöntemini geliştirilmişlerdir (Gibson ve ark. 1996). Böylece koroner kan akımı subjektif olmaktan çıkmış ve numeratif olmuştur (Dağdelen ve ark. 2000).

Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenen bir noktaya ulaşması için geçen süre, cine frame (sine kare sayısı) olarak hesaplanmıştır. Söz konusu distal nokta, sol ön inen koronerarter (LAD) için büyük olarak ifade edilen distal uçtaki çatallanma, sirkümfleks (Cx) arter için distalde en uzun dalın çatallandığı nokta, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arter (PL)'in ilk yan dalının çıktığı alan olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD'ın RCA ve Cx'e göre ortalama 1,7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1,7'ye bölünerek [corrected LAD (cLAD)] elde edilmiş ve elde edilen değer "Düzeltilmiş TIMI Frame" sayısı olarak ifade edilmiştir. Sol ön inen koroner arter (LAD) için apexte distal çatallanma noktası, sirkümfleks (Cx) arteri için geniş olduğu ana gövde veya major obtus marjinlerin distal ayırım noktası, sağ koroner arter (RCA) için de Cx'in ilk major dalının başlangıcı veya posterolateral uzanımı değerlendirme için kullanılmıştır. LAD için normal TIMI Frame Sayısı (36.2±2.6), Cx için (22.2±4.1) ve RCA için (20.4±3.0) olarak kabul edilmiştir (Gibson ve ark. 1996).

## 2.5. SALUSİNLER

### 2.5.1. Tanımı ve Analizi

İnsan Salusin- $\alpha$  ve - $\beta$ , sırasıyla 28 ve 20 amino asitlerinin, aynı öncülden, yani prosalusinden üreyen birbiri ile bağlantılı peptitleridir (Watanabe ve ark. 2011). Salusinler, ilk kez, insan hücrelerinden elde edilmiş tam boyutta zenginleştirilmiş bir c DNA kütüphanesinin in silico analizi (bilgisayar ortamında simule edilen analiz) kullanılarak keşfedildiler (Shichiri ve ark. 2003, Sato ve ark. 2013). Bu peptidler, peprosalusin adı verilen, alternatif C uçlu 242-amino asit proteini ile sonuçlanan bir çerçeve kayması içeren burulma distonisi ile ilişkili TOR2A geninin sprints varyantından çevrilir. C ucu 20-amino asit kalıntısı salusin- $\beta$  ve 28 amino asit kalıntısı salusin- $\alpha$  içerirken, peprosalusinin N-terminal ucundaki 26 amino asidinin, bir sinyal peptidi olduğu düşünülmektedir. Salusinler, vaskülatür, merkezi sinir sistemi ve böbrekler dahil, insan, sıçan ve fare dokuları içinde halihazırda eksprese edilmekte ve sentezlenmektedirler (Shichiri ve ark. 2003).

### 2.5.2. Salusinlerin Hemodinamik Özellikleri

Öncelikle Sıçanlarda intravenöz salusin enjeksiyonunun hızlı, derin hipotansiyon ve bradikardiya neden olduğu görülmüştür sonralarda ise ateroskleroz gelişiminde çeşitli kapsamlı etkiler ortaya koyduğu farkedilmiştir (Watanabe ve ark. 2011). Sıçanlara salusin- $\beta$ 'nin bolus enjeksiyonu, salusin- $\alpha$ 'dan daha şiddetli bir hipotansiyon ve bradikardiyayı tetikler (Sato ve ark. 2013).

Salusinler, sıçan hipofizinden *in vitro* arginin-vazopressin salınımını uyarır. Her salusin muhtemelen kendi ilgili hücre yüzeyi bağlanma alanına bağlanmasına rağmen, salusinlerin kendi özgül reseptörleri henüz tanımlanmamıştır. Salusin- $\beta$ 'nin, HeLa, THP-1 ve U937 monoblastik hücre dizileri gibi birçok insan tümör hücre dizisinden de salgılandığı gösterilmiştir. Bunlar arasında THP-1 ve U937, makrofajlar içine ayırt etmek için verildiklerinde, daha yüksek miktarda salusin- $\beta$  salgılıyorlar (Watanabe ve ark. 2011). Yu ve arkadaşlarının çalışmasında, salusin-a ve -b'nin sıçan kalbindeki kalp fonksiyonunu doğrudan etkilemediğini, ancak kalsiyum, kalsinörin, MAPK ve PKC sinyal yolları yoluyla yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerinde kalsiyum alımını ve protein sentezini geliştirdikleri görülmüştür. Ayrıca, her iki peptidin, yenidoğan sıçan kardiyomiyositlerinde kalsiyum alımını ve protein sentezini geliştirdiği görülmüştür (Yu ve ark. 2004). Sonuçlar, insanlarda ve farelerde salusin  $\beta$ 'nin MrgA1'in bir taşıyıcı ligandı olduğunu ve farklı türlerden MAS benzeri G protein-bağlantılı M reseptörlerin farmakolojik profillerini analiz eden deneyler için bir uyarı oluşturduğu görülmektedir (Wang ve ark. 2006).

Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasında, Hem Valsalva manevrası hemde idrar yapmak, plazma toplam Salusin- $\beta$  seviyelerini anlamlı derecede düşürmüştür. Dolayısıyla dolaşımdaki salusin- $\beta$  seviyelerinin, fizyolojik parasempatik stimülasyonun ardından bastırıldığı ve parasempatik sinir sistemi ile negatif bir geri besleme ilişkisi olduğu görülmüştür. Nörojenik şokun hemodinamiğine benzeyen hızlı ve derin hipotansif ve bradikardik aktivitenin atropin sülfat ile tamamen ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bilinen diğer endojenöz peptidlerden farklı olarak, bu parasempatotometik etkilerin, Salusin  $\beta$ 'nin parasempatik sinir sisteminin endojen bir uyarıcısı olarak rolü olduğunu öne sürmüşlerdir (Ogawa ve ark. 2014)

Salusin- $\beta$ 'nin insan plazması ve idrarında hiç değişime uğramadan mevcut olduğu görülmüştür. Sağlıklı bir insanın idrarında bulunan ortalama salusin- $\beta$  konsantrasyonları (1.16\_0.26 nM), salusin- $\alpha$  konsantrasyonlarından (0.16 \_ 0.02 nM) yaklaşık 10 kat daha yüksektir (Sato ve ark. 2009). Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$ 'nin dağılımı keskin bir şekilde tezatlık göstermiştir. Salusin- $\beta$ 'nin, hipotalamus ve arka

hipofizde yayılımının baskın olduğu görülmüş fakat nöronal hücrelerden dağılımına dair bir bulgu görülmemiş. Sıçanlarda Salusin- $\alpha$  gastrointestinal sistem, serebellumun Purkinje hücreleri ve epididimisin sinir pleksuslarında yoğun bir şekilde reaktif olduğu fakat hipotalamus ve arka hipofizde hafifçe reaktif olduğu gözlenmiştir (Suzuki ve ark. 2011).

Salusin- $\beta$  ayrıca dalak, timus, lenf düğümleri, ince bağırsak, mide, lenf nodları, tükrük bezleri, akciğerler, iskelet kası, testis, kalp, adrenal korteks, karaciğer, beyin gibi birçok dokularda sentezlenir (Suzuki ve ark. 2011, Shichiri ve ark. 2007). Kemik iliğinde makrofaj benzeri hücrelerde tespit edilir; karaciğerde ise sadece makrofaj kaynaklı Kuppfer hücreleri salusin- $\beta$ 'yi eksprese eder (Shichiri ve ark. 2007). Preprosalusin, insan VSMC'lerinde yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir. İmmünoreaktif salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$ , renal medulla, glomerulus ve safen ven gibi insan dokularında saptanmıştır. Üzerine yapılan çalışmalar, preprosalusin ekspresyonunun kemik iliğinde en fazla, endokrin bezlerde ise (adrenal, pankreas, tiroid, testis) orta derecede olduğunu göstermiştir (Shichiri ve ark. 2003, Takenoya ve ark. 2005). Salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$ , peptitleri insandan türetilmiş hücrelerden salındığından insanlarda çok işlevli aktiviteler uygulayabilen endojen düzenleyici peptitler olarak kabul edilmelerştir (Sato ve ark. 2010).

Takenoya ve arkadaşlarının çalışmaları İmmünohistokimya teknikleri kullanılarak sıçan hipotalamo-nörohipofizeal kanalda, Paraventriküler nükleusta, hem parvoselüler hem de magnoselüler nöronlarda salusin benzeri immünoreaktivite gözlemişler ve pek çok salusin-pozitif sinir lifi ve terminallerini arka hipofizde vazopressin ekspre edilen nöronlarda tanımlamışlar Bu durum, Salusinlerin akson terminalleri kanalıyla sistemik dolaşıma nöral salgılandığı fikrini ön görmektedir. Salusin benzeri immünoreaktivitenin çoğu, vazopressin ile tespit edilmiş ancak bu çekirdekler oksitosin içeren nöronlarda görülmemiştir. Salusin, kan basıncı düzenlemesinde yer alma olasılığı da dahil olmak üzere, vazopressin ile birlikte bulunmasının fonksiyonel önemi: vazopressin salınımını düzenleyerek su homeostazını düzenleyen bir nöropeptid olarak potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir. Aynı anda salgılanan vazopressin (AVP), kan basıncının homeostazını korumak için hem su tutma hem de AVP'nin baskı etkisiyle salusin kaynaklı hipotansiyonu önler (Takenoya ve ark. 2005). Başka bir deyişle, Salusin- $\beta$ 'nin merkezi administrasyonu, norepinefrin ve arjinin-vazopressin salgılanması yoluyla kan basıncını artırır (Sato ve ark. 2013). Salusin- $\beta$ , AVP'nin perfüzyonlu sıçan hipofizlerinden salınmasını uyararak, sadece sistemik kardiyovasküler yolla değil, nöral hemodinamik regülatör olarak güçlü rolünü gösterir (Takenoya ve ark. 2005).



Anestezi altındaki sağlam farelere, damardan bolus salusin- $\beta$  enjeksiyonu, sistemik vasküler direnci etkilemeksizin, aortik kan akışında geçici, hızlı ve şiddetli bir düşüşe neden olduğu ve bu durumu muskarinik reseptör antogonisti olan atropin ile tamamen bloke edildiği görülmüştür. Salusin- $\beta$ 'nin, izole edilmiş çalışan veya çalışmayan kalplerde ise koroner akımını etkilemediği görülmüştür. Bu bulgular, salusin- $\beta$ 'nin, negatif inotropik ve kronotropik aksiyonlarla güçlü bir hipotansiyonu tetiklediğini göstermektedir (Watanabe ve ark. 2011).

Monosit/makrofajlardan salusin- $\beta$  salgılanması, tümör nekroz faktörü  $\alpha$  ve lipopolisakkarid gibi enflamatuar sitokinler tarafından uyarılmaktadır (Sato ve ark. 2010). Salusin- $\beta$ 'nin salusin- $\alpha$ 'dan çok daha fazla üretilip monositlerden /makrofajlardan salındığı görülmüştür (Sato ve ark. 2013).

### **2.5.3. Salusinlerin Vasküler Düz Kas Hücre ve Fibroblast Proliferasyonu Üzerindeki Etkileri**

Endotelin-1 ve adrenomedulin gibi birçok mitojenik peptide benzer şekilde, salusin- $\beta$ , sıçanların, insan veya sıçan VSMC'lerinin ve fibroblastların proliferasyonunu ani erken tepki genleri c-myc ve c-fos'un aktivasyonu ile uyarmaktadır. Salusin- $\beta$ , VSMC ve fibroblastlar üzerinde, salusin- $\alpha$  'ya oranla daha güçlü mitojenik etkiye sahiptir (Sato ve ark. 2013). (Bkz. Tablo 2.2).

Sentetik insan salusin- $\beta$  peptidinin  $Ca^{2+}$ 'yi birincil kültürlenmiş VSMC'lerde önemli derecede arttırdığı bulunmuştur. Bu etki, salusin- $\alpha$ , endotelin-1 veya anjiyotensin II ile olandan daha güçlü olduğu görülmüştür (Watanabe ve ark. 2011). Son araştırmalar, salusinlerin neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde kalsiyum alımını ve protein sentezini geliştirdiğini göstermiştir, salusinlerin miyokard büyümesi ve hipertrofisi için düzenleyici faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Salusin- $\beta$ , yine diğer mitojenik peptidlerle benzer karakteristikler göstererek kardiyomiyositlerin apoptotik ölümlerini engeller (Hong ve ark. 2006). Salusin- $\beta$ , sıçan ve insan vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi cAMP oluşumunu uyarır ancak cGMP oluşumunu tetiklemez (Watanabe ve ark. 2011). Salusin- $\beta$ 'nin tersine, Salusin- $\alpha$  bu hücrelerde marjinal mitojenik etkilere sahiptir (Shichiri ve ark. 2003). Bu veriler, salusin- $\alpha$  çelişen antiaterojenik etkiye sahipken, salusin- $\beta$ 'nin sistemik proaterojenik aktivite ortaya koyduğu görüşünü destekler (Nagashima ve ark. 2010). Özetle, kardiyovasküler sistemde lokal olarak üretilen salusin- $\beta$ , komşu hücreleri harekete geçirip, vasküler düz kas hücre ve fibroblast hücreleri sayısını ve kardiyomiyosit hipertrofisini arttırabilir (Sato ve ark. 2013). (Bkz. Tablo 2.2)

#### 2.5.4. Salusinlerin Makrofaj Köpük Hücrelerine Etkisi

Subendotelial boşluklarda insitu halde masif makrofaj köpük hücrelerinin kümelerinin varlığı, aterosklerotik lezyonların erken evrelerinde görülen karakteristik özelliklerden biridir. Köpük hücre oluşumu, CD36 (cluster of differentiation 36) ve temizleyici reseptör sınıfı A (SR-A) gibi temizleyici reseptörler yoluyla oksitlenmiş LDL (oksLDL) alınmasına bağlı olan kolesterol ester (CE) hücre içi birikimi ile görülür ve hücre içi serbest kolesterolden asil-CoA: Kolesterol Asiltransferaz-1 (ACAT1) dönüşümü ile karakterize edilir. ACAT1, in vivo insan aterosklerotik lezyonlarında makrofaj köpük hücreleri tarafından yüksek seviyelerde eksprese edilir (Nagashima ve ark. 2010).

