



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

SİGARANIN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNE ETKİSİ

Dr. Yusuf AKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2008



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

SİGARANIN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNE ETKİSİ

Dr. Yusuf AKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

Bursa - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR.....	40
TEŞEKKÜR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	47

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle de koroner arter hastalığı önde gelen ölüm nedenidir. Anjiyoplasti ve cerrahi baypas revaskülarizasyon seçenekleridir ancak koroner ateroskleroza oldukça yaygın olan hastaların % 20-30'u, revaskülarizasyon açısından uygun değildir. Koroner kollateral damar gelişimi, ciddi koroner arter hastalığı olanlarda önemli bir kompanzasyon mekanizmasıdır. Sigara en önemli kardiyovasküler risk faktörlerindedir, vasküler fonksiyon bozukluğuna ve aterosklerotik hastalık gelişimine sebep olur. Bu çalışmanın amacı sigaranın koroner kollateral gelişimi üzerindeki etkisini incelemektir.

Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami laboratuvarında yapılan, koroner arterlerinden en az birinin proksimal veya orta bölgesinde tam tıkanıklık veya \geq % 95 darlık saptanan 248 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri nedeniyle çalışmaya uymayan ve medikal kayıtlarında eksiklik olan hastalar çıkarıldıktan sonra çalışma 115 hasta ile tamamlandı. Kollateral gelişimi Rentrop sınıflamasına göre değerlendirildi. Rentrop evre 0 ve evre 1 olanlar kollateral dolaşımı kötü, evre 2 ve evre 3 olanlar kollateral dolaşımı iyi olarak gruplandı. Sigara içenler ve içmeyenler olarak hastalar değerlendirildi. Sigara tüketim miktarı paket/yıl olarak hesaplandı. Hastaların 60'ı hiç sigara içmemişti ve bunlarda kollateral gelişimi iyi olanlarla kötü olanlar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 37'si (% 60,7), 23'ü (% 39,3), $p=0,06$).

Sigara içenlerin sayısı 55'ti, kollateral gelişimi iyi olanlarla 18 (% 32,7), kötü olanlar arasında 37 (% 67,3) anlamlı farklılık vardı ($p=0,04$). Sigara tüketim miktarı açısından yapılan değerlendirmede 0-29 paket/yıl içenlerde gruplar arasında fark saptanmazken, \geq 30 paket/yıl sigara içenlerde kollateral gelişimi iyi olanlarla kötü olanlar arasında anlamlı farklılık görüldü (sırasıyla 13 (% 21,3), 26 (%47,2), $p= 0,01$). Sigara tüketimi ile kollateral gelişimi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,301$, $p=0,02$).

Bu alışma sigaranın koroner kollateral gelişimini, özellikle de ≥ 30 paket/yıl kullananlarda, olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Sigara, koroner kolateral gelişimi

SUMMARY

The Effect of Smoking on Coronary Collateral Development

Cardiovascular diseases, in particular coronary artery disease (CAD), are the leading cause of death. Established options for revascularisation include angioplasty and surgical bypass, both of which are not suitable in 20-30% of patients in whom the extent of coronary atherosclerosis is especially severe. Coronary collateral vessel growth is an important compensatory mechanism in advanced coronary artery disease. Smoking is one of the most important cardiovascular risk factors that leads to vascular dysfunction and to the development of atherosclerotic disease. The aim of this study is to investigate the effect of smoking on the coronary collateral development.

Medical records of 248 patients whose coronary angiographies were done in our haemodynamics laboratory (Cardiology Department, Uludag University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey) and revealed total occlusion or ≥ 95 % stenosis in proximal or mid portion of at least one coronary artery, were examined retrospectively. After exclusion of patients who were not suitable because of the exclusion criterias or had insufficiency of records, the study was completed with 115 patients. Collaterals were graded with Rentrop's classification. Collateral grading was classified as poor when the collateral grade was 0 to 1 and good when it was 2 to 3. Smoking was defined as users and non-users. Amount of exposure was calculated as packyears.

Of patients, 60 was never smoked and there were no difference between patients with good collateral growth and poor collateral growth (37 (60,7%), 23 (39,3%), $p=0,06$, respectively). Smokers were 55 of patients , there were significant difference between patients with good collateral growth 18 (32,7%) and poor collateral growth 37 (67,3), $p=0,04$. When the amount of consumption was considered, while there was no difference between groups for 0-29 packyears usage, for patients ≥ 30 packyears significant difference was seen between patients with good collaterals and poor

collaterals (13 (21,3%), 26 (47,2%), $p= 0,01$). Negative correlation was detected between packyears of smoking and collateral development ($r=-0,301$, $p=0,02$).

This study has shown that smoking has unfavorable effect on the coronary collateral development particularly in consumption ≥ 30 packyears.

Key words: Smoking, coronary collateral development

GİRİŞ

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar, özellikle de koroner arter hastalığı en önemli ölüm nedenlerindedir. Revaskülarizasyon tedavileri olarak bilinen koroner anjiyoplasti ve koroner baypas cerrahisi, koroner arterlerinde yaygın aterosklerotik lezyonları olan hastalar için uygun tedavi yöntemleri olmayabilir. Hastaların % 20-30'unda girişim yapılamamaktadır. Revaskülarizasyona uygun olmayan hastalarda hem hastalığın seyrini değiştirecek hem de semptomları kontrol edecek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada koroner kollateral dolaşım (KKD) ön plana çıkmaktadır.

Koroner kollateral dolaşım

İskemi nedeniyle risk altındaki miyokard dokusuna kan akımı sağlayabilecek alternatif bir kaynak olan koroner kollateral dolaşımın varlığı fikri uzun yıllar önce ortaya atılmış, Heberden 200 yıldan daha uzun bir süre önce, iskemik miyokardı desteklemek için kollaterallerin açılmasıyla oluşan koroner vazodilatasyondan bahsetmiştir (1). Bundan uzun yıllar sonra yapılan çalışmalar böyle bir yapının gerçekten de var olduğunu göstermiştir (2). Normalde bir insan kalbinde çapları 200 µm'den daha küçük, ayrı koroner arterler arasında veya aynı koroner arterin farklı segmentleri arasında bağlantı sağlayan bir vasküler ağ vardır. Kollateral öncüsü olarak tarif edilen bu yapılar Baroldi ve Scamozzoni tarafından; aynı koroner arterin farklı kısımları arasında bağlantı sağlıyorsa intrakoroner, farklı koroner arterler arasında bağlantı oluşturuyorsa interkoroner kollateraller olarak adlandırılmıştır (3).

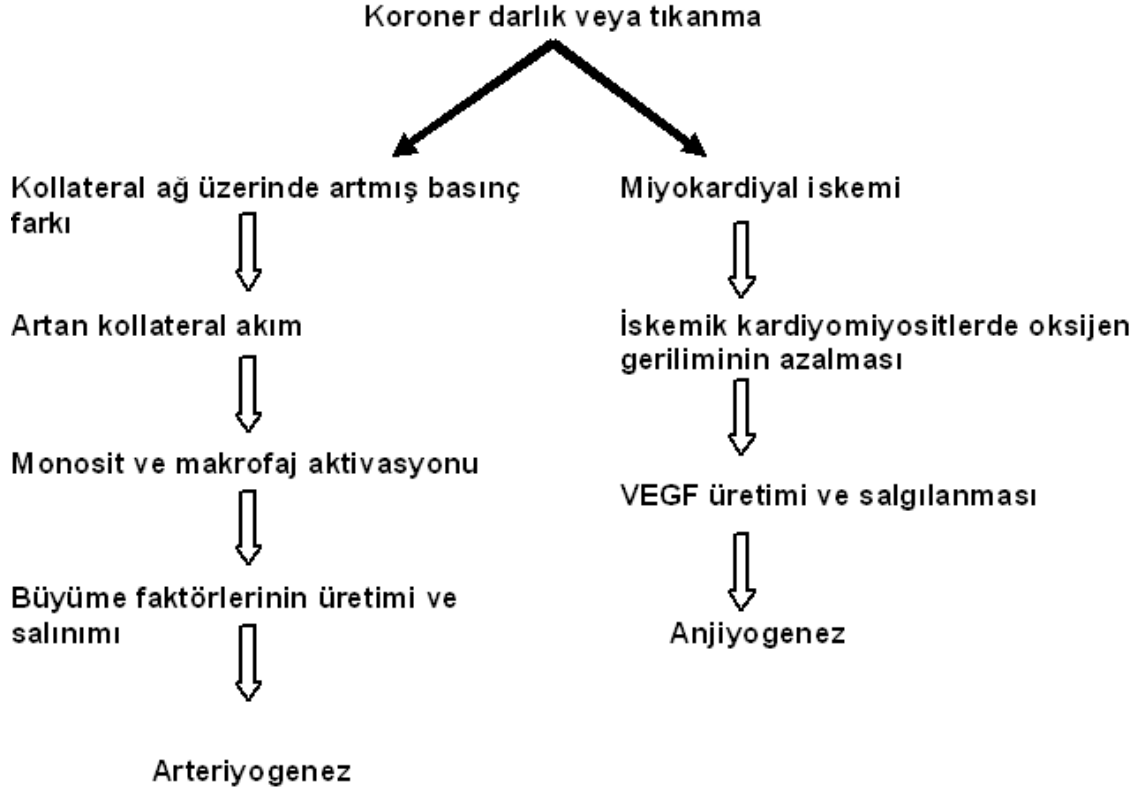
Koroner dolaşım normalken veya koroner arterlerde ciddi olmayan darlıklar varken, kollateral damarlarda dolaşım minimal olduğundan kollateral dolaşım anjiyografik olarak görüntülenememektedir. Bunun saptanması ancak post mortem incelemelerle mümkün olmuştur (4).

Koroner anjiyografi (KAG) sadece epikardiyal bölgeye yönelik kollateral dolaşımını göstermektedir. Subendokardiyal kollateral dolaşımın koroner anjiyografi ile görüntülenme imkanı yoktur. Büyük epikardiyal koroner arterlerin birinde ciddi bir darlık oluşması durumunda darlık distalindeki basınç düşer. Dolayısıyla damarlar arasında bağlantı sağlayan kollaterallerin iki ucu arasında basınç farkı ortaya çıkar. Transanatomik basınç gradiyenti olarak adlandırılan bu durumda gradiyent artışı bağlayıcı kollaterallerden daha fazla kan akımına neden olur ve bunun sonucunda kollaterallerde dilatasyon görülür. Kollateral ağının çapı 200 µm'nin üzerine çıkar ve artık kollateraller anjiyografik olarak görüntülenebilirler. Distal segment lümen çapı, koroner vasküler direnç, miyokard kontraktilesi ve kan viskozitesi de kollateral gelişimini etkilemektedir (5).

Koroner kollateral dolaşımın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, değişik türler arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Kobaylar yaygın bir epikardiyal kollateral ağa sahip olduklarından akut koroner oklüzyon sonrası infarktüs gelişmez. Keçilerde kollateral dolaşım olmadığından akut tam oklüzyon sonrası büyük infarktüs veya ani ölüm görülür. Köpekler ise orta derecede gelişmiş kollateral ağa sahiptir ve insanlarla kollateral dağılımı açısından benzerlik gösterirler (6).

Kollateral dolaşımın oluşum mekanizması

Koroner arterlerde kritik darlık veya tam tıkanıklık kollateral gelişimini tetiklemektedir. Koroner kollaterallerin oluşması mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanmasıyla "de novo" oluşan "anjiyogenez" veya mevcut arterler arasında doğumdan itibaren var olan anastomoz kanallarının gelişip olgunlaşmasıyla meydana gelen "arteriyogenez" yoluyla olmaktadır (Şekil-1).



Şekil-1: Ciddi darlık veya tam tıkanıklığa bağlı arteriyogenez ve anjiyogenez. VEGF, vasküler endotel büyüme faktörü.

Anjiyogenez

Anjiyogenez var olan damarlardan yeni damar oluşumu anlamına gelmektedir. Yeni kapiller ağlar iskemik dokunun çevresinde oluşur. Anjiyogenez, bir taraftan iskemi varlığında yararlı etki gösterirken proliferatif retinopati, tümörler, hemanjiyomlar gibi durumlarda patolojik sürecin bir parçası haline gelebilir. Doku hasarı veya hipoksi veya hipoglisemi yoluyla oluşan doku iskemisi anjiyogenez için uyarıcıdır. Bu uyarılara yanıt olarak büyüme faktörleri ve inflamatuvar maddeler lokal olarak salınır. Salınan bu maddeler vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monositlerin ve makrofajların iskemik bölgede toplanmasına neden olur. Monosit ve makrofajların katılması daha fazla büyüme faktörü ve inflamatuvar maddenin salınmasını sağlar. İnflamatuvar hücreler bir taraftan da metalloproteazlar salgılayarak çevre matriksi ve daha önceden oluşmuş damarların bazal

membranlarını parçalarlar. İskemi endotel hücrelerinin reseptörlerinin artmasına neden olur, böylece endotel büyüme faktörlerinin kemotaktik ve proliferatif etkilerine daha hassas hale gelir. Endotel hücreleri komşu hücrelerden ayrılır, göç eder, çoğalır ve sonunda lümeni olan yeni damarlar oluşur. Endotel hücrelerin çevresine perisitlerin yerleşmesi ve bazal membran oluşması ile kapiller oluşum süreci tamamlanmış olur (7).

Arteriyogenez

Doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalıdır ve fonksiyonel değildir. Birbirini bağlayan arterler arasında basınç farkı yoktur. Bu kollateral yapının vasküler düz kas hücresi ve hücre dışı matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip vazomotor özellikler gösteren fonksiyonel damarlar halini almasına arteriyogenez denmektedir. Koroner arterde tam tıkanıklık veya kritik darlık oluşmasını takiben lezyon sonrasında basınç düşer. Bu da kanın daha önceden var olan arteriollere dağılmasına neden olur. Bu yolla artan kollateral akım endotel hücrelerinin çeşitli kemokinler, adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri salgılamasına neden olur. Günler içinde dolaşımdaki monositler kollateral endoteline yapışırlar ve damarda lokal inflamasyona neden olurlar. Aktive endotel hücreleri ve makrofajlar fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve doku büyüme faktörü (TGF) salgılayarak düz kas büyümesine ve damarların gelişmesine yol açarlar. Düz kas hücresi ve endotelin gelişimini tamamlamasıyla kollateral gelişimi tamamlanmış olur (8). Kollaterallerin gelişimi üç evrede tamamlanır.

1. evre (Mevcut kanalların pasif genişlemesi-ilk 24 saat): Kanalların proksimal ucu ile distal ucu arasındaki basınç gradiyenti oluşmasını takiben başlayan kan akımının etkisi ile internal elastik lamina parçalanır ve parçacıkları media tabakasına dağılır.

2. evre (1.gün-3. hafta arası): Hücresel proliferasyon ve inflamasyonun olduğu evredir. Kollaterallerde akımın yarattığı stres endotel hücrelerinden intra sellüler adhezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre

adhezyon molekülü (VCAM) salgılanmasına sebep olur. Bunu monosit göçü izler. Monosit ve endotelden salgılanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), FGF, doku nekroz faktörü (TNF) gibi bazı sitokin ve büyüme faktörleri endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmalarına yol açar. Birkaç hafta içinde bu hücreler kendilerini longitudinal ve dairesel olarak düzenler.

3. evre (3. hafta-6. ay): Hücre dışı matriks depolanmasının ve proliferasyonunun daha da arttığı evredir.

Üç basamak sonunda olgunlaşması ve gelişmesi tamamlanmış kollateral damarlar yaklaşık 1 mm lümen çapı ve üç katmanlı damar duvarı yapısıyla normal damarlardan ayırt edilemeyecek hale gelmiş olurlar.

Kollateral gelişimine etki eden faktörler

Koroner lezyonun ciddiyeti ve oluşum hızı: Koroner kollateral gelişimini etkileyen en önemli faktör koroner arterdeki lezyonun ciddiyeti ve ne kadar sürede geliştiğidir. Aterosklerotik plağın uzun bir zaman diliminde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi de daha iyi olmaktadır. Bir diğer önemli belirleyici darlığın ciddiyetidir. Kollateraller koroner arterde % 80'in üzerinde darlık olduktan sonra gelişmeye başlar. Anjiyografik olarak dolaşımın görüntülenebilmesi için >% 95 darlık olması gerekmektedir. Darlık distalindeki damarın genişliği ve direnci kollateral gelişimini etkilemektedir. Damar ne kadar genişse ve direnç ne kadar azsa kollateral gelişimi de o oranda iyi olmaktadır. Yine proksimal lezyonlara bağlı kollateral gelişimi distal lezyonlara göre daha aşıkardır (9).

Kalıtsal faktörler: Kalıtsal faktörler var olan anastomoz kanallarının yaygınlığı hakkında belirleyicidir. Siyah Rus tavşanlarında kollateral ağ yoktur dolayısıyla koroner oklüzyon geniş infarkt alanları ile sonuçlanır. Yeni Zelanda tavşanları ise zengin anastomoz ağına sahip olduklarından bunlarda infarkt alanları sınırlanabilmektedir (10).

Angina pectoris: Anginal yakınmaların şiddetinin ve süresinin kollateral dolaşımını olumlu etkilediği bildirilmiştir. Kollateral dolaşım miyokard

infarktüsü (MI) öncesi anginası olan bireylerde olmayanlara göre anlamlı oranda daha iyi bulunmuştur (11).

Hipoksi: Lokal hipoksiye yanıt vazodilatasyondur ve bundan da adenozin gibi kollaterallerde vazodilatasyon yapan maddeler sorumludur. Örneğin kor pulmonale veya siyanotik konjenital kalp hastalıkları gibi hipoksi ile seyreden hastalıklarda kollateral gelişim insidansı yüksek bulunmuştur. Hipoksi etkisini özellikle anjiyogenez yoluyla oluşan kollateral üzerinde göstermektedir. Ancak arteriyogenez üzerinde hipoksinin belirgin etkisi saptanmamıştır (12).

Egzersiz: Koroner arter hastalığı olan bireylerde egzersizle anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve kollateral gelişimi açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (13). Sonuç olarak egzersizin koroner kollateral gelişimine belirgin bir etkisi yoktur.

Heparin: İnsan ve hayvan çalışmalarında heparinin anjiyojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Heparin hücre dışı matrikste büyüme faktörlerinin yıkımını engeller, plazminojen aktivatörünün salınımını artırır, α -2 makroglobin etkisini bloke ederek VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırır ve böylece anjiyogenezi kolaylaştırıcı rol oynar (14).

Büyüme faktörleri: Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde intrakoroner büyüme faktörlerinin konsantrasyonu ile aterosklerozun ciddiyeti ve kollateral akım gelişimi doğru orantılıdır. Aktive olan makrofajlardan ve damar duvarı hücrelerinden salınan büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri anjiyogenezi regüle etmektedir. Bazal şartlarda düşük düzeyde bulunan büyüme faktörü reseptörlerinin sayısı iskemi ve değişen fiziksel güçlerle artmaktadır. Büyüme faktörlerinin endotel ve düz kas hücreleri üzerine olan mitojenik etkilerine ek olarak genişleyen damarların yayılımı için gerekli olan hücre dışı matriksin proteazlar tarafından yıkılmasıyla süreç tamamlanır.