Salusin- $\beta$ 'nin Apolipoprotein E yoksunu farelere kronik infüzyonu, erken aterosklerotik lezyonların, yani yağlı çizgilerin gelişimini hızlandırdığını, ancak olgun plakların oluşmadığını, ACAT1 ve CD36 ve SR-A gibi temizleyici reseptörlerin ekspresyon seviyelerinin artmasıyla ilişkili makrofaj köpük hücre oluşumunu artırdığı fikri öngörülmüştür. (Bkz.Tablo 2.2). Salusin- $\beta$ 'nin apolipoprotein E yoksunu (ApoE) grubu farelerde temizleyici reseptörlerinin ve ACAT1 ekspresyonunun artması ile ilişkili makrofajlarda artan CE birikimi ile aterosklerotik etki gösterir tersine salusin- $\alpha$  serum lipid proteinlerini iyileştirerek ve ACAT1 aşağı regülasyonu (ekspresyonunun baskılanması) ile ilişkili makrofajlarda CE birikimini baskılayarak anti-aterosklerotik etki gösterir Salusin- $\alpha$  veya salusin- $\beta$  ile kronik olarak infüze edilen hayvanların makrofajlarında ACAT1 ekspresyonu, anılan sıraya göre, düşmüş veya yükselmiştir. Salusin- $\beta$  infüze edilmiş apolipoprotein E yoksunu farelerden elde edilen eksüda peritoneal makrofajlarda, oksidize LDL ile tetiklenen köpük hücresi oluşumu önemli derecede arttığı ancak salusin- $\alpha$  infüze edilenlerde azaldığı gözlenmiştir (Nagashima ve ark. 2010)

Sonuç olarak, insan makrofaj köpük hücre oluşumu, önemli ölçüde salusin- $\beta$  ile uyarılır fakat salusin- $\alpha$  ile baskılanır (Watanabe ve ark. 2011). (Bkz.Tablo 2.2).

#### 2.5.5. Salusinlerin Aterosklerotik Lezyon Gelişimi Üzerindeki Etkileri

Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığının iyi bilinen bir risk faktörüdür. Aşırı basınç yüklenmesi, gerilme ve kayma gerilimi gibi hipertansiyonun başlattığı mekanik uyarıcılar, arteriyal endotelial hasara neden olup ateroskleroz gelişimine yol açarlar. Her biri bir G-protein eşli reseptör agonisti olan anjiyotensin II, ürotensin II ve serotonin gibi güçlü damar büzücü maddeler, hipertansiyon ve aterosklerozu birbirine bağlamakta kilit rol oynarlar (Sato ve ark. 2013). Bu maddeler, aterosklerozun en önemli fenomenleri olan vasküler

enflamasyon ve oksidatif stres kaynaklı endotelial hasarı, monosit-endotelial yapışmayı, makrofaj köpük hücre oluşumunu ve VSMC göçünü ve proliferasyonunu uyarır (Kanome ve ark. 2008).

Apolipoprotein E yoksunu farelere kronik salusin- $\beta$  infüzyonu kan basıncını veya serum total kolesterol ile glukoz seviyelerini etkilemeksizin, aortada aterosklerotik lezyonları ve lezyonların içine makrofaj infiltrasyonunu önemli derece geliştirmiştir. Ayrıca Apolipoprotein E yoksunu farelere kronik antisalusin- $\beta$  antiserum infüzyonu ile endojenöz salusin- $\beta$ 'nin nötralizasyonu, aterosklerotik lezyonların gelişimini önlemiştir. Bunun aksine, kronik salusin- $\alpha$  infüzyonu, büyük bir makrofaj infiltrasyonu düşüşü ile birlikte aterosklerotik lezyonları önemli ölçüde baskılamıştır. Bu nedenle, salusin- $\alpha$  ve Salusin- $\beta$  tek başına blokajı, ateroskleroz ve bununla ilgili hastalıklar için aday bir terapötik strateji haline gelebilir (Nagashima ve ark. 2010)

Salusin- $\beta$ 'nin hücre içi aksiyon mekanizmaları ile birlikte proenflamatuar ve oksidatif stres molekülleri üzerindeki uyarıcı etkisi ortaya konulmuştur. Salusin- $\beta$ , insan göbük damarı endotelial hücrelerinde (HUVEC), interlökin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), monosit kimyasal çekici protein-1 (MCP-1), vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ve güçlü bir reaktif oksijen türleri kaynağı olan NADPH oksidaz 2 (Nox2) ekspresyonunu tetiklemiştir. Ayrıca, salusin- $\beta$ , nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-aracılı VCAM-1 tetiklemesi ile THP-1 monositlerinin göbük damarı endotelial hücrelerine yapışmasını uyarmıştır. Ancak, salusin- $\alpha$  benzer etkiler sergilememiştir. LDL reseptör özüllü farelere antisalusin- $\beta$  antiserum infüzyonu, aortik endotelial hücrelerde NF- $\kappa$ B'nin çekirdeksel translokasyonu ile birlikte VCAM-1, MCP-1 ve IL- $1\beta$  tetiklemesini zayıflatmıştır; böylece, canlı içinde aortik endotelial hücrelere monosit yapışması da engellenmiştir. Bu veriler, salusin- $\beta$  tarafından tetiklenen güçlü proaterosklerotik etkilerin altında yatan mekanizmaların bir kısmını açıklığa kavuşturmuştur (Sato ve ark. 2013).

Sonuç olarak, salusin- $\beta$ 'nin insan monositlerinden/makrofajlardan serbestlendiğine dair bulgular, aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde olası bir otokrin/parakrin rolü olduğunu ortaya koymaktadır (Sato ve ark. 2010). Başka bir deyişle veriler, salusinlerin, aterogenezin endojen modulatörleri olarak önemli rolleri olduğunu göstermektedir (Sato ve ark. 2013).

Tablo 2.2: Salusinlerin Kardiyovasküler Hücreler Üzerindeki Aterosklerotik Etkileri (Watanabe ve ark. 2011)'den alınmıştır.

	Salusin- $\alpha$	Salusin- $\beta$	Referans
Kardiyomiyosit Hipertrofi	↑	↑	13
Apoptoz	↓	↓↓	14
vasküler düz kas hücre			
Proliferasyon	↑	↑↑	3
Fibroblast			
Proliferasyon	↑	↑↑	3
Makrofaj			
Köpük Hücresi Oluşumu	↓	↑	16, 17
ACAT1	↓	↑	16, 17
SR-A	→	↑	17
CD36	→	↑	17
ABCA1	→	→	16

ABCA1, ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1; ACAT1, asil-CoA:kolesterol asiltransferaz-1; SR-A, toplayıcı reseptör sınıf A; VSMC, vasküler düz kas hücresi.

Bu bulgular, salusin- $\beta$ 'nın ateroskleroz patogeni, ciddi derecede dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyovasküler yıkıma katkıda bulunabileceğini, Salusin- $\beta$  blokajının, aterojenezi engellemeye yardımcı olabileceğini, dolaşımdaki kan ve vasküler dokularda düşmüş salusin- $\alpha$  seviyelerinin, insan aterosklerozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, salusin- $\alpha$  ve salusin- $\beta$ , ateroskleroz için bir biyogösterge adayı olabilir ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde yol gösterici bir unsur olabilir (Watanabe ve ark. 2011).

### 3. MATERYAL VE METODLAR

#### 3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışma Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında gözlemsel ve prospektif olarak yapıldı. Çalışma süresince

ince ardışık olarak Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Kliniği'nde 3165 adet koroner anjiyografi yapılan hastalardan 350 KYA hastası ve 150 normal koroner anjiyografisi (epikardiyal koroner arterlerde hiç plak bulunmayan) olan hasta saptandı. KYA olan 350 hastanın içinde koroner arter darlığı (epikardiyal arterin en az birinde % 50 den fazla darlığı olanlar) 205 hasta dışlandıktan sonra koroner ektazi ve anevrizması olması nedeniyle 106 daha hasta grubundan çıkarıldıktan sonra koroner arterlerinde yavaş akım saptanan 39 kişi (%1.12) ile yavaş akım grubu oluşturuldu. Daha sonra 150 kişilik normal koroner arteri olanlardan yavaş akım grubunun yaş özelliklerini karşılayacak şekilde kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılanların seçimi çalışma protokolünü bilmeyen 3 kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışmaya dahil etmeme kriterlerimiz: 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olanlar, en az bir epikardiyal koroner arterinde % 30 ve üzerinde lezyon bulunanlar, Sinüs dışında anormal ritim bozukluğu olanlar, intrakardiyak ileti defekti veya dal bloğu olanlar, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar, kapak bozukluğu olanlar, kronik böbrek yetersizliği (Kreatinin 1.4 mg/dl 2'nin üzerinde ise) olanlar, akut veya kronik inflamasyonu olanlar, kronik akciğer veya karaciğer hastalığı olanlar, tiroid bozukluğu veya kanser hastalığı olanlar ve son 1 ay içinde nonsteroid veya steroid türevi antiinflamatuvar ilacı kullanmış olanlar idi. Beta bloker, asetilsalisilik asit, statin, kalsiyum kanal blokeri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilaç kullanım oranları kayıt altına alındı.

Katılımcıların yaş, kilo, boy ölçümü ve cinsiyet durumları kayıt edildikten sonra sigara içim hikayesi, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi hastalıkları olup olmadığı ve halen aktif kullandıkları ilaçları incelendi ve kayıt altına alındı. Şeker hastalığı tanısı açlık kan şekeri (AKŞ) 126 mg/dl nin üzerinde ise veya herhangi bir antidiyabetik ilaç alıyorsa (Gavin ve ark. 1997) olarak yapıldı. Hipertansiyon tanısı sistolik basıncı  $\geq 140$  mm Hg ve diyastolik basıncı  $\geq 90$  mm Hg veya herhangi bir antihipertansif ilaç alıyorsa olarak kabul edildi (Chobanian ve ark. 2003). Hiperlipidemi tanısı önceden tanımlandığı şekilde Total kolesterol (TK)  $\geq 200$  mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K)  $\geq 130$  mg /dl,

trigliserid (TG)  $\geq 150$  mg /dl, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (YYL-K)  $\leq 40$  mg/dl, olarak yapıldı. (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2002)

### 3.1.2. Koroner Anjiyografik İnceleme

Koroner anjiyografi işlemleri Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Kliniği'nin Kardiyak Kateterizasyon Laboratuvarı'nda yapıldı. Bu işlem sırasında standart protokol uygulandı. Bu amaçla Seldinger metodu ile femoral arter ponksiyonu sonrası sağ ve sol 6 ve 7 F Jutkins kateterle sol koroner arterler en az 4 pozda (Örümcek pozisyonu, sağ oblik, ön-arka kraniyal ve sol oblik) ve sağ koroner arterler en az 2 pozda (Sol oblik ve sol kraniyal) en az 80 görüntü kare sayısı olacak şekilde çekim yapıldı ve 25 kare/saniye hızında kayıt edildi. Şüpheli lezyonlarda ilave pozlar alınarak lezyon olup olmadığı teyit edildi. Her bir poz için 6-8 mililitre opak madde elle verildi. Bu amaçla her hastaya 50-100 cc arasında non-iyonik radyopak madde kullanıldı ve koroner anatomik inceleme kayıtları çekim yapılan Artiz Zee, Siemens (Münih, Almanya) Koroner anjiyografi cihazının arşivine atıldıktan sonra en az 3 kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Bir ihtilaf olduğunda çoğunluğun kararı tıbbi kayıta alındı. Koroner kan akımı hızları daha önce Gibson ve arkadaşlarının 1996 yılında literatürde tanımlandığı şekilde TIMI cine frame sayısı diğer anlamda görüntü kare sayısı (TIMI-GKS) yöntemi ile saptandı (Gibson ve ark. 1996). Bu amaçla TIMI-GKS distal koroner artere opak maddenin ulaşması için yeterli zaman saptandıktan sonra epikardiyal koroner arterin proksimalindeki görüntü kare sayısı ile distalindeki görüntü kare sayısının farkı olarak tarif edilmiştir. Sol ön inen koroner arter (SÖİKA) için bıyık olarak adlandırılan distal uçtaki çatallanma, sirkumfleks arter (SA) için distalde en uzun dalın çatallandığı nokta (genellikle optus marjin dalının ayrıldığı yer veya arka inen dal ayrımı), sağ koroner arter (SKA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı yer distal olarak belirlenir (Gibson ve ark. 1996). Bu yöntem uygulandığında tüm kardiyoloji laboratuvarlarında güvenilir bir değer olarak kabul edilir. SÖİKA'nın SKA ve SA'ya kıyasla göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu için, hesaplanan SÖİKA TIMI-GKS değeri 1.7'ye bölünerek, düzeltilmiş SÖİKA TIMI-GKS elde edilmektedir. Epikardiyal koroner arter darlığı saptanmayan ve hiç miyokard infarktüsü hikayesi olmayanlarda yapılan incelemelere göre, SÖİKA TIMI-GKS değeri  $36.2 \pm 2.6$ , SA TIMI-GKS değeri  $22.2 \pm 4.1$ , SKA TIMI-GKS değeri  $20.4 \pm 3.0$  olarak saptanmıştır. Bu değerlere göre, 2 standart sapma üzerinde olan TIMI kare sayısına sahip olan ve göz ile yavaş akım hissi veren bir epikardiyal koroner arter var ise ve bu damarda herhangi bir darlık yoksa

bu hastalar KYA hastası olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle SÖİKA TIMI-GKS değeri 41.48 üstü , SKA TIMI-GKS değeri 30.48 üstü ve SA TIMI-GKS değeri 26.48 üstü tanısal değeri olarak alınır (Gibson ve ark. 1996, Cömert 2009). Ortalama GKS değeri ise 3 epikardiyal koroner arter GKS toplam değerinin 3 aritmetik bölümü ile elde edilir.

### 3.1.3. Kan Alımı ve Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil olan katılımcıların her birinden ayrı ayrı 10 saatlik açlıktan sonra koroner anjio işlemleri öncesinde koldan alınan toplardamar kanı örnekleri alındı. Sonra rutin biokimyasal ve kan sayımı için tüplere kan alındıktan sonra ayrıca salusin- $\beta$  incelemeleri için 10 cc kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal tetkiklerde AKŞ, YYL-K, DYL-K, TK, TG, kreatinin, ürik asit ve yüksek duyarlılık-C reaktif protein incelemeleri yapıldı. Ayrıca hemogram için kan örneği analiz edildi. Salusin- $\beta$  kan örneği beklerken bozulabileceğinden hızla santrifüje edildikten sonra serum örneği -80 derecede saklanmak ve daha sonra hep birlikte diğer örnekler ile beraber analiz edilmek üzere 2 saat içinde depolandı. Serum santrifüjleri 10 dk 4000 devirde yapıldı. Serum Salusin- $\beta$  düzeyleri ticari olarak elde edilen enzim-linked immunosorbent assay kit-ELİSA-(Salusin- $\beta$  ELISA kit, Elabscience Biotech Co., Ltd, Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti) yöntemi ile Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya laboratuvarında ölçüldü. Kitleri üreten fabrikanın katoloğundan elde edilen bilgilere göre Salusin- $\beta$  kitinin analiz değişim katsayıları gözlem arası (% 10 altı) ve gözlem içi (%10 altı) olarak saptama oranı 31.25-2000 pg/mililitre (Tablo 3.1). En düşük saptanabilir salusin- $\beta$  katsayısı değişkenliği %10'un altı olarak verilmiştir.

### 3.1.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Vücut Kitle indeksi (body mass index-BMI), Quetelet indeksinden faydalanılarak hesaplandı.

Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m<sup>2</sup>)

## 3.2. Salusin- $\beta$ Ölçümü

Çalışmamızda Human Salusin- $\beta$  ELISA Kiti kullanıldı

**Tablo 3.1: Salusin- $\beta$  Özellikleri**

Ürün adı	Human Salusin- $\beta$ (Salusin- $\beta$ ) ELISA Kit
Ürün Katolog No	E-EL-H5308
Paket	96T
Algılama Aralığı	31.25~2000pg/MI
Duyarlılık	18.75pg/MI

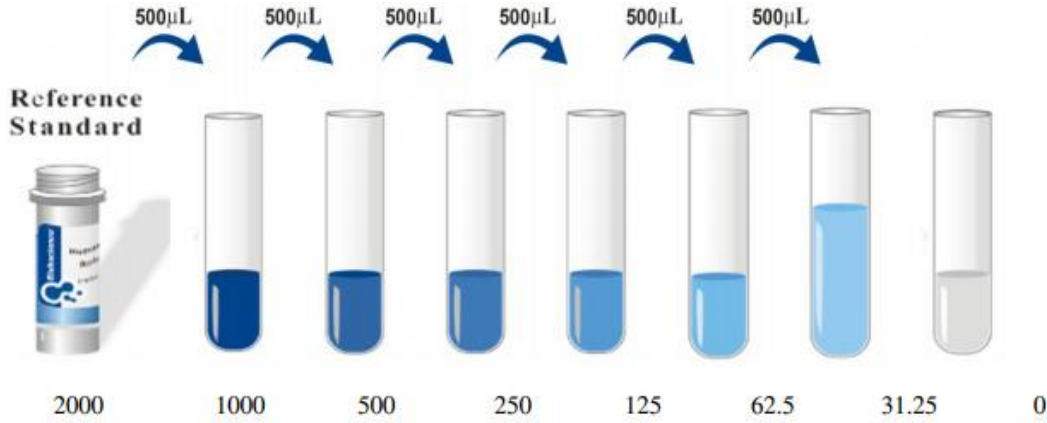
### 3.2.1. Reaktifler

- Kullanıma hazır 96-kuyucuklu plate (1 adet)
- Referans standart (2 adet)
- Konsantre biotinylated detection Ab (1 x 120 µl)
- Konsantre HRP conjugate (1 x 120 µl)
- Referans standardı ve numune seyreltici (1 x 20mL)
- Biotinylated detection Ab seyreltici (1 x 10mL)
- HRP conjugate seyreltici (1 x 10mL)
- Konsantre dilüsyon tamponu (1 x 30mL)
- Substrat reaktifi (1 x 10mL)
- Stop solüsyonu (1 x 10mL)
- Plate kapağı (96 kuyucuk için) (5 adet)
- Kılavuz (1 adet)
- Analiz belgesi (1 adet)

### 3.2.2. Salusin-β Reaktiflerinin Hazırlanması

1. Kullanımdan önce kitin tüm bileşenleri oda sıcaklığına (18-25°C) alındı.
2. Dilüsyon tamponu: 750 mL dilüsyon hazırlamak için deiyonize veya distile su ile 30 mL konsantre dilüsyon solüsyonu seyreltildi.
3. Standart çalışma çözeltisi:1 dakika boyunca 10,000 x g'de standart santrifüj edildi. Referans Standart 1.0 mL eklendi. Örnek seyreltici 10 dakika ve birkaç kez çevrildi. Bir pipet ile karıştırılarak iyice erimesi sağlandı.  
Seyreltme yöntemi: 7 ependorf tüpü alınır ve her tüp için 500 µl referans standardı ve numune seyreltici eklenir.
4. Biotinylated detection Ab çalışma solüsyonu:





Şekil 3.1: Salusin- $\beta$  Standart Çözeltisinin Hazırlanması

### 3.2.3. Analiz

Pleyttteki kuyucuklara sırasıyla şu işlemler uygulandı; ilgili kuyucuklara 50  $\mu$ L örnek ve standart konuldu. Kuyucuklara 50  $\mu$ L biotinylated detection Ab konuldu. 37°C’de 45 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 100  $\mu$ L HRP conjugate konuldu ve 37 °C’de 30 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 90  $\mu$ L substrat reaktifi konuldu ve 37°C’de 15 dakika inkübasyon yapıldı. Reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50  $\mu$ L stop solüsyonu eklendi. Kuyucuklar bekletilmeden ELISA cihazında 450 nm’de ölçümleri yapıldı.

### 3.2.4. Salusin- $\beta$ Analizinin Özeti

- 50  $\mu$ L ilgili örnek ve standart
- 50  $\mu$ L biotinylated detection Ab
- 37 °C’de 45 dakika inkübasyon
- Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama
- 100  $\mu$ L HRP conjugate. 37 °C’de 30 dakika inkübasyon
- Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama
- 90  $\mu$ L Substrat Reaktifi. 37 °C’de 15 dakika inkübasyon
- 50  $\mu$ L Stop solüsyonu
- 450 nm’de ELISA cihazında okutma.

Örneklerin değerleri hesaplandı ve kontrol düzeylerinin kit prospektüsünde verilen aralık içerisinde olduğu belirlendi.

### 3.3. Etik Kurul Onayı

Etik Kurul Onayı, çalışma öncesi Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Etik Kurul Karar No: 2016.16.09.08 (Bkz. ek:1). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı (Bkz. ek:2).

### 3.4. İstatiksel Analiz

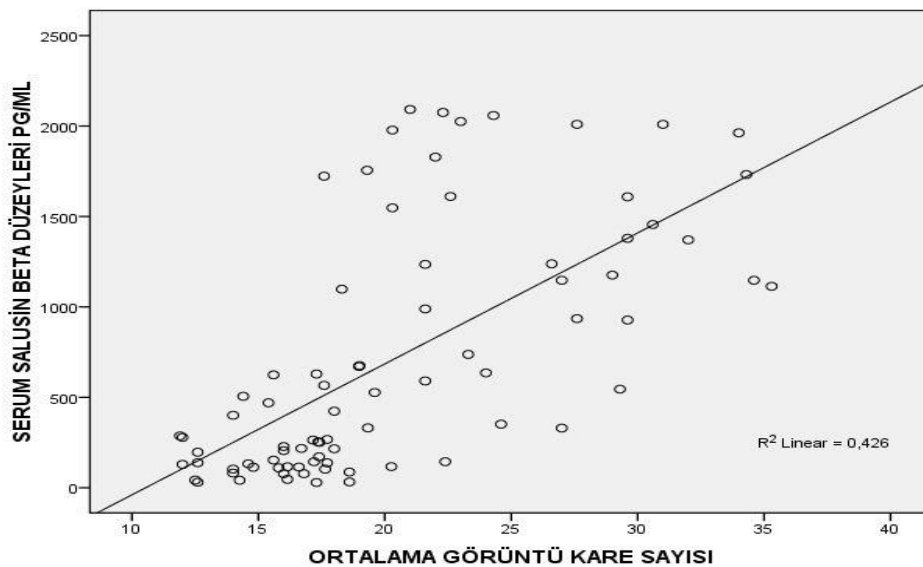
SPSS18 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) ile değişken verileri analiz edildi. Shapiro-Wilk dağılım testi ile değişken dağılımlarının parametrik olup olmadığı diğer anlamda normal dağılımlı olup olmadığı test edildi. Normal dağılımlı ise iki grup karşılaştırmaları için studen t testi normal dağılmayan değişkenler ise Mann-whitney u testi ile karşılaştırma yapıldı. Kategorik değişkenleri için için Ki-kare testi eğer herhangi bir grupta kategorik değişken sayısı 5'in altında ise Fischer testi p değeri sonucu kabul edildi. Salusin- $\beta$ 'nin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Yavaş akım bağımlı değişken olmak üzere yavaş akımı etkileyebilecek değişkenlerin belirlenmesi için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizleri yapıldı. P değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi. Receiver operator curve (ROC) analizi yapılarak serum salusin- $\beta$ 'nin KYA'nın saptanması için kullanılabilir duyarlılık ve özgüllük değerleri saptandı.

#### 4. BULGULAR

Yavaş akım ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, sistolik kan basıncı, diyabet, hiperlipidemi, sigara içme oran düzeyleri benzer idi (Tüm p değerleri  $> 0.05$ ). Erkek cinsiyet oranı (31 [%79]'e karşın 17 [% 40.5] ), diyastolik kan basıncı ( $74.5 \pm 6.4$ 'e karşın  $69.2 \pm 7.7$  mm Hg,  $p=0.005$ ), hipertansiyon bulunma oranları (21 [53.8]'e karşın 12 [28.],  $p=0.021$ ) ise yavaş akımlı grupta daha yüksek idi (Bkz. Tablo 4.1).

Yavaş akım ve kontrol grubunun biyokimyasal değişkenlerinin serum değerleri karşılaştırıldığında; AKŞ, TK, TG, YYL-Kolesterol, DYL-Kolesterol, ürk asit, kreatinin, ve hemoglobin değerleri benzer idi (Tüm değerler için  $p>0.05$ ). Oysa hem yd-C reaktif protein ( $2.80 \pm 1.6$  e karşın  $2.21 \pm 1.2$  mg/dl,  $p=0.011$ ) hem de salusin beta ( $1205[330-2092]$ 'e karşın  $162 [29-676]$ , pg/ml,  $p<0.001$ ) değerleri yavaş akımlı grupta anlamlı olarak daha yüksek idi (Bkz. Tablo 4. 1).

Her iki grubun anjiyografik görüntü karesi değerleri (GKS) karşılaştırıldığında; SÖİKA GKS ( $27.8 \pm 9$ ' e karşın  $19.7 \pm 3.7$ ,  $p<0.001$ ), SA GKS ( $22.7 \pm 10$ 'e karşın  $15.6 \pm 3.2$ ,  $p<0.001$ ), SKA GKS ( $23 \pm 7$ 'e karşın  $13 \pm 3$ ,  $p<0.001$ ) ve ortalama GKS ( $24.8 \pm 5.4$ 'e karşın  $16.7 \pm 3.7$ ,  $p<0.001$ ) yavaş akımlı grupta kontrol grubuna göre oldukça fazla idi (Bkz. Tablo 4.1). Her iki grubunun kardiyovasküler ilaç kullanımı oranları karşılaştırıldığında; beta blöker, asetil salisilik asit, statin, kalsiyum kanal blökeri ve ADEİ/ARB ilaç kullanım oranları benzer idi (Tüm p değerleri  $>0.05$ ) (Bkz. Tablo 4.1). Serum salusin- $\beta$  ile ortalama görüntü kare sayısı arasında iyi bir korelasyon vardı ( $R^2=0.426$ ;  $p>0.001$ ) (Bkz. Şekil 4. 1).