Fibroblast büyüme faktörleri normal miyokard dokusunda bulunmaktadır. Heparin bağlayıcı özelliği bulunan FGF'ler direkt olarak veya VEGF düzeyini artırarak endotel hücrelerinin çoğalmasına ve göç etmesine

neden olur. Fibroblast büyüme faktörleri hem anjiyogenezde hem de arteriyogenezde rol oynamaktadır. Bu faktörler aktif hale gelen monositlerden salınarak endotel, vasküler düz kas hücreleri ve bağ dokusu için mitojenik etki gösterirler. Endotel hücreleri tarafından salınan üroplazminojenin salınımını artırarak hücre dışı yıkıma neden olur ve böylece damarın yeniden şekillenmesine katkı sağlamış olur (15).

Bir diğer heparin bağlayıcı özelliği bulunan büyüme faktörü VEGF'dir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü dokuda hipoksi oluşması durumunda miyokard hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monositler tarafından üretilir. Endotel hücrelerinin farklılaşması için gerekli olan vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri 2 (VEGFR-2) iskemik dokularda artmaktadır. Ciddi koroner arter hastalığı olan köpeklerde kollateral gelişimi iyi olanlarda olmayanlara göre VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur (16).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve FGF dışında hepatosit büyüme faktörü ve plasental büyüme faktörü de direkt olarak anjiyogenezi uyarabilmektedir. Diğer taraftan yapısal olarak VEGF'ye benzeyen PDGF vasküler düz kas hücreleri üzerinde mitojenik etkiye sahiptir ve bu hücrelerde VEGF üretimini artırarak endotel hücre proliferasyonuna neden olurlar. Yine insülin benzeri büyüme faktörü de düz kas hücrelerinde VEGF üretimini artırarak dolaylı yoldan endotel hücre çoğalmasına katkı sağlamış olur. Hücre dışı matriksin düzenlenmesinde rol alarak anjiyogeneze katkı sağlayan bir diğer sitokin de doku büyüme faktörü (TGF) β -1'dir (17).

Nitrik oksit: Endotelyal nitrik oksit sentaz enzim tarafından üretilen NO vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu önler, endotel hücrelerinin ise çoğalmasını ve migrasyonunu sağlar. Kollateral gelişiminin önemli bir düzenleyicisidir ve hem in vivo hem de in vitro koşullarda anjiyogenezi uyarır, trombosit agregasyonunu ve lökosit adhezyonunu inhibe eder. Kollaterallerin vazodilatasyonundan da sorumludur (18).

Prostasiklin: Koroner kollateral damarlar üzerinde vazodilatör etkiye sahiptir. Bu yolla kan akımını kolaylaştırır. Yüksek dozda aspirin ve diğer non-

steroidal anti inflamatuvar ilaçlar bu yolla kollateral kan akımında ciddi azalmaya yol açabilirler.

Anjiyotensin II: Anjiyotensin 1 reseptörleri aracılığıyla anjiyogeneze ve vazokonstriksiyona, AT-2 reseptörleri aracılığıyla da anjiyogenezin inhibisyonuna, endotelde apoptozise ve vazodilatasyona neden olur. Anjiyotensin II'nin vasküler düz kas hücrelerine etki ederek vasküler permeabilite gen ekspresyonunu ve VEGF ekspresyonunu artırmak yoluyla anjiyogenezi tetiklediği düşünülmektedir (19).

Farmakolojik ajanlar: Koroner kollateraller nitratlara ve beta agonistlerine dilatasyon yanıtı verirler. Kalsiyum kanal blokerlerinin, beta blokerlerin ve alfa adrenerjik blokerlerin kollateral damarlar üzerinde belirgin bir etkisine rastlanmamıştır.

Diyabetes Mellitus: Diyabet MI sonrası ölüm riskini 4 kat artırır. Miyokard infarktüsü sonrası angina, infarkt yayılımı ve kalp yetersizliği diyabetiklerde daha fazla görülür. Bu etkiler küçük damar hastalığı prevalansının yüksek olması ve kollateral dolaşımı üzerindeki etkileriyle açıklanmaktadır (20). Diyabetik hayvanlarda yapılan deneylerde arteriyel obstrüksiyon sonrası kollateral yanıt gelişiminin bozulduğu ve hücresel biyolojide değişiklikler olduğu saptanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi kollateral dolaşımın gelişimi için hücre aktivasyonu, proliferasyon ve hücre göçü özelliklerine sahip endotel fonksiyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çok iyi bilinmektedir ki diyabet endotel fonksiyonlarını bozmaktadır bu da kollateral gelişiminin de etkilenmesi anlamına gelmektedir (21). Ek olarak yüksek glukoz konsantrasyonları hücre iskeletini ve proliferasyonunu değiştirir, endotel hücre döngüsünde gecikmelere neden olur. Hiperglisemiye bağlı serbest radikaller de buna katkıda bulunur (22). Vaskulogenezde etkin rol oynayan monositler, VCAM ve ICAM reseptörlerine bağlanarak subintimal tabakaya göç ederler, proanjiyojenik ve proarteriyojenik maddeler salgırlar. Diyabet monositlerin bu yolla göçünü de bozmaktadır (23).

Hiperlipidemi: Endotel ve düz kas hücreleri üzerinde LDL-kolesterol direkt toksik etkiye sahiptir, proliferasyonu ve migrasyonu baskılar, bu etkiler HDL-kolesterolü tarafından tersine çevrilir. Okside LDL-kolesterolü VEGF

tarafından tetiklenen endotel hücre göçünü baskılar, mRNA ve protein sentezini ve de DNA ve RNA düzeylerini azaltır. Bunların yanında FGF ekspresyonunu da artırarak FGF'nin endotel hücre proliferasyonunu azaltıcı etkisini kolaylaştırır. Sonuç olarak hiperlipidemi endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak kollateral damar gelişimini baskılamış olur (24).

Kollateral dolaşımın önemi

Koroner kollateral dolaşımın oldukça yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Proksimal koroner arter tam oklüzyonunda, bazı hastalarda infarkt gelişmediği ve istirahatte ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu saptanmıştır. Bu durum anjiyografik olarak incelendiğinde tıkalı koroner arterin beslediği miyokard bölgesinde kollateral dolaşımın iyi olduğu hastalarda koroner dolaşım gelişmeyen hastalara göre daha iyi miyokardiyal kontraktilite ve daha az skar doku gelişimi izlenmiştir. Anjiyoplasti sırasında balonun şişirildiği esnada kollateraller belirginleşir. Kollateral varlığı miyokardiyal iskemiye azaltır. Kollaterallerin varlığı ST segment elevasyonunu ve duvar hareketlerindeki bozulmayı kısıtlar, miyokardın laktik asit üretimini doku hipoksisini azaltarak sınırlamaktadır (25).

İyi gelişmiş kollateraller sol ventrikülün sistolik fonksiyonları üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Akut MI nedeniyle trombolitik tedavi uygulanan ve tedavide başarı sağlanan ve sağlanmayan hastalar karşılaştırılmış, her iki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu durum tedavide başarı sağlanamayan hastalarda kollateral gelişiminin iyi olmasıyla açıklanmıştır (26). Koroner baypas ameliyatlarında kollaterallerin hastayı iskemiden koruduğu, greft oklüzyonlarına bağlı oluşan riski azalttığı tespit edilmiştir (27). Bunlara ek olarak sol ventrikülde anevrizma gelişimini azalttığı gösterilmiştir (28). Reperfüzyon tedavisinin uygulanmadığı hastaları içeren bir çalışmada hastalar koroner gelişimi iyi ve kötü olanlar olmak üzere ikiye ayrılmış, kollateralleri yeterli olan grupta sol ventrikül diyastol sonu basıncı daha düşük, kardiyak indeks ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek ve

iskemik alandaki duvar hareket bozukluğu daha sınırlı bulunmuştur (29). Bu veriler kollateral dolaşımın iskemik miyokard alanlarında perfüzyonu sağladığını göstermektedir.

Kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerinde infarktüs sonrasında belirgin yararlı etkileri olmadığı yönünde de yayınlar bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda iyi gelişmiş kollateral dolaşımın segmenter duvar hareketleriyle ilişkisi olmadığı, kollateral dolaşımın istirahat ve egzersiz EKG'sini etkilemediği gösterilmiştir (5). Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkilerinin tartışmalı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Koroner kollateral dolaşımın yoğunluğunun ventriküler fibrilasyon eşik değerini artırdığı ve ölümcül kardiyak aritmi insidansını azalttığı, akut koroner oklüzyon sonrası kollateral gelişimi iyi olan bireylerde ani ölüm insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (25).

İyi gelişmiş KKD infarkt alanını sınırlandırarak, sol ventrikül fonksiyonlarını düzelterek, ölümcül aritmi gelişimine engel olarak ölüm riskini azaltabilir. Ani kardiyak ölümlerle hastaneye gelen ve daha öncesine ait KAH tanısı olmayan hastaların incelendiği bir çalışmada bu hastalarda kollateral dolaşımın yeterli olmadığı tespit edilmiştir.