Şekil 4.1: Ortalama Görüntü Kare Sayısı ile Serum Salusin-B Düzeylerinin İlişkisi

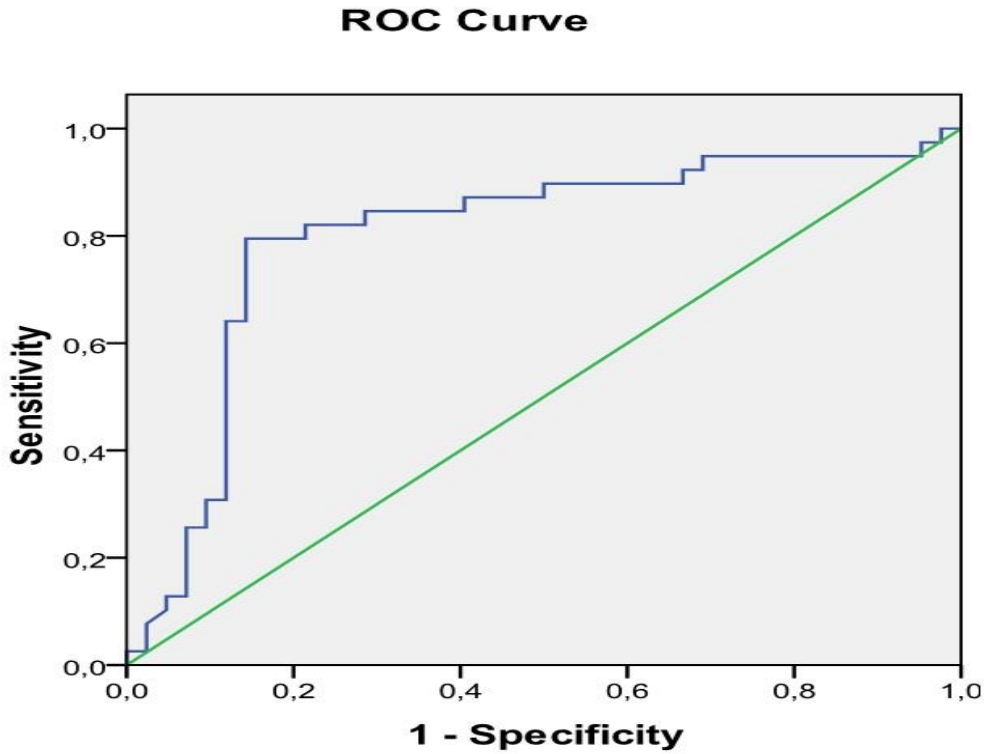
TABLO 1. Yavaş akım ve kontrol grubunun demografik, antropolojik, biyokimyasal ve anjiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Yavaş akım grubu n=39	Normal group n=42	P value
Yaş, yıl	57±10.9 57(20-68)	54.3±8.0 56(32-68)	0.490*
Cinsiyet, %(n=Erkek)	31(79.5)	17(40.5)	0.001†
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	28.8±6.03 27.7(19.7-43.7)	26.8±4.7 26(18.4-38.8)	0.074*
Sistolik kan basıncı, mmHg	133±17 132(99-178)	127±16 125(95-160)	0.116*
Diastolik kan basıncı, mmHg	74.5±6.4 76(65-98)	69.2±7.7 68(56-84)	0.005*
Şeker hastalığı, n(%)	10(25.6)	12(28.6)	0.767†
Hipertansiyon, n(%)	21(53.8)	12(28.6)	0.021†
Hiperlipidemi, n(%)	16(41)	10(23.8)	0.097†
Sigara, n(%)	12(30.8)	6(14.3)	0.075†
Açlık şekeri, mg/dl	99±20.5 92(78-156)	103±28.8 93(79-216)	0.290*
Total kolesterol, mg/dl	188±40 174(108-285)	186±39.5 192(52-271)	0.688*
Trigliserid, mg/dl	156±91 139(51-453)	159±80 147(50--415)	0.533‡
YYL-kolesterol, mg/dl	47.8±16 47(25-97)	46.3±17 44(22-114)	0.408*
DYL -kolesterol, mg/dl	112±31 102(54-200)	132±67 116(59-400)	0.083*
Urik asit, mg/dl	5.9±1.4 5.8(3.1-8.2)	5.1±1.3 5.2(2.7-7.8)	0.147*
Kreatinin, mg/dl	0.98±0.28 1.02(0.1-1.3)	0.97±0.25 0.92(0.1-1.3)	0.482*
Hemoglobin, mg/dl	13.9±1.5 14(11-18.1)	13.1±1.1 13.7(11-14.8)	0.566*
Salüsün Beta, pg/ml	235±321 1205(330-2092)	218±164 162(29-676)	<0.001‡
yd-C reaktif protein, mg /dl	2.8±1.6 2.4(0.5-8)	2.21±1.2 2.2(0.2-5.0)	0.011*
SÖİKA Görüntü kare sayısı	27.8±9 31(13-43)	19.7±3.7 19(12-27)	<0.001*
SA Görüntü kare sayısı	22.7±10 22(10-55)	15.6±3.2 16(8-22)	<0.001*
SKA Görüntü kare sayısı	23±7 24(8-35)	13±3 12(6-22)	<0.001*
Ortalama Görüntü kare sayısı	24.8±5.4 25(17-36)	16.7±3.2 17(12-26)	<0.001*
İlaç kullanımı, n(%)			
Beta blöker	6(15.4)	6(14.3)	0.101†
Asetil salisilik asit	5(12.8)	1(2.4)	0.101§
Statin	3(7.7)	4(9.5)	0.542§
Kalsiyum kanal blökeri	2 (5.1)	0(0)	0.229§
ADEİ/ARB	7(17.9)	8(19)	0.192†

\* Student t testi, † Kikare testi, ‡ Mann Whitney U testi, || Fisher test

ADEİ/ARB, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokeri; SÖİKA, sol ön inen koroner arter, SA, sirkümfleks arter, SKA, sağ koroner arter; yd, yüksek duyarlılık. YYL, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; DYL, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

Cinsiyet, VKİ, Diyastolik kan basıncı, Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, salusin- $\beta$  değerleri tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındığında sadece VKİ (Unstandartized Beta  $\pm$  SE=0.178 $\pm$ 0.08, p=0.036) ve serum salüsün beta düzeyleri (Unstandartized Beta  $\pm$  SE=0.006 $\pm$ 0.01, p<0.001) koroner yavaş akım (KYA)'nın öngördürücüsü olarak saptandı. ROC analizi yapıldığında 516 pg/ml'nin üzerindeki serum salüsün beta değerleri % 79.5 duyarlılık ve % 85.7 ile özgüllük KYA'nın varlığını öngörmekteydi (Bkz. Tablo 4.2). Eğri altında kalan alan 0.801 (%95 güvenlik aralığında: 0.696-0.906, p < 0.001) olarak saptandı (Bkz. Şekil 4.2).



Şekil : 4. 2. Serum Salusin- $\beta$ 'nın ROC analizi eğrisi

Tablo 4. 2. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyonu ile Yavaş Akımın Öngördürücü Değişkenlerinin Analizi.

<b>Bağımlı değişken: Koroner yavaş akım varlığı</b>				
Tek değişkenli	Unstandartized ±SE	Beta	%95 Güvenlik aralığı	P
Cinsiyet	1.304±1.03		3.68 (0.48-28)	0.206
Vücut kitle indeksi	0.185±0.09		1.83(0.68-2.9)	0.021
Diyastolik kan basıncı	0.05±0.06		1.05 (0.93-1.2)	0.414
Hipertansiyon	-0.391±1.106		0.68 (0.07-5.9)	0.724
Hiperlipidemi	-1.464±1.07		0.23 (0.028-1.89)	0.172
Sigara	-0.073±1.21		.93 (0.087-9.89)	0.952
Salusin-β	0.005±0.001		1.01(1.01-1.02)	<0.001
yd C- reaktif protein	-3.41±1.75		1.06 (0.87-1.29)	0.555
<b>Çok değişkenli</b>				
Vücut kitle indeksi	0.178±0.08		1.82 (1.70-2.9)	0.036
Salusin-β	0.006±0.001		1.01(1.01-1.02)	<0.001

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu olarak artmış VKİ ve serum salusin- $\beta$  düzeylerinin KYA'nın belirteci olduğunu tespit ettik. KYA, koroner arter darlığı olmadan koroner arterlerde koroner anjiyografi sırasında verilen opak maddenin normalden daha uzun bir sürede ilerlemesi ile saptanabilen bir hastalıktır (Beltrame ve ark. 2002). Birçok Koroner anjiyografi laboratuvarlarında görülen vakalar doğrultusunda prevelansının yaklaşık %5.5 arasında olduğu görülmüştür (Hawkins ve ark. 2012). Gerçekte hastaların çoğu angina pectoris, efora bağlı nefes darlığı veya çabuk yorulma gibi şikayetlerle hastaneye giderler. Bazı hastalara bu nedenle mükerrer anjiyografi işlemleri yapılabilmektedir. Bazen ST elevasyonlu miyokard enfarktüsüne yol açabilir (Kapoor ve ark. 1998). Yavaş koroner akım nedeniyle hayatı tehdit edici aritmiler (Wozakowska-Kapłon ve ark. 2009) ve ani kardiyak ölümün bir belirteci olan elektrokardiyografide fragmente QRS ile ilişkisi de gösterilmiştir, bu nedenle ani ölüm yapma potansiyeli vardır (Çakmak ve ark. 2015). Bu nedenle bizim çalışmamızda angina pectoris ve efor dispnesi benzeri şikayetlerle başvuran hastalarda serum salusin- $\beta$ 'nin kan düzeylerine bakılması ile anjiyografi tanısı almadan önce şüphelenmek mümkündür. Özellikle VKİ artışı da varsa KYA'nın varlığından kuvvetle şüphelenmek gerekir. Aynı zamanda bu bulgularımız ile KYA tanısı almış bireylerde kilo verme, sigarayı bırakma ve yürüyüş yapma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra uygun kardiyovasküler medikal tedavi sonucu KYA'nın şiddetinde azalma olup olmadığının serumda salusin- $\beta$  bakılarak takip edilebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmamız serum salusin- $\beta$  düzeyleri yüksek olan bireylerde ileriki zamanlarda KYA'nın potansiyel olarak gelişebileceğini öngördürebilir. Biz çalışmaya henüz başladığımızda, Wang ve arkadaşları 2016 da yayınladıkları çalışmalarında, KYA'nın en önemli öngördürücü değişkeninin, serum salusin- $\beta$  olduğu saptamıştır. Bu çalışma bizim çalışmamızın gücünü daha da artırmaktadır (Wang ve ark. 2016).

KYA varlığı ilk kez Tambe A. ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra 1990 yıllardan sonra kardiyoloji alanında vaka takdimleri ile literatürde yer almıştır (Burckhardt ve ark. 1998). KYA'nın sebebi olarak endotel disfonksiyon sonucu mikrodolaşım bozukluğunun yanı sıra diffüz ateroskleroz, küçük arter hastalığı ve sistemik enflamasyon gibi çeşitli patofizyolojik bozukluklar tarif edilmesine rağmen kesin bir sebep gösterilememiştir (Mosseri ve ark. 1986, Mangieri ve ark. 1996, Sezgin ve ark. 2003). KYA hastalığı olanların serebral dolaşımdaki damar yatağında da yavaş akım olduğu saptanmıştır. Bu durum yavaş akımın miyokarda özgü bir hastalık olmadığını sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir (Karakaya ve ark. 2011). Bu nedenle KYA sendromu

olarakta tanımlanmıştır hatta kardiyak sendrom X ile aynı hastalık olup olmadığı tartışılmıştır (Li ve ark. 2006<sup>b</sup>). Sendrom X diye düşünülen hastaların angiografik incelemeleri sonucunda % 23.7'sinde aslında KYA olduğu saptanmıştır (Goel ve ark. 2001). Artık günümüzde kardiyak sendrom, tipik göğüs ağrısı, dökümanente edilmiş miyokardiyal iskemi ve normal koroner anjiyografi ile net olarak tanımlanan kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır (Agrawal ve ark. 2014). Xia ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada yd-CRP düzeylerinin koroner yavaş akımın en önemli öngördürücüsü olduğunu saptadılar. Bu bulgu KYA'da inflamasyonun önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda yd-CRP düzeyleri yavaş akım grubunda daha yüksek olmasına rağmen regresyon analizinde öngördürücü değişken olarak saptanmadı. Bizim çalışmamızda iki grub arasında sigara içme oranları istatistiksel olarak benzerdi. Xia ve arkadaşlarının çalışmasında, yavaş akım grubunun sigara içme oranları fazla idi. Sigara içiminin sistemik inflamasyonu ve serum CRP değerlerini oldukça yükseltebileceği literatürde yeteri kadar iyi tanımlanmıştır (Mcevoy ve ark. 2015, Tibuakuu ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda iki grub arasında yaş, VKİ, sistolik kan basıncı, diyabet ve hiperlipidemi oranlarında benzer olması çalışmamızın sonucunu daha değerli hale getirmektedir. Erkek cinsiyetin yavaş akım grubunda daha fazla olması bir kısıtlılık olsa bile istatistiksel regresyon analizi ile erkek cinsiyetin varlığı bir öngördürücü olmadığını saptadık. Halihazırda literatürde hem erkek cinsiyet hem de obesite yavaş akım ilişkisi gösteren bir araştırma vardır (Hawkins ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda artmış VKİ salusin- $\beta$ 'nin yanında en önemli yavaş akım ile ilişkili risk faktörü olarak saptandı. Bu bulgumuz Hawkins ve arkadaşları ile oldukça uyumludur.