Koroner kollaterallerin regresyonu

İki şekilde kollateral regresyonu görülmektedir: fonksiyonel ve anatomik regresyon. Fonksiyonel regresyon koroner reperfüzyon sonrası kollateral akımının kaybolmasına bağlı olarak kollateral damarların kapanması anlamına gelmektedir. Kollateral ağdaki basınç farkının ortadan kalkmasından dolayı oluşur. Fonksiyonel regresyon başarılı koroner anjiyoplasti veya koroner baypas sonrasında olmaktadır (30). Diğer taraftan anatomik regresyon, kollateral ağda basınç farkı ve kollateral gelişimi için yeterli süre olmasına rağmen gelişmiş kollateral damarların media tabakasını ve lümen çapını ve de kollateraller üzerindeki akımı kaybetmesi demektir. Ciddi koroner darlığı olan ve başarılı koroner anjiyoplasti uygulanmış

bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, hastalara ortalama 109 gün sonra tekrar KAG uygulanmış, hafif restenoz saptanmış ve aynı lezyon balon ile tıkanarak anjiyoplasti ve ikinci balon oklüzyonu sırasındaki ST segment elevasyonları karşılaştırılmıştır. İlk anjiyoplasti sırasındaki ST elevasyonlarının ikinci oklüzyon sonrasındakilerden daha az olduğu saptanmıştır. Bu fark yeterince gelişmemiş kollaterallerin anatomik regresyonu ile açıklanmaktadır (31).

Kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

Kollateral dolaşımın tespitinde kullanılan tanı yöntemlerinin başında KAG gelmektedir. Koroner anjiyografi en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, <200 µm çapındaki damarları görüntüleyememektedir. Diğer taraftan kollateraller yoğun olarak subendokardiyal bölge yerleşimlidir ve bu bölgenin de yine anjiyografik olarak görüntülenmesi güçtür (5).

Intrakoroner basınç, basınç için uyarlanmış kılavuz tellerle ölçülebilmektedir. Bu yöntem kollateral dolaşımın hemodinamik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Bu işlem özellikle balon anjiyoplasti sırasında yapılmaktadır. Miyokardiyal canlı doku tespitinde kullanılan kontrast ekokardiyografi kollateral kan akımı ve koroner yeniden akım hakkında bilgi vermektedir. Yine pozitron emisyon tomografisi de bölgesel miyokard kan akımını, akım rezervini ve kollateral kan akım potansiyelini kantitatif olarak gösteren bir metoddur (5).

Sigara

Epidemiyolojik çalışmalar hem erkeklerde hem de bayanlarda sigaranın MI ve ölümcül koroner hastalık insidansını artırdığını göstermiştir ve bu oran sigaraya bağlı ölümlerin % 30'unu oluşturmaktadır (32). Aktif olarak sigara içiciliği KAH riskini % 80 oranında artırırken pasif içicilerde (çevresel olarak sigaraya maruz kalanlar) bile bu risk % 30 oranında artmaktadır (33). Diğer risk faktörleriyle bir araya geldiğinde sigara, MI

sonrası tekrarlayan iskemik atak sıklığını (34) ve reoklüzyon riskini (35) artırmaktadır.

Sigaranın aterosklerotik süreci hızlandığı ve akut kardiyovasküler olay gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan farklı vasküler bölgelerde farklı şiddette hastalık oluşturmaktadır. Örneğin aort anevrizmaları ve periferik vasküler hastalıklar için risk en yüksekken bu risk serebrovasküler hastalıklar için en düşük düzeydedir. Koroner kalp hastalıkları açısından bakıldığında sigara ani kalp ölümü riskini akut MI'dan daha fazla yükseltmektedir. Akut MI kadar olmamakla birlikte sigara aritmojenik etkiyle kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açmaktadır. Sigaranın bırakılmasını takiben ani kalp ölümü ve akut MI riski hızlı bir şekilde azalmaktadır. Kardiyovasküler olay rölatif riski genç sigara içenlerde yaşlılara göre çok daha fazladır. Yaşla birlikte rölatif risk azalmasına rağmen, sigaraya bağlı mutlak mortalite ileri yaşla birlikte artmaktadır. Dolayısıyla her yaş grubu için sigaranın bırakılması kardiyovasküler koruyucu hekimlik açısından temel bir yaklaşımdır (36).

Sigara içimi iki fazda incelenmektedir: katran fazı ve zerrecik fazı. Katran fazında $>0,1 \mu\text{m}$ boyutundaki zerreciklerin sigara filtresinden geçerken % 99,9'u tutulmaktadır. Gaz fazı ise filtreden geçen materyali temsil etmektedir. Katran fazında $> 10^{17}$ serbest radikal, gaz fazında ise her bir içim için $> 10^{15}$ serbest radikal bulunmaktadır. Katran fazındaki radikaller uzun ömürlü (saatler, aylar) gaz fazındakiler ise kısa ömürlüdür (saniyeler). Sigaranın içe çekilmesiyle ağza dolan dumanın % 8'ini katran, % 92'sini ise gaz oluşturmaktadır. Sigaranın yanan ucundan çıkan dumanda ise daha yüksek oranlarda toksik gaz bulunmaktadır. Pasif sigara içenler % 85 oranında sigaranın yanan ucunun dumanına % 15 ise sigara içen biri tarafından dışarı atılan dumana maruz kalmaktadır. Katran fazında bulunan nikotin sigaranın bağımlılık yaratan bileşenidir (37).

Sigaranın kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan bileşenleri

Sigara dumanında 4000'in üzerinde madde bulunmaktadır ve bunlardan sadece birkaçının etkileri izole halde incelenmiştir. Etkileri hakkında fikir sahibi olunanlar; nikotin, karbon monoksit (CO), oksidan gazlar ve polisiklik hidrokarbonlardır.

Nikotin sigara dumanından hızla emilir ve her bir sigara sonrası arteriyel kan düzeyleri 40-100 ng/ml'ye ulaşır. Her bir sigaradan emilen nikotin miktarı 1-2 mg'dır. Düzenli sigara içen bir birey için sabit düzeylere günün 6-8. saatlerinde ulaşılsa da her bir sigaradan sonra plazma nikotin düzeylerinde keskin tepe değerler görülmektedir. Nikotinin atılım yarılanma ömrü 2 saattir (38). Düzenli sigara içenlerde plazma plato nikotin seviyelerine öğleden sonra ulaşılır ve bu plato uyku zamanına kadar devam eder. Etkin nikotin düzeyleri sabah da plazmada saptanmaktadır. Bu da düzenli sigara içen bir kişinin 24 saat boyunca nikotine maruz kaldığını ortaya koymaktadır (39).

Nikotin semptomimetik bir ilaçtır, katekolaminlerin hem lokal olarak nöronlardan hem de sistemik olarak adrenal bezlerden salınmasına neden olmaktadır. Nikotin etkilerine karşı tolerans hızlıca gelişmektedir ancak bu tam bir tolerans değildir (40). Sabit dozda intravenöz nikotin infüzyonu ile birlikte çok düşük plazma nikotin düzeylerinde bile kalp hızında artış olduğu, ancak infüzyonun devamı ile birlikte nikotin plazma düzeylerinde artış devam etse bile kalp hızının bir platoya ulaştığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kalp hızında görülen artış nikotin düzeylerinden bağımsızdır. Kalp hızı artışı sempatik sinir sisteminin sürekli uyarıldığını göstermektedir ki bu da kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan faktörlerdendir. Nikotin ayrıca endotel fonksiyon bozukluğuna, lipid anormallikleri ve insülin direnci gelişiminde de rol oynamaktadır (41).

Karbon monoksit sigaranın temel bileşenlerinden biridir. Düzenli sigara içenlerde karboksi hemoglobin % 5 düzeyindedir, yüksek miktarda sigara içenlerde % 10'un üzerinde olabilir. Sigara içmeyenlerin karboksi hemoglobin düzeyi % 0.5-2'dir ve bu otomobillerin egzozlarından çıkan gazlara

maruziyetten kaynaklanmaktadır. Sigara içenlerde nikotinde olduğu gibi CO düzeyleri de 24 saat boyunca yüksek seyretmektedir.

Hemoglobine sıkıca bağlanan CO hemoglobinin oksijen taşıma ve dokularda oksijeni bırakma kapasitesini azaltmaktadır. Bu yolla oluşan rölatif hipoksemiye gidermek için alyuvarların kütlesi artar ve dokulara daha fazla oksijen taşınmasına olanak sağlanır. Diğer taraftan artan alyuvar kütlesi kanın viskozitesini de artırır ki bu da koagülasyona eğilimli bir ortam oluşturur. Karbon monoksit ayrıca anginası, intermitan kludikasyonu ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda efor kapasitesini azaltır, koroner arter hastalığı olanlarda egzersize bağlı ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmi gelişimine sebep olabilir. Hayvanlarda ventrikül fibrilasyonu eşliğini düşürdüğü gösterilmiştir (42, 43,44).

Sigara içilmesi yüksek konsantrasyonlu oksidan maddelerin vücuda alınmasına neden olur. Bu maddeler; nitrojen oksitler ve çok sayıda serbest radikallerdir. Anti oksidan maddelerin plazma düzeyleri düşer, plazma ve idrarda lipid peroksidasyon maddelerinin düzeyleri artar. Bu değişiklikler inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu, lipid anormallikleri ve trombosit aktivasyonuna yol açarak kardiyovasküler hastalık sürecinde rol oynarlar (45).

Polisiklik aromatik hidrokarbonların da aterosklerotik süreci hızlandırdığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (46).

Sigaranın hemodinamik etkileri

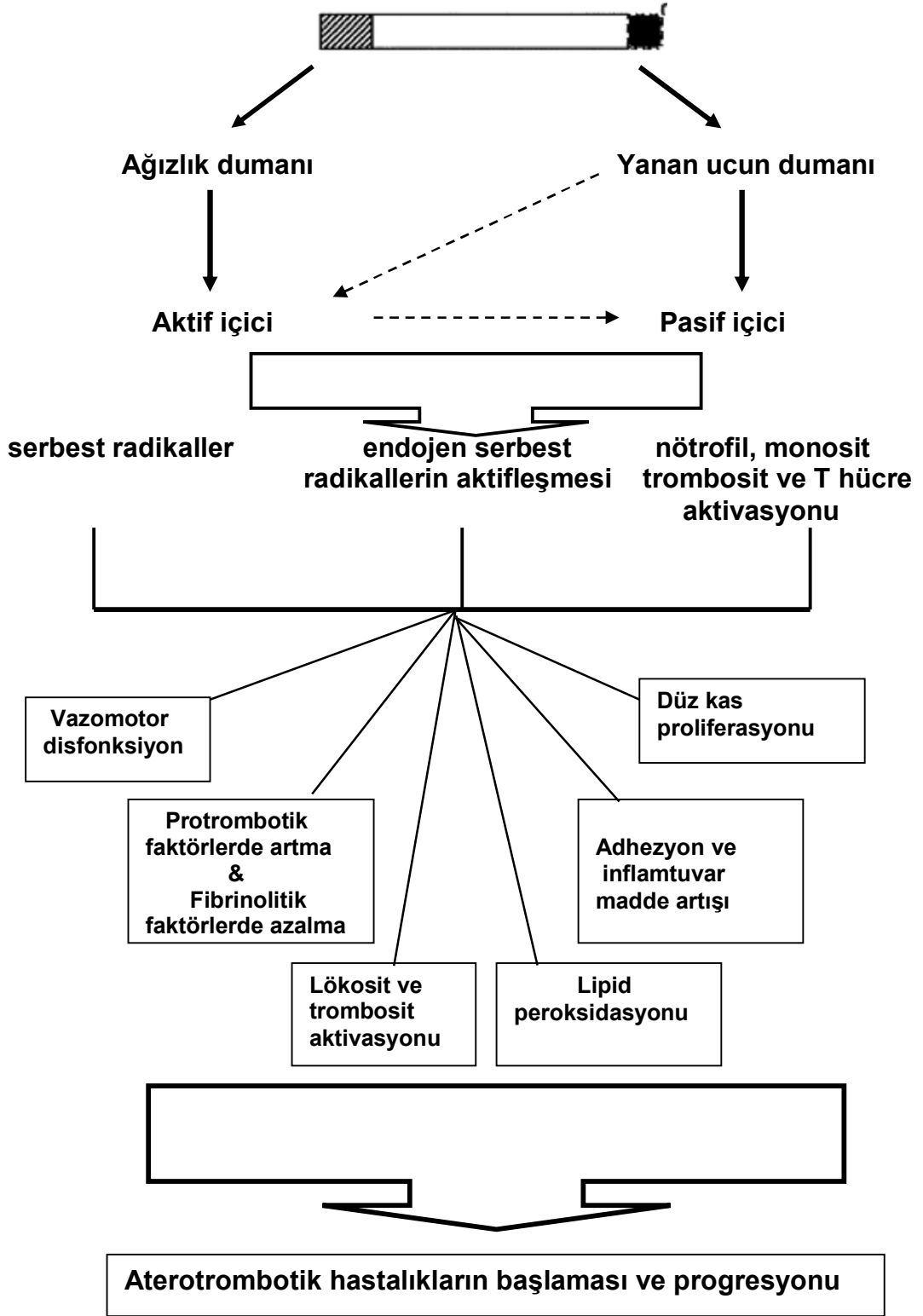
Sigara norepinefrin ve epinefrinin plazma düzeylerini akut olarak yükseltir, yine kalp hızında da akut olarak 20 vuru/dak., ve düzenli içen bir bireyde de günlük ortama 7 vuru/dak. artışa neden olur. Hemodinamik etkiler özellikle nikotin tarafından gerçekleştirilmektedir. Nikotin kan basıncında 5-10 mmHg artışa yol açar. Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi yoluyla kalp hızı, kardiyak debi ve miyokard kontraktilesi artar. Ciltteki damar yataklarında vazokonstriksiyona neden olurken iskelet kası damar yataklarında vazodilatasyon görülür. Kalp hızı, kan basıncı ve miyokard

kontraktilitesi artışı kalbin iş yükünü artırmaktadır. Bu da daha fazla miyokardiyal kan akımı anlamına gelmektedir.

Sigara koroner arterler üzerinde de önemli hemodinamik etkilere sahiptir. Sağlıklı bireylerde koroner kan akımını % 40'a varan düzeylerde akut olarak artırmaktadır (47). Bu artış miyokardiyal iş yükünün artışına yanıt olarak görülmektedir. Fakat daha sonra koroner akım azalır. Diğer taraftan koroner arter hastalığı olmayanlarda kan akımı artarken koroner arter hastalığı olanlarda sigara kan akımını azaltır (48).

Sigara koroner endotel disfonksiyonuna neden olur (Şekil-2). Hem makrovasküler hem de mikrovasküler yatakta endotel bağımlı vazodilatasyon özelliği bozulur. Endotelin vazodilatör fonksiyonundan sorumlu nitrik oksitin düzeyini azaltır. Bunu da nitrik oksit sentaz enziminin ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirerek gerçekleştirir (49). Nitrik oksit vazoregülatör bir molekül olmasının yanında inflamasyon, lökosit adhezyonu, trombosit aktivasyonu ve trombozda düzenleyici olarak rol alır. Dolayısıyla nitrik oksit biyosentezindeki değişiklik aterosklerotik sürecin başlamasına ve ilerlemesine neden olur (50).

Karbon monoksit de sigaranın hemodinamik etkilerinden sorumludur. Daha önce de belirtildiği gibi CO fonksiyonel anemi oluşturur, bu da özellikle efor sırasında koroner akımında artış ihtiyacını doğurur. Ancak sigarayla birlikte koronerlerin vazodilatasyon özelliklerinde bozulma meydana geldiği için eforla birlikte artan gereksinim karşılanamayacağı için miyokardiyal iskemi meydana gelebilir.



Şekil-2: Sigaranın aterotromboz gelişimine etkileri

Sigara ve endotel

Endotel hasarı veya fonksiyon bozukluğu hem ateroskerozu başlatan hem de akut kardiyovasküler olaylara neden olan bir durumdur. Sigara hem koroner hem de periferel arterlerde endotel hasarına yol açmaktadır. Hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de endotel hasarı oluşturmaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi endotel; vasküler tonusu düzenler, koagülasyonu, lökosit adhezyonu ve immün fonksiyonları etkiler. Endotel fonksiyon bozukluğu vazodilatör yanıtın bozulmasına, protrombotik bir ortam oluşmasına, damarlara yapışan lökosit ve trombositlerin artmasına ve inflamasyona neden olur. Dolayısıyla meydana gelen bu değişiklikler ateroskerozu hızlandırır ve akut kardiyak iskemiye tetikler.

Sigara endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Bu etki sigaranın bırakılmasıyla kısmen de olsa düzelir. Normal endotel fonksiyonlarına sahip bir bireyde asetilkolin vazodilatasyona neden olur. Ancak ateroskerozu olmayan sigara içen bir bireyde asetilkoline vazokonstriktör yanıt izlenmektedir (51).

Endotel, nitrik oksit, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi damarlar üzerinde etkisi olan maddeler salgılar. Nitrik oksit ve prostasiklin vazodilatördür, anti agregan etkiye sahiptir. tPA fibrinoliz, PAI-1 ise fibrinoliz inhibisyonu yapar. Sigara bu kimyasal moleküllerin sekresyonunda değişiklikler meydana getirerek vazokonstriksiyona ve koagülasyona sebep olur.

Sigaranın endotel fonksiyon bozukluğuna yol açması özellikle içeriğinde bulunan oksidan maddelere bağlanmaktadır. Oksidan maddeler nitrik oksiti parçalayarak nitrik oksitin kan damarlarını genişletici ve trombosit agregasyonunu önleyici etkilerinin önüne geçer. Sigara içenlerde anti oksidan vitamin miktarı içmeyenlerden daha azdır.

Nikotin endotel hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Fibroblast büyüme faktörü salınımını artırırken, dönüştürücü büyüme

faktörü β -1 salınımını baskılar. DNA sentezi, mitojenik aktivite ve endotel proliferasyonunda artış izlenir (52).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri sigaraya bağlı gelişen endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltici etkiye sahip olabilir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde, asetilkoline vazomotor yanıtın incelendiği bir çalışmada kinapril tedavisiyle sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla yanıt alındığı gösterilmiştir. Bu sonuç ACE inhibitörlerinin sahip olduğu anti oksidan etkilerle açıklanmaktadır (53).

Sigara ve tromboz

Sigaraya bağlı tromboz akut kardiyovasküler olayların patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Epidemiyolojik veriler sigaranın akut MI ve ani ölüm riskini anginadan daha fazla artırdığını göstermektedir. Akut olayların zeminini tromboz oluştururken kararlı angina daha çok hemodinamik faktörlerle ilintilidir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre MI yaşı daha düşüktür, eşlik eden kardiyak risk faktörleri ve koroner hastalık yaygınlığı daha azdır. Sigara içmeyenlerde tromboz olmaksızın kararlı aterosklerotik plaklarla daha sık karşılaşmaktadır (54).

Sigara tromboz gelişimine çeşitli mekanizmalarla sebep olmaktadır. Trombosit aktivasyonuna neden olur, bu etki ya endotel disfonksiyonu ya da oksidan maddelerin doğrudan etkileriyle gerçekleşmektedir. Sigaraya bağlı endotel fonksiyon bozukluğu trombosit aktivasyonunu önleyen nitrik oksit daha az salınması, fibrinolizi sağlayan tPA'nın sekresyonunun azalması ve fibrinolizi engelleyen PAI-1'in daha fazla salınmasıyla sonuçlanır (55). Beyin endotel hücrelerinde nikotinin PAI-1 mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini artırdığı gösterilmiştir (56). Yine sigara içenlerde trombosit kaynaklı nitrik oksit salınımı da bozulmuştur (57).