Koroner anjiyografi ile KYA tanısı, koroner arter ektazisi, koroner spazm, miyokardiyal disfonksiyon, kapak hastalığı, koroner yatağı etkileyebilen konnektif doku hastalıkları, koroner hava embolisi, femoral veya radyal işlem sırasında ağrıya bağlı vagotoni ile veya gözden kaçan bir ostial lezyon nedeniyle yanlış tanı ile konulabilir (Li ve ark. 2006<sup>b</sup>). Bu nedenle bu sebepler gözönüne alınarak, TIMI kare sayısı yöntemiyle akım hesaplanarak detaylı bir şekilde saptanmalıdır.

Endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun KYA'nın patogenezinde rol aldığı çok iyi bilinmektedir (Yoon ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda serum salusin- $\beta$ 'nin ortalama GKS ile korelasyonu oldukça güçlü bir salusin- $\beta$  ve ateroskleroz ilişkisi olduğunu göstermektedir. Salusin- $\beta$  fibroblastlardan ve arter media tabakasındaki düz kaslardan salınan bir vazoaaktif peptid olarak bilinmektedir (Aydın ve ark. 2012). Salusin- $\beta$ 'nin makrofaj köpük hücre oluşumunu hızlandırdığı (Watanabe 2008) ve endotelial hücrelerde inflamasyon oluşturduğu,



dolayısıyla endotel disfonksiyona yol açtığı saptanmıştır (Koya ve ark. 2012). Ayrıca aterosklerotik plaklarında çok yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bunuda (NF- $\kappa$ B) inflamasyon yolağını tetikleyerek yaptığı anlaşılmıştır. Proaterojenik NF- $\kappa$ B yolağını bakteri virüs, mantar enfeksiyonları, interlökin-1, tümör nekrozis faktör, pentraxin gibi inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra serbest radikaller gibi oksidatif stres ürünleri ve bazı mediatörler de tetikleyebilmektedir. Sonuçta bu yolak tetiklendiğinde CRP, pentraxin 3, vasküler büyüme ve adhezyon molekülleri, bazı metalloproteinazlar inflamasyon hücrelerinden salgılanmaktadır (Lawrence 2009, Collins 1993, Tornatore ve ark. 2012, Bui ve ark. 2009). Endotel hücrelerinde monosit adhezyonunu hızlandırdığı ve bunuda NF- $\kappa$ B yolağı üzerinden yaptığı iyi bilinmektedir (Koya ve ark. 2012). Serum DYL-kolesterol reseptör defekti olan farelerde salusin- $\beta$  infüzyonu ile LDL kolesterol kan düzeyinde ve aterosklerotik plakta lipid yükünde hızla bir artış olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2012). Salusin- $\beta$  aynı zamanda açıl-KoA kolesterol açıltransferaz-1'i uyarmaktadır. Bu enzim serbest kolesterolden kolesterol ester ve DYL-kolesterol oluşumunu hızlandırır (Miyazaki ve ark. 1998). Bu mekanizmaların haricinde ayrı etkileri de olabilir ancak bunların aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu çalışmanın kısıtlılıkları nispeten az sayıda hastada çalışılmasıdır. Ayrıca sadece koroner arter hastalığını doğrulamak için koroner anjiyografiye yönlendirilen hastalardan kan örnekleri alınması hasta seçiminin objektif olmasını kısmen etkilemiştir. Biz sadece salusin- $\beta$  ve yd-CRP dışında biyobelirteç kullanmadık. Maddi kısıtlılıklar nedeniyle bu çalışmada TNF, interlökin-6, pentraxin 3 gibi önemli sitokinlerde bakılsaydı elde ettiğimiz veriler daha değerli hale gelirdi.

## 6. SONUÇ

Biz bu çalışmanın sonucunda serum salusin- $\beta$  düzeylerinin KYA'nın varlığı gösteren en önemli biyokimyasal belirteç olduğunu saptadık. Bu nedenle bu bulgularımız KYA'da serum Salusin- $\beta$ 'nın KYA'nın patofizyolojisinde gerçek bir rolü olduğunu tespit etmiştir. İleriki çalışmalara referans olabilecek bu çalışmamız yüksek serum salusin- $\beta$  düzeylerinin KYA'nın koroner anjiyografi öncesi şüphelenilmesinde yardımcı olabileceğini gösterdi. Bu nedenle hastalığın risklendirilmesi ve tedavi stratejilerinde de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- AGRAWAL, S., MEHTA, P. K. MD., BAİREY-MERZ, C. N. MD. 2014. Cardiac Syndrome X: Update. *Cardiol Clin.* 32(3):463-478.
- AKPINAR, İ. MD., SAYIN, M. R. MD., GÜRSOY, Y. C. MD., AKTOP, Z. MD., KARABAĞ, T. MD., KÜÇÜK, E. MD., SEN, N. MD., AYDIN, M. MD., KIRAN, S. MD., BÜYÜKUYSAL, M. Ç. MSc., HAZNEDAROĞLU, İ. C. MD. 2014. Plateletcrit And Red Cell Distribution Width Are İndependent Predictors Of The Slow Coronary Flow Phenomenon. *Journal of Cardiology.*63(2):112-118. Electronic journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508713002359>(29 Kasım 2018)]
- AKÇAY, A., ACAR, G., KURUTAŞ, E., SÖKMEN, A., ATLI, Y., NACAR, A. B., TUNCER, C. 2010. Beneficial Effects Of Nebivolol Treatment On Oxidative Stress Parameters İn Patients With Slow Coronary Flow. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 38(4). 244-249.
- AYDIN, S., EREN, M. N, AYDİN, S., ÖZERCAN, İ. H., DAĞLI, A. F. 2012. The Bioactive Peptides Salusins And Apelin-36 Are Produced İn Human Arterial And Venous Tissues And The Changes Of Their Levels During Cardiopulmonary Bypass. *Peptides.* 37(2): 233-239. E pub 2012 Aug 4.
- BEKLER, A., KARAĞAÇ, K., ARICAN-ÖZLÜK, Ö., VATANSEVER, F., ŞENTÜRK, M., KUZEYTEMİZ, M., YILMAZ, M. 2014. Myocardial Performance Index in Patients with Coronary Slow Flow. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe. Medical Journal* .15( 2): 110–115.
- BELTRAME , J. F., TURNER S. P., HOROWİTZ, J. D. 2001. Persistence Of The Coronary Slow Flow Phenomenon. *The American Journal of Cardiology.* 88(8): 938. Electronic journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914901018392>(30 Aralık 2018)]
- BELTRAME, J. F., TURNER, S. P., B. LİMAYE, S. B., HOROWİTZ, J. D. 2002. The Coronary Slow Flow Phenomenon-A New Coronary Microvascular Disorder. *Cardiology.* 97:197-202
- BELTRAME, J. F, BSc, BMBS. PhD, LİMAYE, S.B, MBBS, MD., WUTTKE, R. D. B. Appl Sc., HOROWİTZ, J. D. MBBS., B, Med Sci, PhD. 2003. Coronary Hemodynamic and Metabolic Studies of The Coronary Slow Flow Phenomenon. *American Heart Journal* 146(1):84–90. Electronic journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870303001248> (30Aralık 2018)]
- BELTRAME, J. F. BSc, BMBS., FRACP, PHD, FESC, FACC., TURNER, S. P. BMED, FRACP., LESLİE, S. L. E. RN., SOLOMON P. BSc, STATS D.M. PHd., FREEDMAN,

- S. B. MBBS, FRACP, PHD, FACC., HOROWITZ, J. D., MBBS, BMED SCI, PHD, FRACP. 2004. The Angiographic and Clinical Benefits Of Mibefradil In The Coronary Slow Flow Phenomenon. *Journal of the American College of Cardiology*. 44(1):57-62
- BELTRAME, J., GANZ, P. 2013. The Coronary Slow Flow Phenomenon. Chest Pain with Normal Coronary Arteries. pp:101-117.
- BURCKHARTT, B. A. MD., MUKERJÍ, V. MD., ALPERT, M. A. MD. FACA. 1998. Coronary Artery Slow Flow Associated With Angina Pectoris and Hypotension-A Case Report. *Angiology*. 49(6):483-487.
- BUI, Q. T., PREMPEH, M., WILENSKY, R. L. 2009. Atherosclerotic Plaque Development. *Int J Biochem Cell Biol*. 41(11):2109-2113. Epub 2009 Jun 1
- CAMICI, P. G., RIMOLDI, O. E., CREA, F. 2017. Coronary Microvascular Dysfunction. ED: TORBJØRN O, LEMOS, D. J. *Chronic Coronary Artery Disease: A Companion To Braunwald's Heart Disease E-Book*. ELSEVIER. Chapter 5. pp: 55-67.
- CANNON, R. O. MD., WATSON, R. M. M.D., DOUGLAS, R. R, MD, FACC., EPSTEIN, S. E. MD. FACC. 1983. Angina Caused By Reduced Vasodilator Reserve Of The Small Coronary Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 6:1359-1373.
- CARLSON, B. M. MD. PhD. 2014. Human Embryology and Developmental Biology. 5th ed. Elsevier Saunders Cardiovascular System. Chapter 17. 408-434
- CELERMAJER, D. S., SORENSEN, K. E., GOOCH, V. M., SPIEGELHALTER, D. J., MILLER, O. I., SULLIVAN, I. D., LLOYD, J. K., DEANFIELD, J. E. 1992. Non-Invasive Detection of Endothelial Dysfunction In Children and Adults At Risk Of Atherosclerosis. *The Lancet* 340 (8828):1111-1115. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369293147F> (30 Aralık 2018)]
- CHILIAN, W. M. and CONTRIBUTIONS FROM THE NHLBI WORKSHOP PARTICIPANTS. 1997. Coronary Microcirculation in Health and Disease Summary of an NHLBI Workshop 95(2): 522-528. Electronic Journal. [<https://outlook.live.com/owa/path=/attachmentlightbox> (28 Eylül 2018)]
- CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CUSHMAN, W. C., GREEN, L. A., IZZO, J. L. JR., JONES, D. W., MATERSON, B. J., OPARIL, S., WRIGHT, J. T. JR., ROCCELLA, E. J., National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 2003. Seventh Report of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42(6):1206-1252.

- CİN, G. V. MD., PEKDEMİR, H. MD., ÇAMSAR, A., MD, ÇİÇEK, D. MD., AKKUŞ, N. M. MD., PARMAKSIZ, T. MD., KATIRCIBAŞI, T. MD., DÖVEN, O. MD. 2003. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Jpn Heart J.* 907: 907–919.
- CİNGÖZ, F. MD., İYİSOY, A. MD., DEMİRKOL, S. MD., ŞAHİN, M. A. MD., BALTA, Ş. MD., ÇELİK, T. MD., ÜNLÜ, M. MD., ARSLAN, Z. MD., ÇAKAR, M., MD., KÜÇÜK, U. MD., DEMİRBAŞ, Ş. MD., KOÇAK, N., MD. 2014. Carotid İntima-Media Thickness İn Patients With Slow Coronary Flow And İts Association With Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: A Preliminary Report. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 20(4):393-399.
- CİANFLONE, D., LANZA, G. A., MASERİ, A. 1995. Microvascular Angina İn Patients With Normal Coronary Arteries and With Other İschaemic Syndromes. *Eur Kalp J.* 16: 96-103.
- CLARKE, J. G., KERVİN, R., LARKİN, S., LEE, Y., YACOUB, M., DAVIES, G. J., HACKETT, D., DAWBARN, D., BLOOM, S. R., MASERİ, A. 1987. Coronary Artery Infusion Of Neuropeptide Y İn Patients With Angina Pectoris. *The Lancet* 329 (8541):1057–1059. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673687904831> (29 Kasım 2018)]
- COLLİNS, T. 1993. Endothelial Nuclear Factor-Kappa B And The İnitiation Of The Atherosclerotic Lesion . *Lab Invest.* 68(5):499-508.
- CÖMERT N. 2009. Koroner Yavaş Akım ile Epikardiyal Yağ Dokusu Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Merkezi.
- ÇAKMAK, M., TANRIVERDİ, H., ÇAKMAK, N., EVRENGÜL, H., ÇETEMEN, Ş., KURU, Ö. 2008. Simvastatin May İmprove Myocardial Perfusion Abnormality İn Slow Coronary Flow. *Cardiology.*110: 38-44.
- ÇAKMAK, H. A., ASLAN, S., GÜL, M., KALKAN, A. K., ÖZTURK, D., ÇELİK, Ö., TASBULAK, Ö., SATILMİSOĞLU, M. H. 2015. Assessment Of The Relationship Between A Narrow Fragmented QRS Complex And Coronary Slow Flow. *Cardiol J.* 22 (4):428-436.
- ÇALIŞKAN, M. MD., ERDOĞAN, D. MD., GÜLLÜ, H. M.D., TOPÇU, S. MD., ÇİFTÇİ, Ö. MD., YILDIRIR, A. MD, FESC., MÜDERRİSOĞLU, H. MD. FESC. 2007. Effects of Atorvastatin On Coronary Flow Reserve İn Patients With Slow Coronary Flow. *Clinical*

*Cardiology*. 30 :475-479.

ÇAMSARI, A. MD., PEKDEMİR, H. MD., ÇİÇEK, D. MD., POLAT, G. MD., AKKUŞ, N. M. MD., DÖVEN, O. MD., CİN, V. G. MD., KATIRCIBAŞI, T. MD., PARMAKSIZ, T. MD. 2003. Endothelin-1 and Nitric Oxide Concentrations and Their Response to Exercise in Patients With Slow Coronary Flow. *Circulation J*. 67: 1022–1028.

ÇELİK, T., YUKSEL, U. Ç., BUGAN, B., İYİSOY, A., ÇELİK, M., DEMİRKOL, S., YAMAN, H., KURSAKLIOĞLU, H., KILIÇ, S., IŞIK, E. 2010. Increased Platelet Activation İn Patients With Slow Coronary Flow. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 29:310-315

DAĞDELEN, S. DR., YAYMACI, B. DR., İZGİ, A. DR., KURTOĞLU, N. DR., DEMİRKOL, O. DR., SOYDİNÇ, S. DR., DİNDAR, İ., DR. 2000. Koroner Yavaş Akım ve Miyokardiyal İskemi İlişkisinin TIMI Kare Sayısı ve Intrakoroner Ultrason Ölçümleri ile Değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği* . (28):747–751.

DİVER, D. J. MD., BİER, J. D. MD., FERREIRA, E. P. RN., SHARAF, B. L. MD. McCabe, BS., THOMPSON, B. PhD., CHAITMAN, B., MD., WILLIAMS, D. O. MD., BRAUNWALD, E. MD. 1994. Clinical and Arteriographic Characterization Of Patients With Unstable Angina Without Critical Coronary Arterial Narrowing From The TIMI-III Trial. *The American Journal of Cardiology*. 74(6)531-537. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914994907390> (05 Aralık 2018)]

DOĞAN, M. S. DR. 2011. Koroner Arter Hastalığında Miyokardiyal İskeminin Kardiyak Mr Perfüzyon Tetkiki İle Değerlendirilmesi: Kateter Veya Bt Anjiyografi Bulguları İle Karşılaştırma. *İZMİR*. 1-80.

DUNCKER, D. J, BACHE, R. J. 2008. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. *PHYSIOL REV* . 88: 1009–1086. Electronic Journal. [ [www.prv.org](http://www.prv.org).]

DUNCKER, D. J., CANTY, J. M. JR. 2013. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Chapter 57 , ZİPES, D. P. Elsevier Inc. E-Book. 1069–1094.

DUNCKER, D. J., KOLLER, A., MERKUS, D., CANTY, M. J. 2015. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Elsevier*. 57: 409-422.

ERBAY, A. R., TURHAN, H., YAŞAR, A. S., AYAZ, S., ŞAHİN, O., SENEN, K., ŞAŞMAZ, H., YETKİN, E. 2005. Elevated Level of Plasma Homocysteine İn Patients With Slow Coronary Flow. *International Journal of Cardiology*. 102(3):419–423. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527304005595>(27 Kasım 2018)].

ERMİŞ, N., AKTÜRK, E., SİNCER, İ., ÖZDEMİR, R., ÇEHRELİ, Ş. 2010. Yavaş Koroner

Akımlı Hastalarda Dipridamol'un Akım Aracılı Dilatasyon Üzerine Etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.17(1):27-31.

FALETRA, F. F. By, PANDIAN, N., Ho. S. Y. 2009. Coronary Artery Anatomy. Anatomy of the heart by Multislice Computed Tomography. John Wiley & Sons, Incorporated. *CHAPTER 7*. pp: 89-107. Electronic Journal. [[http://ebookcentral.proquest.com/lib/nku/detail.action.doc ID = 416356](http://ebookcentral.proquest.com/lib/nku/detail.action.docID=416356)]

FINESCHI, M., BRAVİ, A., GORİ, T. 2008. The 'slow coronary flow' phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *International Journal of Cardiology*. 127(3): 358–361. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527307010704> (30 Aralık 2018)]

FLEMİNG, İ., FISSLTHALER, B., MİCHAELİS, U. R. KİSS, L., POPP, R., BUSSE, R. 2001. The Coronary Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) Stimulates Multiple Signalling Pathways and Proliferation in Vascular Cells. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 442:511-518.

FONTBONNE, A., CHARLES, M. A., THİBULT, N., RİCHART, J. L., CLAUDE, J. R., WARNET, J. M. ROSSELİN, G. E. ESCHVEGE, E. 1991. Hyperinsulinaemia As A Predictor Of Coronary Heart Disease Mortality In A Healthy Population: The Paris Prospective Study, 15-Year Follow-Up. *Diabetologia* .34:356-361.

FRIEDMAN, E. H. 1999. Neurobiology of Slow Coronary Flow. *International Journal of Cardiology*. 70(1) 91–92. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527399000650> (30 Aralık 2018)]

FULLER, J. H., SHİPLEY, M. J., ROSE, G., JARRETT, R. J., KEEN, H. 1980. Coronary-Heart-Disease Risk And Impaired Glucose Tolerance The Whitehall Study. *The Lancet* . 315(8183):1373–1376. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673680926513> (05 Aralık 2018)]

GARCÍA-FERNÁNDEZ, M. A., AZEVEDO, J., MORENO, M., BERMEJO, J., PEREZ-CASTELLANO, N., PUERTA, P., DESCO, M., ANTORANZ, C., SERRANO, J. A., GARCÍA, E., DELCAN, J. L. 1999. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *European Heart Journal*. 20: 496-505.

GAVİN, J. R., ALBERTİ, K. G. M. M., DAVIDSON, M. B., DEFRONZO, R. A. (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 20(7).1183.

GAZİ, E., TEMİZ, A., BARUTÇU, A., ALTUN, B., ÇÖLKESEN, Y. 2013. Evaluation of

- Clinical Findings in Patients with Coronary Slow Flow: Signs of Inflammation and Atherosclerosis. *Kosuyolu Kalp Dergisi*.16(3). 182-188.
- GIBSON, C. M., CANNON, C. P., DALEY, W. L., DODGE, J. T., ALEXANDER, B, jr., MARBLE S.J., MCCABE, C. H, RAYMOND, L., FORTIN, T., POOLE, W. K., BRAUNWALD, E. 1996. TIMI Frame Count. A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation*. 93: 879-888.
- GOEL, P. K. MD., GUPTA, S. K. MD., AGARWAL, A. MD., KAPOOR, A., INDIA, L. 2001. Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup in Syndrome X. *angiology*. 52(8):507–514.
- GÖKÇE, M. MD., KAPLAN, Ş., TEKELİOĞLU, Y. MD., ERDOĞAN, T. MD., KÜÇÜKOSMANOĞLU, M. MD. 2005. Platelet Function Disorder In Patients With Coronary Slow Flow. *Clinical Cardiology*. 28: 145-148.
- GREENBERG, M. A. MD., GROSE, M. R. FACC., NEUBURGER, N. FACC., SILVERMAN, R. MD. FACC., STRAIN, J. E. MD. FACC., COHEN, M. V. MD. FACC. 1987. Impaired Coronary Vasodilator Responsiveness As A Cause Of Lactate Production During Pacing-Induced Ischemia In Patients With Angina Pectoris And Normal Coronary Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 9( 4):743-751.
- GUPTA, M. P., ZONERAICH, S., ZEITLIN, M. MD., ZONERAICH, O. MD., D'ANGELO, W. MD. 1975. Scleroderma Heart Disease with Slow Flow Velocity in Coronary Arteries. *Chest* 67(1):116–119. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216414017>. (05 Aralık 2018)]
- HAK, E. A. MD. MSc., POLS, A. P. H. MD. PhD., VISSER, T. J. MD. PhD., DREXHAGE, H. A. MD. PHd., HOFFMAN, A. MD. PhD., WITTEMAN, C. M. J. PhD. 2000. Subclinical Hypothyroidism Is An Independent Risk Factor For Atherosclerosis And Myocardial Infarction /In Elderly Women. *Annals of Internal Medicine*. 132 (4 )270-278.
- HALCOX, J. P. J. MA. MRCP., SCHENKE, W. H. BS., ZALOS, G. H. RN., MINCEMOYER, R. RN., PRASAD, A. MB, MRCP., WACLAWIW, M. A. PHD., NOUR, K. R. A. MD., QUYYUMI, A. A. MD. FRCP. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. 2002. *Circulation*. 106:653-658.
- HALL, J. E. PhD. 2013. Koroner Dolaşım ve Myokardial İskemi. Çev. Ed. ÇAĞLAYAN YEĞİN, B. PROF. DR. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Chapter 21.



- HAWKINS, B. M. MD., STAVRAKIS, S. MD., ROUSAN, T. A. MD., ABU-FADEL, M. MD., SCHECHTER, E. MD. 2012. Coronary Slow Flow-Prevalence And Clinical Correlations. *Circ J.* 76 (4): 936-942.
- HEIN, T. W., SINGH, U., VASGUEZ-VIVAR, J., DEVARAJ, S., KUO, L., JIALAL, I. 2009. Human C-Reactive Protein Induces Endothelial Dysfunction And Uncoupling Of Enos In Vivo Atherosclerosis. 206(1):61-68. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191500900094X> (30 Aralık 2018)]
- HOFFMAN, J. I. E. MD. 1984. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation.* 70(2): 153–159.
- HONG, Y. X. PhD., LI, L. PhD., XIA, P. Y. PhD., HONG, L. MM., FANG, R. W. PhD., YAN, L. PhD., JING, R. A. PhD., SHU, T. C. PhD., WEN-JUN, Y. PhD. 2006. Salusins Protect Neonatal Rat Cardiomyocytes From Serum Deprivation-Induced Cell Death Through Upregulation of GRP78. *J Cardiovasc Pharmacol.* 48: 41–46.
- ISHIDA, S. MD., NAKAGAWA, M. MD., FUJINO, T. MD., YONEMOCHI, H. MD., SAIKAWA, T. MD., ITO, M. MD. 1997. Circadian Variation Of QT Interval Dispersion: Correlation With Heart Rate Variability. *Journal of Electrocardiology.* 30(3): 205–210. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073697800052> (30 Aralık 2018)]
- KALAY, N. MD., AYTEKİN, M. MD., KAYA, M. G. MD., ÖZBEK, K., KARAYAKALI, M. MD., SÖĞÜT, E. MD., ALTUNKAŞ, F. MD., ÖZTÜRK, A. MD., KOÇ, F. MD. 2011. The Relationship Between İnflammation And Slow Coronary Flow: Increased Red Cd, Ell Distribution Width And Serum Uric Acid Levels. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi.* 39(6):463-468.
- KAPOOR, A., GOEL, P. K, GUPTA, S. 1998. Slow Coronary Flow--A Cause For Angina With ST Segment Elevation and Normal Coronary Arteries. A Case Report. *Int J Cardiol.* 67(3):257-261.
- KARAKAYA, O., KOÇER, A., ESEN, A. M, KARGİN, R., BARUTÇU, İ. 2011. Impaired Cerebral Circulation İn Patients With Slow Coronary Flow. *Tohoku J Exp Med.* 225(1):13-16.
- KANOME, T., WATANABE, T., NISHIO, K., TAKAHASHI, K., HONGO, S., MIYAZAKI, A. 2008. Angiotensin II Upregulates Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase-1 via the Angiotensin II Type 1 Receptor in Human Monocyte-Macrophages. *Hypertension Research.* 31( 9):1801-1809.