Sigara aynı zamanda aterosklerotik plakların trombojenitelerini de etkileyebilir. Plak hasarı sonrasında doku faktörü etkisiyle tromboz gelişmektedir. Aterosklerotik plağı olan fareler sigara dumanına maruz bırakılmış ve bunlarda doku faktörü, VCAM-1 seviyeleri ve aterosklerotik plak

üzerindeki makrofaj sayısı sigaraya maruz bırakılmayan farelerden daha fazla bulunmuştur. Yine sigara dumanına maruz bırakılan bu farelere daha sonra aspirin verilmiş ve aspirin sonrasında doku faktörü seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışma aspirinin sigara içenlerde koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir (58).

Sigaraya karşı gelişen kronik inflamatuvar yanıt fibrinojen düzeylerindeki artışla ilişkilidir. Oksijen taşıma kapasitesinin CO tarafından azaltılmasıyla ortaya çıkan rölatif hipoksemiye yanıt olarak alyuvar kütlesi artmakta, buna fibrinojen düzeylerindeki artışın da eşlik etmesiyle kan viskozitesi artmaktadır. Bu da tromboza yakınlıkla sonuçlanmaktadır.

Sigara kardiyovasküler olaylar açısından ciddi riskler oluştururken diğer yandan sigaranın bırakılması da riski önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu risk ilk 1-3 yılda belirgin olarak azalmakta ve 5. yılda sigara içmeyenlerin seviyesine inmektedir (59).

Sigara ve inflamasyon

Sigara, aterosklerotik sürecin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir aşama olan kronik inflamasyona yol açar. Periferal kanda lökosit sayısında % 20-25 oranında artışa neden olur, inflamasyon belirteçleri olarak bilinen C reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF α) seviyelerini yükseltir. Aynı zamanda lökosit sayısı ve CRP gelecekteki kardiyovasküler olayların kuvvetli ön gördürücüsüdürler (59).

Aterosklerozun başlangıç döneminde lökositler endotel hücre yüzeyinde birikmeye başlarlar. Sigaranın neden olduğu proinflamatuvar sitokinlerin artışı endotel lökosit etkileşimini güçlendirir. VCAM-1, ICAM-1, E-selektin düzeyleri de sigara içenlerde yüksektir. Bunlara ek olarak proaterojenik moleküllerin aktifleşmesi de hücreler arası etkileşimde farklılaşmaya neden olur (60).

Sigaraya bağlı oksidatif stres de inflamasyon gelişiminde önemli rol oynar. Lipid peroksidasyon ürünleri platelet aktifleştirici faktör (PAF)

reseptörlerini uyararak proinflamatuvar etki oluşturur. Bu da lökosit adhezyonu ve lökosit trombosit kümelerinin oluşmasıyla sonuçlanır (61).

Nikotin de inflamatuvar süreçte rol almaktadır. Nötrofil göçü, nötrofil endotel etkileşimi, monosit kaynaklı dendritik hücre stimülasyonu etkileri arasındadır. Dendritik hücreler arter duvarlarında ve aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır ve antijen sunucu hücreler olarak görev yapmaktadırlar. Dendritik hücreler yoluyla da proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar, T hücrelerin proliferasyonu ve sitokinlerin sekresyonu uyarılır (62).

Sigara ve insülin direnci

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Sigara ise tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu risk sigaranın bırakılmasından sonra azalmaktadır. İnsülin bağımlı diyabeti olan hastalar sigara da içiyorlarsa daha yüksek dozda insüline ihtiyaç duyarlar ve bunların hemoglobin A1c değerleri sigara içmeyenlerden daha yüksektir. Diyabeti olmayan bireylerde ise sigara insülin direnci ile ilintilidir. Sigara diyabetin nefropati veya nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimini hızlandırır. Buna ek olarak koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya inme gibi makrovasküler komplikasyonlarının gelişim riskini de artırır (63).

Sigaranın insülin direncine nasıl neden olduğu tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak nikotinin rolü ile ilgili bir takım veriler bulunmaktadır. Nikotin sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Diğer taraftan kortikosteroidlerin ve büyüme hormonunun da salınımını artırmaktadır. Nikotin etkisiyle görülen bu hormonal değişiklikler insülin direncine yol açabilir. Sigara içenlerin yemek sonrası plazma serbest yağ asidi ve trigliserid düzeyleri yüksektir. Bu da insülin direnci ile ilintili bir durumdur. Sigara insülin sekresyonunu değiştirmeden insülin direncini artırıyor görünmektedir. Hiperinsülinemi endotel fonksiyon bozukluğuna yol

açmaktadır. Bozulan endotel fonksiyonlarının C vitamini ile düzeltildiği gösterilmiştir. Bu da oksidatif stresin patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (64).

Sigara sadece bir karyovasküler risk faktörü değil aynı zamanda diyabet gelişimini tetikleyen veya diyabet kontrolünü zorlaştıran bir etkidir. Sigara ve diyabet kardiyovasküler riski sinerjik olarak artırır. Her ikisi de oksidatif stresi artırır, endotel fonksiyon bozukluğuna sebep olur ve koagülasyonu tetikler. Dolayısıyla diyabetik bireylerde vasküler hastalığın progresyonu sigara içenlerde içmeyenlere göre daha hızlıdır.

Sigara ve lipid bozuklukları

Sigaranın ateroskleroza hızlandırıcı etkisi kısmen de olsa lipid profiline olan etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere göre serum kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A 1 (apo A1), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) değerleri daha yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ise daha düşüktür. Nikotin burada da lipolizi hızlandırması ve insülin direncine neden olması dolayısıyla suçlanmaktadır. Sigaranın bırakılmasını takiben 2 hafta içinde HDL düzeyleri yükselmeye başlar. Sigara içenlerde okside LDL düzeyleri de yüksektir ki bu okside LDL'ler makrofajlar tarafından alınır ve aterosklerotik plak çekirdeğini oluşturan köpük hücre oluşumuna katılırlar. Nikotin katekolaminlerin salınması yoluyla lipolize ve serbest yağ asitlerinin bırakılmasına neden olur. Karaciğer tarafından tutulan serbest yağ asitleri VLDL'ye dönüştürülür (65).

Sigara ve genetik

Sigaranın zararlı etkileri konusunda şüphe olmamasına rağmen tüm bağımlılarda bu etkiler görülmemektedir. Tüm yaşamları boyunca sigara içenlerin % 50'sinde sigaraya bağlı erken ölümler görülürken, % 50'si bunlardan etkilenmemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar açısından

bakıldığında sigara içenlerin bazılarında ölümü de içeren ciddi olaylar gözlenirken bazıları ise kardiyovasküler hastalıklara dirençlidir. Bu değişkenlikte diğer risk faktörleriyle birlikte genetik etmenler de ön plana çıkmaktadır.

Genetik çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarda rol aldığı düşünülen belirli genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Gen alelleriyle sigara arasındaki etkileşiminin bireyler üzerinde oluşturduğu risk incelenmiştir. Bu genler sigara toksinlerini aktifleştiren veya detoksifiye eden veya kardiyovasküler fizyolojide yer alan genlerdir. CYP1A1 akciğerlerde sigara karsinojenlerini aktifleştiren bir enzimdir. Akciğer kanserleri üzerinde etkisi bilinen bu enzimin nadir görülen C alelinin enzimin katalitik aktivitesini artırdığı ve C aleli taşıyanların 3 damar koroner arter hastalığı açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Ancak bu etkileşimin varlığı yoğun sigara içenlerde gösterilememiştir. Dolayısıyla bu durum net olarak açıklanamamaktadır (66).

Nitrik oksit endotel fonksiyonları ve aterogenezele ilgili önemli rollere sahiptir. Sigara hem oksidan moleküller aracılığıyla nitrik oksiti parçalar hem de endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin aktivitesini azaltır. Bu enzimin aktivitesindeki farklılık genetik olarak da belirlenmektedir. Normalde nadir olarak görülen eNOS_{4a} gen polimorfizminin, ciddi koroner darlığı olanlarda koroner arterlerinde hafif darlığı olanlara göre, sigara içenlerde ve sigarayı bırakmış bireylerde aşırı miktarlarda olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan eNOS_{4a} gen polimorfizmine sigara içmeyenlerde rastlanmamıştır. Bu genotip MI riskini de artırmaktadır. Sonuç olarak eNOS_{4a} aleli sigara içenlerde koroner kalp hastalığı açısından risk oluşturmaktadır (67).

P53 geni hücre büyümesini engeller ve apoptozise neden olur. P53 genindeki mutasyonlar kontrolsüz hücre büyümesiyle sonuçlanır. Sigara P53 geninde mutasyon oluşturabilir. Bu mutasyonların ateroskleroz ve kardiyovasküler etkileri ile ilgili veriler çelişkilidir (68). Diğer taraftan sigaranın koroner arter hastalığı oluşturmasını sağlayan en önemli etkenlerden olan oksidan maddelerden yola çıkarak antioksidan sistemle ilgili genetik incelemeler de yapılmıştır. Paraoksonaz (PON1_{192Arg}) gen polimorfizmi MI

geçiren ve sigara içenlerde saptanmış, sigara içmeyenlerde ise böyle bir ilişki tespit edilmemiştir (69).