- KANG, S. M., HA, J. W., RİM, S. J., CHUNG, N. 1998. Index Of Myokardial Performance Using Doppler Derived Parameters İn The Evulation Of Left Ventricular Function İn Patients With Essential Hypertansion. *Yonsei Medical Journal* . 39: 446–452.
- KAPLAN, Ö., ACAR, Z. 2012. Yavaş koroner akım hastalıklmı değil mi?. *Türkiye klinikleri J. Cardiovasc. SCI*. 24(3):239–243.
- KARGIN, R. MD., EMİROĞLU, Y. MD., PALA, S. MD., AKCAKOYUN, M. MD., AUNG, S. M. MD., ÖZDEMİR, N. MD., CANDAN, Ö. MD., HATİPOĞLU, S. MD. 2010. Association of Indicators of Dehydration and Haemoconcentration with the Coronary Slow Flow Phenomenon. *Koşuyolu Kalp Dergisi*. 13(2): 6–10.
- KASKİ, J. C., CREA, F., GERSH, B. J., CAMİCİ, P. G. 2018. Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation*. 138 (14):1463–1480
- KAYA, Y., GÜR, A. K., GÖNÜLLÜ, E., GÜVENÇ, T. S., KARAKURT, A., GÜLER, A., CEYLAN, Y., ALADAĞ, N., ÖZDEMİR, M., SOYORAL, L., BALCI, B., ÖZKAN, M. 2012. Koroner Yavaş Akım Fenomeni ile P-dalga Dispersiyonu ve QT-dispersiyonu Arasındaki İlişkilerin Belirlenmesi Determination of the Relationship Between the Coronary Slow Flow Phenomenon, and the P-wave Dispersion and QT Dispersion. *Kafkas J Med Sci* 2(2): 49–53.
- KELLY, R. F. MD., SOMPALLİ, V. MD., SATTAR, P., KHANKARİ., K. MD. 2003. Increased TIMI Frame Counts İn Cocaine Users: A Case For İncresed Microvascular Resistance İn The Absence Of Epicardial Coronary Disease or Spasm. *Clinical Cardiology*. 26: 319–322
- KEMP, H. G. .JR. MD. FACC. 1991. Syndrome X revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 17(2 ):507-508.
- KOCABAŞ, A. MD., KARDELEN, F., AKÇURİN, G. MD., ERTUĞ. H. MD. 2013. Chest Pain With Myocardial İschemia İn A Child: Should We Think About Coronary Slow Fow Phenomenon? *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*.41(7): 646–650.
- KOÇ, Ş., VURAL, A., AKSOY, H., DİNDAR, B., KARAGÖZ, A., GÜNAYDIN, Z. Y., BEKTAŞ, O. 2015. Coronary Slow Flow Accompanying Exertional Blurred Vision And Effects Of Corticosteroids. *American Journal of Case Reports*. 16: 315-318
- KOYA, T., MİYAZAKİ, T., WATANABE, T., SHİCHİRİ, M., ATSUMİ, T., KİM-KANEYAMA J.R., MİYAZAKİ A. 2012. Salusin-B Accelerates İnflammatory Responses İn Vascular Endothelial Cells Via NF-Kb Signaling İn LDL Receptor-Deficient Mice İn

- Vivo And Huvecs İn Vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 303(1): 96-105. Epub 2012 May 4.
- KURTOĞLU, N. MD., AKÇAY, A. MD., DİNDAR, İ. 2001. Usefulness Of Oral Dipyridamole Therapy For Angiographic Slow Coronary Artery Flow. *The American Journal of Cardiology* 87(6): 777-779. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914900015034> (08 Aralık 2018)]
- LAWRENCE, T. 2009. The Nuclear Factor NF-KappaB Pathway İn Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* .11(1): pp:1-10
- Lİ, J. J., XU, B., L, Z. C., QIAN, J., WEI, B. İ. 2006<sup>a</sup>. Is Slow Coronary Flow Associated With İnflammation? *Medical Hypotheses.* 66:504-508
- Lİ, J. J., WU, Y. J., QIN, X. W. 2006<sup>b</sup>. Should Slow Coronary flow be Considered As A Coronary Syndrome. *Med Hypotheses.* 66(5):953-956.
- Lİ, J. J., QIN, X. V., Lİ, Z. C., ZENG, H. S., GAO, Z., XU, B., ZHANG, Y. C., Lİ, J. 2007. Increased Plasma C-Reactive Protein and İnterleukin-6 Concentrations İn Patients With Slow Coronary Flow. *Clinica Chimica Acta.* 385:43-47.
- LIERDE, V. J. MD., VROLIX, M. MD., SIONIS, D. MD., GEEST, H. D. MD., PIESSENS, J. MD. 1991. Lack Of Evidence For Small Vessel Disease İn A Patient With "Slow Dye Progression" İn The Coronary Arteries. *Catheterization And Cardiovascular Diagnosis.* 23(2):117-120.
- LUO, S. H., JIA, Y. J., NIE, S. P., QING, P., GUO, Y. L., LIU, J., XU, R. X., ZHU, C. G., WU, N. Q., JIANG, L. X., DONG, Q., LIU, G., LI, J. J. 2013. Increased Red Cell Distribution Width İn Patients With Slow Coronary Flow Syndrome. *Clinics.* 68(6):732-737
- MADAK, N., NAZLI, Y., MERGEN, H., AYSEL, S., KANDAZ, M., YANIK, E., ÇEKDEMİR, D. 2010. Acute Phase Reactants İn Patients With Coronary Slow Flow Phenomenon. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi.* 10: 416-420.
- MANGIERI, E. MD., MACCHIARELLI, G. MD., CIAVOLELLA, M. MD, PhD., BARILLA, F. MD., AVELLA, A. MD., MARTINOTTI, A. MD., DELL'ITALIA, L. J. MD., SCIBILIA, G. MD., MOTTA, P. MD., CAMPA, P. P. MD. 1996. Slow Coronary Flow: Clinical And Histopathological Features İn Patients With Otherwise Normal Epicardial Coronary Arteries. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* . 37: 375-381.
- MARTINEZ-LEMUS, L. A., HILL, M. A., MEININGER. G. A. 2008. Dalton Cardiovascular Research Center and Department of Medical Pharmacology and Physiology., *PHYSIOLOGY.* 24: 45-57.

- MCEVOY, J. W., BAO, MB. BCh., NASİR, K. MD. MPH., DEFİLİPPİS, A. P. MD. MSc., LİMA, J. A. C. MD., BLUEMKE, D. A. MD., HUNDLEY, W. G. MD., BARR, R. G. MD. DrPH, BUDOFF, J. M. MD., SZKLO, M. MD., DrPH, NAVAS-ACIEN, A. MD., PhD., POLAK, J. F. MD. MPH., BLUMENTHAL, R. G. MD, POST, W.S. MD. MS., BLAHA, J.M. MD MPH. 2015. The Relationship Of Cigarette Smoking With İnflammation And Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 35(4). 1002–1010.
- MİYAZAKİ, A., SAKASHİTA, N., LEE, O., TAKAHASHİ, K., HORİUCHİ, S., HAKAMATA, H., MORGANELLI, P. M., CHANG, C. C. Y., CHANG, T. Y. 1998. Expression Of ACAT-1 Protein İn Human Atherosclerotic Lesions And Cultured Human Monocytes-Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.18(10):1568-1574.
- MOMBOULİ, J. V., VANHOUTTE, P. M. 1999. Endothelial Dysfunction: From Physiology To Therapy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, J Mol Cell Cardiol. 31: 61–74.
- MOSSERİ, M. MD., Yarom, R. MD., GOTSMAN, M. MD., HASİN. Y. MD. 1986. Histologic Evidence For Small-Vessel Coronary Artery Disease İn Patients With Angina Pectoris And Patent Large Coronary Arteries. *Circulation*. 74 (5) .964-972.
- NAGASHİMA, M., Watanabe, T., SHİRAİSHİ, Y., MORİTA, R., TERASAKİ, M., ARİTA, S., HONGO, S., SATO, K., SHİCHİRİ, M., MİYAZAKİ, A., HİRANO, T. 2010. Chronic İnfusion Of Salusin-A And-B Exerts Opposite Effects On Atherosclerotic Lesion Development İn Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Atherosclerosis*. 212: 70-77.
- NURKALEM, Z. MD., ALPER, A. T. MD., ORHAN, A. L. MD., ZENCİRCİ, A. E. M.D., SARI, İ. MD., ERER., B. MD., AKSU, H. Ü. MD., ERGÜN, D. Ş., MD., YILMAZ, H. Y. M.D., EREN, M. MD., ZEKERİYA, N. 2008. Mean Platelet Volume İn Patients With Slow Coronary Flow And Its Relationship With Clinical Presentation. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi*. 36(6):363-367.
- OGAWA, A., FUJİMOT, K., HAYASHİ, A., CHİDA, S., SATO, K., TAKAİ, MASAKİ, T., SUZUKİ, A., KAMATA, A., TAKANO, Y., KOYAMA, T., SHİCHİRİ, M. 2014. Physiological fluctuations of human plasma total salusin- $\beta$ , an endogenous parasympathomimetic/proatherosclerotic peptide. *Peptides*. 59:83-88.
- OKTAY, V. MD., Özkan, A. A. MD . 2016. Coronary Slow Flow. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 44(3).193-195.
- OVALLE, W. K., PhD, NAHİRNEY, P. C. PhD. 2013. Cardiovascular System. NETTER, F. H. *Netters Essential Histoloji*. E-Book. Elsevier Saunders. Second Edition. Chapter 8.

pp:173-194.

ÖZTURK, E., SİVRİOĞLU. A. K. 2013. Normal Koroner Anatomi ve Varyasyonlar. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 1:36-56.

PAPPANO, A. J., WIER, W. G. 2012. Cardiovascular Physiology. *Coronary Circulation*. 10 th. ed. Elsevier Health Sciences. Chapter 11.

PAPADAKİS, M. C. MD., MANGİNAS, A. MD., COTİLEAS, P. MD., DEMOPOULOS, V. MD., VOUDRİS, V. MD., PAVLİDES, G. MD., FOUSSAS, S. G. MD., COKKİNOS, D. V. MD. 2001. Documentation Of Slow Coronary Flow By The TIMI Frame Count İn Patients With Coronary Ectasia. *The American Journal Of Cardiology*.88(9):1030–1032. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914901019841> (27 Kasım 2018)]

PATEL, K. V. PhD. MPH., FERRUCCI, L. MD, PhD., ERSHLER, W. B. MD., LONGO, D. L. MD., GURALNİK, M. J. MD, PhD., KUSHANG, P. 2009. Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. *Arch Intern Med*. 169(5): 515–23.

PEKDEMİR, H., POLAT, V., CİN, V. G., ÇAMSARI, A., CİCEK, D., AKKUS, N. M., DOVEN, O., KATİRCİBAŞI, M. T., MUTLU, N. 2004. Elevated Plasma Endothelin-1 Levels İn Coronary Sinus During Rapid Right Atrial Pacing İn Patients With Slow Coronary Flow. *International Journal of Cardiology*. 97(1):35-41. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527303005710> (29 Kasım 2018)]

PİJLS, N. H. J. MD. PhD., FEARON, W. F. MD., TONİNO, P. A. L. MD., SİEBERT, U. MD., MS. MPH., IKENO, F. MD. BORNSCHEİN, B., MD. MPH. WEER, M. V. MS. PhD., KLAUSS, V. MD. PhD., MANOHORAN, G. MD., ENGSTRQM, T. MD. PhD., OLDROYD, K. G. MD LEE, P. N. V, MD, MACCARTHY, P. A. MD, BRUYNE, B. D. MD, Ph D . 2010. Fractional Flow Reserve Versus Angiography For Guiding Percutaneous Coronary İntervention İn Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up Of The FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography For Multivessel Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*.56(3):177–184. Electronic Journal. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>]

POHL, U., HOLTZ, J., BUSSE, R., BASSENGE. E. 1986. Laboratory Studies Crucial Role of Endothelium in the Vasodilator Response to Increased Flow in Vivo. *From the Department of Applied Physiology*. 8(1): 37–45. Electronic Journal. [<http://hyper.ahajournals.org/>]

- ROSANO, G. M. C., KASKI, J. C., ARIE, S., PEREIRA, W. I., HORTA, P., COLLINS, P., PILEGGI, F., WILSON-POOLE, P. A. 1996. Failure To Demonstrate Myocardial Ischaemia In Patients With Angina And Normal Coronary Arteries. Evaluation By Continuous Coronary Sinus Ph Monitoring And Lactate Metabolism. *European Heart Journal*. 17:1175-1180.
- ROSSEN, J. D. MD, FACC., OSKARSSON, H. MD., XINOR. R. L. JR. MD., TALMAN, J. L. RN, MSN., WINNIFORD, M. D. MD., FACC. R. 1994. Effect Of Adenosine Antagonism On Metabolically Mediated Coronary Vasodilation In Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 23 (6).1421-1426.
- SADLER. T. W. 2011. Lagman's Medikal Embryology. ED: TAYLOR, K.H.C. 11 th Ed. E-Book. PALME YAYINCILIK. pp.189.
- SATO, K., SATO, T., SUSUMU, T., KOYAMA, T., SHICIRI, M. 2009. Presence of Immunoreactive Salusin-B In Human Plasma And Urine. *Regulatory Peptides*.158: 63-67.
- SATO, K., FUJIMOTO, K., KOYAMA, T., SHICHIRI, M. 2010. Release Of Salusin-B From Human Monocytes/Macrophages. *Regulatory Peptides*. 162: 68-72.
- SATO, K., WATANABE, R., ITOH, F., SHICHIRI, M., WATANABE, T. 2013. Salusins: Potential Use As A Biomarker For Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *International Journal of Hypertension*. pp:1-8.
- SAYA, S., HENNEBRY, T. A., LOZANO, P., LAZZARA, R., SCHECHTER, E. 2008. Coronary Slow Flow Phenomenon And Risk For Sudden Cardiac Death Due To Ventricular Arrhythmias. *Clinical Cardiology*.31(8).352-355.
- SELCUK, H., SELCUK, M. T., TEMIZHAN, A., MADEN, O., SAYDAM, G. S., ULUPINAR, H., DOGAN, M., AYDIN, C., TOPCU, D. I., SASMAZ, A. 2009. Decreased Plasma Concentrations Of Adiponectin In Patients With Slow Coronary Flow. *Heart and Vessels*. 24:1-7.
- SEVİMLİ, S. MD., BÜYÜKKAYA, EYÜP, MD., GÜNDOĞDU, F. MD., ARSLAN, Ş., AKSAKAL, E. MD., GÜRLERTOP, Y., ATEŞAL, S. MD. 2007. Left Ventricular Function In Patients With Coronary Slow Flow: A Tissue Doppler Study. *Arch Turk Soc Cardiol*. 35(6):360-365.
- SEZGİN, A. T., SIĞIRCI, A., BARUTÇU, İ., TOPAL, E., SEZGİN, N., ÖZDEMİR, R., YETKİN, E., TANDOĞAN, İ., KOŞAR, F., ERMİŞ, N., YOLOĞLU, S., BARIŞKANER, E., ÇEHRELİ, E. 2003. Vascular Endothelial Function In Patients With Slow Coronary