Kardiyovasküler olaylar açısından genetik faktörler ve sigara arasındaki etkileşim halen üzerinde çalışılması gereken bir alandır. Buradan gelecek veriler sigara içen hangi bireyin risk altında olduğunu ve kardiyovasküler hasarın nasıl oluştuğunu anlamamıza katkı sağlayacaktır.

Pasif sigara içiciliği

Aktif sigara içenlerin yanında bir de sigara dumanına maruz kalan kesim vardır. Pasif içiciler olarak adlandırılan bu grupta da sigaraya bağlı zararlı etkiler görülmektedir. Özellikle son 20 yılda bu grup üzerinde de epidemiyolojik araştırmalar yapılmıştır. Pasif sigara içicilerinde kardiyovasküler hastalık riski % 30 oranında artmaktadır. Aktif sigara içen bir kişi, pasif içiciye göre sigara toksinlerine 100 kattan daha fazla maruz kalmasına rağmen, koroner kalp hastalıkları açısından rölatif risk sigara içenlerde 1.78, pasif içicilerde ise 1.31'dir. Pasif içicinin soluduğu sigara dumanının % 85'ini sigaranın yanan ucundan çıkan dumandan, % 15'ini ise aktif sigara içenlerin dışarıya soluduğu dumandan oluşturmaktadır (70).

Aktif sigara içenlerde olduğu gibi pasif içicilerde de sigaraya bağlı olarak gelişen kardiyovasküler etkiler görülmektedir. Bu bireylerde trombosit aktivasyonunda artış, endotel fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, ateroskleroz gelişimi, düşük HDL düzeyleri, artmış okside LDL düzeyleri, karasız plak gelişimi, oksidatif stres, insülin direnci, kalp hızı değişkenliğinde azalma, arteriyel sertlikte artış ve koroner hastalıklar açısından risk artışı görülen etkilerdir. Dolayısıyla sigaranın bırakılmasının yanı sıra sigaraya maruziyetin de önüne geçilmesi koruyucu hekimlik hizmetleri açısından önemli bir hedeftir (71).

Maruz kalınan sigara dozu ve kardiyovasküler etkileri arasındaki ilişki

Sigara ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konulmuş olsa da doz açısından aralarında doğrusal bir ilişki olup olmadığı konusu netlik kazanmamıştır. Yoğun olarak aktif sigara içenlerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar kardiyovasküler riskte artma saptarken risk ile içilen sigara sayısı veya maruz kalınan paket/yıl arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır. Bu veriler sigaranın zararlı etkilerinde rol alan biyokimyasal ve hücresel işlemlerin düşük dozda toksik maddelerle doyurulabileceğini düşündürmektedir (72).

Bu çalışmanın amacı, koroner arterlerinde ciddi darlık veya tam tıkanıklık olan hastalarda koroner kollateral gelişimiyle sigara arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 26 Haziran 2007 tarihinde onaylandı. Ardından yapılan protokol değişikliği de yerel etik kurulu tarafından 19 Şubat 2008 tarihinde 2008-4/23 no'lu karar ile onandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ndeki ilkelerle uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışma popülasyonu

Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı hemodinami laboratuvarında yapılan 1800 hastanın koroner anjiyografi kayıtları tarandı. Koroner arterlerinden (LAD, Cx veya RCA) en az birinin proksimal veya orta bölgesinde tam tıkanıklık veya \geq % 95 darlık saptanan 248 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Dışlama kriterleri: 1- Son bir ay içinde akut koroner sendrom tanısı almış hastalar

2- Koroner baypas geçirmiş hastalar

Medikal kayıtlarında eksiklik olanlar ve dışlama kriterleri nedeniyle çalışmaya uymayan hastalar çıkarıldı ve çalışma 115 hasta ile tamamlandı.

Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri, anjiyografi bulguları, kullandıkları ilaçlar, hemoglobin, üre, kreatinin, toplam kolesterol, LDL-kolesterol, TG, HDL-kolesterol değerleri kayıt edildi. Hipertansiyon; sistolik kan basıncı \geq 140 mmHg, diyastolik kan basıncı \geq 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı, diyabet; açlık kan glukozu > 126 mg/dl veya antidiyabetik ilaç kullanımı, hiperlipidemi; LDL-kolesterol değeri > 100 mg/dl veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

Koroner kollateral dolaşım

Hastalara koroner anjiyografi 2004 model Siemens marka, Axiom Artic BC model anjiyografi cihazı kullanılarak, Judkins tekniği ile femoral arterden

6 F introdüser kullanılarak uygulandı. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapıldı. Koroner anjiyografiler, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumlarını bilmeyen iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. İki inceleme arasında fark olması durumunda iki kardiyolog arasında tekrar değerlendirme yapılarak uzlaşma sağlandı. Koroner kollaterallerin varlığı görsel olarak değerlendirildi ve kollateral gelişimi Rentrop sınıflamasına göre incelendi (73).

Rentrop Sınıflaması

Evre 0: Lezyon bulunan arterde hiç akım yok

Evre 1: Lezyon bulunan arterin sadece yan dallarında akım bulunup epikardiyal segmentte akım gözlenmez

Evre 2: Lezyon bulunan arterin yan dallarında ve kısmen de epikardiyal segmentte akım belirir

Evre 3: Lezyon bulunan arterin yan dalları ve epikardiyal kısmı tamamen dolar

Kollateral derecelemesi tamamlandıktan sonra Rentrop evre 0 ve evre 1 olanlar kollateral dolaşımı kötü, evre 2 ve evre 3 olanlar kollateral dolaşımı iyi olarak değerlendirildi.

Sigara

Son bir yıldır sigara içmeyenler sigarayı bırakmış, bunun dışında sigara kullananlar ise halen sigara içenler olarak değerlendirildi. Hem sigarayı bırakmış hem de halen içenler için maruz kalınan miktar paket/yıla göre şu formülle hesaplandı: [(sigarayı bırakma yılı-sigaraya başlama yılı)-(geçici olarak sigaranın bırakıldığı yıllar)]x paket başına bir günde içilen sigara adedi/ 20 (bir paketteki sigara sayısı)

İstatistiksel analiz

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, max-min değerleriyle birlikte verilmiştir.

Sürekli değer alan değişkenlere Shapiro-Wilk testiyle normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler ise iki grup arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Kategorik değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın temel demografik özellikleri ve koroner anjiyografi bulguları Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların temel demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n)	Kollateral gelişimi iyi olanlar (n)	Kollateral gelişimi kötü olanlar (n)	P değeri
Yaş	61,12±9,46	61,77±9,81	60,63±9,35	0,53
Cinsiyet (E %)	99 (%86,8)	52 (%85,2)	47 (%88,7)	0,58
Hipertansiyon	63(%56,3)	34 (%55,7)	29 (%56,9)	0,90
Diyabetes Mellitus	22 (%19,6)	13 (%21,3)	9 (%17,6)	0,62
Aile Hikayesi	21 (%18,8)	15 (%24,6)	6 (%11,8)	0,08
Nitrat	46 (%41,8)	26 (%44,1)	20 (%39,2)	0,60
Beta bloker	59 (%53,6)	36 (%61,0)	23 (%45,1)	0,95
Diüretik	30 (%27,3)	15 (%25,4)	15 (%29,4)	0,64
ACE inhibitörü	45 (%40,9)	25 (%42,4)	20 (%39,2)	0,73
ARB	11 (%10,0)	7 (%11,9)	4 (%7,8)	0,48
Kalsiyum kanal blokeri	15 (%13,8)	10 (%16,9)	5 (%10,0)	0,29
Asetil salisilik asit	71 (%64,5)	43 (%72,9)	28 (%54,9)	0,06
Klopidogrel	12 (10,9)	6 (%10,2)	6 (%11,8)	0,78
Statin	34 (%30,9)	21 (%35,6)	13 (%25,5)	0,25
Agina pektoris	72 (%64,3)	39 (%63,9)	33 (%64,7)	0,93
Geçirilmiş MI	33 (%29,5)	15 (%24,6)	18 (%35,3)	0,21
PTCA	14 (%12,5)	8 (%13,1)	6 (%11,8)	0,83

Yüzde olarak ifade edilenler dışındaki değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: anjiyotensin II reseptör blokeri, MI: miyokard infarktüsü, PTCA: perkütan transluminal koroner anjiyoplasti, n: sayı

Hastaların yaş ortalaması 61,12±9,46 idi ve % 86’8’ini erkekler oluşturuyordu. Kollateral gelişimi iyi olanlar ve kötü olanlar açısından bakıldığında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu. Hastaların % 56,3’ünde hipertansiyon, % 19,6’sında diyabet, % 18,8’inde koroner arter hastalığı aile anamnezi, %64,3’ünde angina yakınması, % 47,4’ünde sigara kullanımı, % 29,5’inde myokard infarktüsü ve % 12,5’inde perkütan koroner girişim hikayesi vardı. Yine kollateral gelişimi iyi olanlar ve

kötü olanlar değerlendirildiğinde, gruplar arasında bu parametreler açısından farklılık yoktu. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar incelendiğinde, nitrat, beta bloker, diüretik, ACE inhibitörü, ARB, kalsiyum kanal blokeri, asetil salisilik asit, klopidogrel ve statin kullanım oranları koroner kollateralleri iyi olanlar ve kötü olanlar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu.