*Flow. Coronary Artery Disease. 14: 155–161*

SEZGIN, N, MD., BARUTCU, İ, MD., SEZGIN, A. T. MD., GULLU, H., MD., TURKMEN, M. MD., ESEN, A. M. MD., KARAKAYA, O. MD. 2005. Plasma Nitric Oxide Level and Its Role in Slow Coronary Flow Phenomenon. *In Heart J. 46 (3) 373–382.*

SHİCHİRİ, M., İSHİMARU, S., OTA, T., NİSHİKAWA, T., İSOĞAI, T., HİRATA, Y. 2003. Salusins: Newly Identified Bioactive Peptides With Hemodynamic And Mitogenic Activities. *Nature Medicine. 9(9). 1166-1172.*

SHİCHİRİ, M., SATO, K., YOSHİMOTO, T., KOYAMA, SAKURADA, M., HIRONO, Y., HIRATA, T. 2007. Systemic Distribution of Salusin Expression in the Rat. *Hypertens Res 30:1255–1262. Electronic Journal. [https://www.researchgate.net/publication/5506961]*

SPAAN, J. A. E., PIEK, J. J., SIEBES, M. 2000. Coronary Circulation and Hemodynamics SPERELAKIS, N. *Heart Physiology and Pathophysiology. Elsevier Health Science. Chapter. 2. pp:19-41. Electronic Journal. [http://ebookcentral.proquest.com/lib/nku/detail.action?docID=307133]*

SUN, H. J., LİU, T. Y., ZHANG, F., XİONG, X. Q., WANG, J. J., CHEN, Q., Lİ, Y. H., KANG, M. Y., ZHOU, Y. B., HAN, Y., GAO, X. Y. ZHU, G. Q. 2015. Salusin-B Coöntributes To Vascular Remodeling Associated With Hypertension Via Promoting Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation And Vascular Fibrosis . *Biochimica et Biophysica Acta. 1852. 1709-1718.*

SUZUKİ, N., SHİCHİRİ, M., TATENOA, T., SATO, K., HİRATA, Y. 2011. Distinct Systemic Distribution Of Salusin-A And Salusin-B İn The Rat. *Peptides. 32: 805-810.*

TAKENOYA, F., HORİ, T., KAGEYAMA, H., FUNAHASHİ, H., TAKEUCHİ, M., KİTAMURA, Y., SHİCHİRİ, M., SHİODA, S. 2005. Coexistence Of Salusin And Vasopressin İn The Rat Hypothalamo-Hypophyseal System. *Neuroscience Letters. 385(2):110–113. Electronic Journal. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394005006154(27Aralık 2018)]*

TAMBE, A. A, DEMANY, M. A., ZİMMERMAN. H. A. 1972. Angina Pectoris And Slow Flow Velocity Of Dye İn Coronary Arteries, A New Angiographic Finding. *American Heart Journal Cilt: 84(1): 66–71.*

TANAKA, E. MD., MORI, H. MD., CHUJO, M. MSC., AMAKAWA, A. MD., MOHAMMED, M. U. MD., SHINOZAKI, Y., TOBITA, K. MD., SEKKA, T. MD., ITO, K. MD., NAKAZAWA, H. MD. 1997. Coronary Vasoconstrictive Effects Of Neuropeptide Y And

- Their Modulation By The ATP-Sensitive Potassium Channel İn Anesthetized Dogs. *Journal of the American College of Cardiology*. 29 (6). 1380-1389.
- TENEKECİOĞLU, E., KARAAĞAÇ, K., YONTAR, O. C., VATANSEVER AĞCA, F., ÖZLÜK, Ö. A., TUTUNCU, A., ARSLAN, B., YILMAZ, M. 2015. Koroner Yavaş Akımlı Hastalarda Tp-Te Aralığının ve Tp-Te/QT Oranının Değerlendirilmesi. *Eurasian Journal of Medicine*. 47: 104-108
- THAULOW, E., MD, PhD., FACC, FESS, ERİKSEN, J. MD, PhD, FESS., SANDVİK, L., MSC., STORMORKEN, H. MD. PhD., COHN, P. F. MD. FACC. 1991. Blood Platelet Count And Function Are Related To Total And Cardiovascular Death İn Apparently Healthy Men. *Circulation*. 84(2):613-617.
- THE TIMI STUDY GROUP. 1985. The Thrombolysis İn Myocardial Infarction Trial. *N Eng J. Med* 312(14): 932-936.
- THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). (2002). Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol İn Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*, 106 (25): 3143-3421.
- TİBUAKUU, M., KAMİMURA, D., KİANOUSH, S., DEFİLİPPİS, A. P., RİFAİ, M.A., REYNOLDS, L. M., WHİTE, W. B., BUTLER, K. R., MOSLEY, T. H., TURNER, S. T., KULLO, İ. J., HALL, M. E., BLAHA, M. J. .2017. The Association Between Cigarette Smoking And İnflammation: The Genetic Epidemiology Network Of Arteriopathy (Genoa) Study. *Plos One*. 12 (9). 1-14.
- TORNATORE, L., THOTAKURA, A. K., BENNETT, J., MORETTİ, M., FRANZOSO, G. 2012. The Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway: İntegrating Metabolism With İnflammation. *Trends Cell Biol*. 22(11):557-566. Epub 2012 Sep 18.
- TOPAL, E. MD., ÖZDEMİR, R. MD., BARUTCU, İ. MD., AKSOY, Y.MD., SİNCER, İ. MD., AKTURK, E. MD, ÇEHRELİ, Ş. 2006. The Effects Of Trimetazidine On Heart Rate Variability İn Patients With Slow Coronary Artery Flow. *Journal of Electrocardiology*. 39 (2): 211–218. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073605002384> (30 Aralık 2018)]
- TURHAN, H., SAYDAM, G. S., ERBAY, A. R., AYAZ, S., YAŞAR, A. S., AKSOY, Y., BAŞAR, N., YETKİN, E. 2006. Increased Plasma Soluble Adhesion Molecules; ICAM-1, VCAM-1, And E-Selectin Levels İn Patients With Slow Coronary Flow. *International Journal of Cardiology*. 108(2): 224–230. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/>



article/pii/ S0167527305 007308 (27 Kasım 2018)]

TUZCU, M. E. MD., KAPADIA, S. R. MD., TUTAR, E. MD., ZIADA, K. M. MD., HOBBS, R. E. MD., MCCARTHY, P. M. MD., YOUNG, J. B. MD., NISSEN, S. E. MD. 2001. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Evidence From Intravascular Ultrasound. *Circulation*. 103: 2705–2710.

TÜYSÜZ. M. E. 2005. Koroner Anjiyografik Olarak Görüntülenemeyen Sol Ön İnen Arter (Lad) Hastalıklarında Cerrahi İle Medikal Tedavinin Kısa ve Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması. İSTANBUL. 1-40.

WANG, Z., TAKAHASHI, T., SAITO, Y., NAGASAKI, H., LY, N. K. NOTHACKER, P. H., REINSCHIED, R. K., YANG, J., CHANG, J. K., SHICHIRI, M., CIVELLI, O. 2006. Salusin B Is a Surrogate Ligand Of The Mas-Like G Protein-Coupled Receptor Mrga1. *European Journal of Pharmacology*. 539:145–150. Electronic Journal. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429990600358X (29 Aralık 2018)]

WANG, T, DONG, A. H, CAO, H. Y. 2016. Serum Salusin- $\beta$  Levels Are Correlated with Slow Coronary Flow. *Genet Test Mol Biomarkers*. 20(7):393-397.

WATANABE, T. MD, PhD., NISHIO, K. MS., KANOME, T. MS., MATSUYAMA, T. MD, PhD., KOBAYASHI, S. MD, PhD., SAKAI, T. MD. PhD., SATO, K. MS., HONGO, S. PhD., NOSE, K. PhD., OTA, H. MD, PhD., KOBAYASHI, Y. MD. PhD., KATAGIRI, T. MD. PhD., SHICHIRI, M. MD. PhD., MIYAZAKI, A. MD. PhD. 2008. Impact Of Salusin-A And -B On Human Macrophage Foam Cell Formation And Coronary Atherosclerosis. *Circulation*. 117:638-648.

WATANABE, T. MD. PhD., SATO, K. PhD., ITOH, F. PhD., ISO, Y. MD, PhD., NAGASHIMA, M. MD, PhD., HIRANO, T. MD. PhD., SHICHIRI, M. MD, PhD. 2011. The Roles Of Salusins In Atherosclerosis And Related Cardiovascular Diseases. *Journal of the American Society of Hypertension*. 5(5):359-365.

WOŻAKOWSKA-KAPŁON, B., NIEDZIELA, J., KRZYŻAK, P., STEC, S. 2009. Clinical Manifestations Of Slow Coronary Flow From Acute Coronary Syndrome To Serious Arrhythmias. 16 (5):462-468.

WIEDERMANN, J. G. MD., SCHWARTZ, A. MD. FACC., APFELBAUM. M. MD. FACC. 1995. Anatomic And Physiologic Heterogeneity In Patients With Syndrome X: An Intravascular Ultrasound Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 25(6):1310–1317. Electronic Journal. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109794005566 (30 Kasım 2018)]

- WYATT, H. L. PhD., FORRESTER, J. S. MD., LUZ, P. L., DIAMOND, G. A. MD., CHAGRASULIS, R. BS., SWAN, H. J. C. MD, PhD, FACC. 1976. Functional Abnormalities In Nonoccluded Regions Of Myocardium After Experimental Coronary Occlusion. *The American Journal of Cardiology*. 37(3):366–372. Electronic Journal. [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000291497690285X> (29 Kasım 2018)]
- XIA, S., DENG, S. B, WANG, Y., XIAO, J., DU J. L, ZHANG, Y., WANG, X. C, LI, Y. Q, ZHAO, R., HE, L., XIANG, Y. L, SHE, Q. 2011. Clinical Analysis Of The Risk Factors Of Slow Coronary Flow. *Heart Vessels*. 26(5): 480-486. Epub 2011 Jan 5.
- VAROL, E. YÜCEL, H., ÖZAYDIN, M., DOĞAN, A., ERDOĞAN, D. 2010. Platelet Volume is Increased in Patients with Slow Coronary Flow. 22 (3): 279–283.
- VAROL, E., GÜLCAN, M., AYLAK, F., ÖZAYDIN, M., SÜTÇÜ, R., ERDOĞAN, D., DOĞAN, A. 2011. Increased Neopterin Levels And Its Association With Angiographic Variables In Patients With Slow Coronary Flow: An Observational Study. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 11: 692-697.
- VERMA, S. MD, PHD., ANDERSON, T. J. MD, FRCPC. 2002. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation*. 105:546-549.
- YALÇIN, F., THOMAS. J. 1999. Diastolic Dysfunction: Pathogenesis, Therapy and the Importance of Doppler Echocardiography. *Tr. j. of. Medical Sciences*. 29: 501-505.
- YAYLALI, Y. T., KÜÇÜKASLAN, M. 2011. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 4 (3):152-157.
- YAZICI, M., DEMİRCAN, S., DURNA, K., ŞAHİN, M. 2007. The Role Of Adrenergic Activity In Slow Coronary Flow And Its Relationship To TIMI Frame Count. *Angiology*. 58 (4) : 393–400.
- YILMAZ, M., DAĞLI, M. N. 2016. Koroner Yavaş Akım. *F.Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg.* 30 (3): 147-152 Electronic Journal. [<http://www.fusabil.org>. Elazığ/Türkiye]
- YILMAZ, M. B. MD., ERDEM, A. MD., YONTAR, O. C. MD., SARIKAYA, S. MD., YILMAZ, A. MD., MADAK, N. MD., KARADAŞ, F. MD., TANDOĞAN, İ. MD. 2010. Relationship Between Hba 1c and Coronary Flow Rate In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus And Angiographically Normal Coronary Arteries Anjiyografik Olarak Normal Koroner Arteri Olan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hba 1c İle Koroner Akım Hızı Arasındaki İlişki. *Arch Turk Soc Cardiol*. 38(6):405-410.

- YOON, H. J., JEONG, M. H., CHO, S. H., KIM, K. H., LEE, M. G., PARK, K. H., SIM, D. S., YOON, N.S., HONG, Y. J., KIM, J. H., AHN, Y., CHO, J. G., PARK, J. C., YOON, N. S., KANG, J. C. 2012. Endothelial Dysfunction And Increased Carotid Intima-Media Thickness In The Patients With Slow Coronary Flow. *J Korean Med Sci.* 27(6):614-618. Epub 2012 May 26.
- YU, F., ZHAO, J., YANG, J., GEN, B., WANG, S., FENG, X., TANG, C., CHANG, L. 2004. Salusins Promote Cardiomyocyte Growth But Does Not Affect Cardiac Function In Rats. *Regulatory Peptides.* 122:191-197.
- ZHOU, C. H., LIU, L. L., WU, Y. Q., SONG, Z., XING, S. H. 2012. Enhanced Expression Of Salusin B Contributes To Progression of Atherosclerosis In LDL Receptordeficient Mice. *Canadian Journal of Physiol and Pharmacol.* 90(4):463-471.