Tablo-2’de hastaların laboratuvar bulguları verilmiştir. Kollateral gelişimi iyi ve kötü olanlar değerlendirildiğinde sırasıyla toplam kolesterol düzeyi; 211,07 mg/dl ve 199,05 mg/dl, HDL-kolesterol düzeyi 46,41 mg/dl ve 43,67 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 133,09 mg/dl ve 127,55 mg/dl, trigliserid düzeyi 150,35 mg/dl ve 172,03 mg/dl, serum glukoz seviyesi 102,87 mg/dl ve 98,97 mg/dl ve hemoglobin düzeyi 14,00 g/l ve 13,67 g/l idi ve iki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-2: Hastaların laboratuvar bulguları

	Kollateral gelişimi iyi olanlar	Kollateral gelişimi kötü olanlar	P değeri
Toplam kolesterol (mg/dl)	211,07±52,68	199,05±52,70	0,31
HDL-kol (mg/dl)	46,41±8,80	43,67±10,93	0,08
LDL-kol (mg/dl)	133,09±44,57	127,55±41,03	0,32
Trigliserid (mg/dl)	150,35±68,48	172,03±91,61	0,44
Glukoz (mg/dl)	102,87±30,21	98,97±29,98	0,16
Hemoglobin (g/l)	14,00±1,48	13,67±1,37	0,30

Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

HDL-kol: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü, LDL-kol: düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü

Hastaların koroner anjiyografi bulguları Tablo-3’te verilmiştir. Koroner arterlerinde \geq % 50 lezyon bulunması açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde tek damar hastalığı % 20,2, iki damar hastalığı % 34,2 ve üç damar hastalığı da % 45,6 oranında idi. Kollateral gelişimi iyi ve kötü olan hastalar arasında koroner lezyon yaygınlığı açısından anlamlı farklılık yoktu. Kollateral gelişiminden sorumlu damar (\geq % 95 lezyonu olan veya tam tıkalı damar) açısından hastalar incelendiğinde en sık sağ koroner arter lezyonlarına rastlandı (% 56,1). Bunu sırasıyla LAD (% 46,5) ve Cx (% 16,7) izledi. Yine kollateral gelişimi iyi ve kötü olan hastalar karşılaştırıldığında

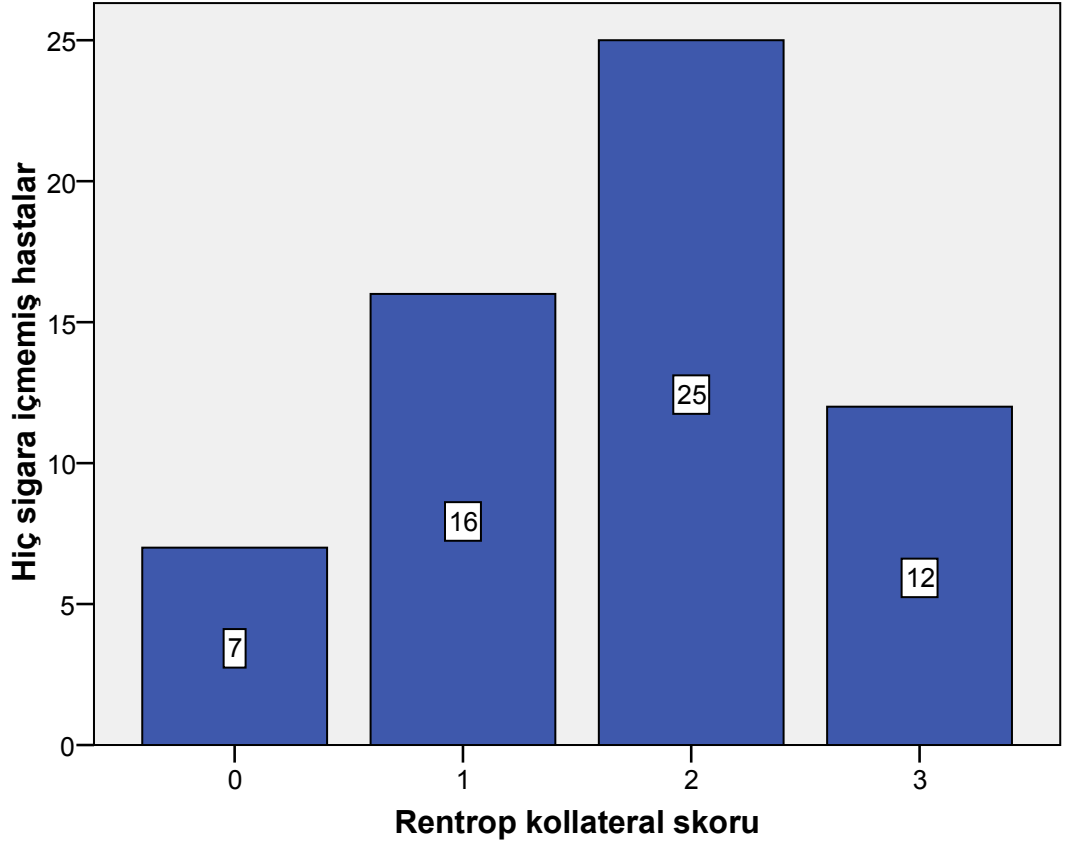
kollateral gelişiminden sorumlu damar açısından gruplar arasında farklılık görülmedi. Sol ventrikülografi yoluyla ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tüm grupta ortalama % 49'du. Kollateral gelişimine göre değerlendirildiğinde ise dolaşımı iyi olanlarla kötü olanlar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-3: Hastaların koroner anjiyografi bulguları

	Tüm hastalar (n)	Kollateral gelişimi iyi olanlar (n)	Kollateral gelişimi kötü olanlar (n)	P değeri
1 damar hastalığı	23 (%20,2)	9 (%14,8)	14 (%26,4)	0,12
2 damar hastalığı	39 (%34,2)	25 (%41,0)	14 (%26,4)	0,08
3 damar hastalığı	53 (%45,6)	27 (%44,3)	26 (%47,2)	0,36
LAD	53 (%46,5)	25 (%41,0)	28 (%52,8)	0,20
Cx	19 (%16,7)	9 (14,8)	10 (%18,9)	0,55
RCA	64 (%56,1)	36 (%59,0)	28 (%52,8)	0,50
SVEF (%)	49,24±12,46	51,24±11,68	47,60±14,88	0,08

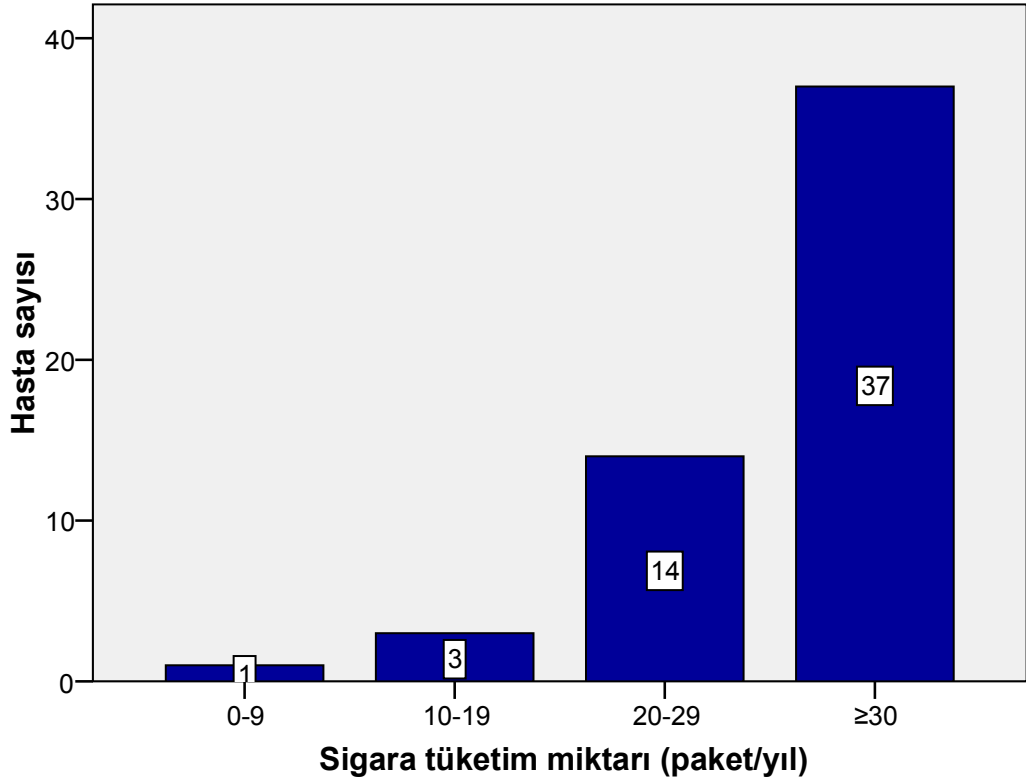
LAD: sol ön inen koroner arter, Cx: sirkumfleks arter, RCA: sağ koroner arter, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Hastaların 60'ı (%52,6) sigarayı hiç içmemişti. Bunların koroner kollateral değerlendirmesinde, 7'sinin Rentrop skoru 0, 16'sinin Rentrop skoru 1, 25'inin Rentrop skoru 2 ve 12'sinin Rentrop skoru 3'tü (Şekil-3). Kollateral gelişimi iyi olanlar (37 hasta) bu grubun % 60,7'sini, kollateral gelişimi kötü olanlar (23 hasta) ise % 39,3'ünü oluşturuyordu.



Şekil-3: Hiç sigara içmemiş hastalarda Rentrop skorlamasına göre koroner kollatateral gelişiminin dağılımı grafiği

Çalışma popülasyonundaki hastaların 55'i (% 47,4) sigara kullanan bireylerdi. Tüketim miktarları değerlendirildiğinde, 1 hasta 0-9 paket/yıl, 3 hasta 10-19 paket/yıl, 14 hasta 20-29 paket/yıl ve 37 hasta da \geq 30 paket/yıl dilimlerine giriyordu (Şekil-4).



Şekil-4: Sigara içmiş bireylerin tüketim miktarlarına göre dağılımları

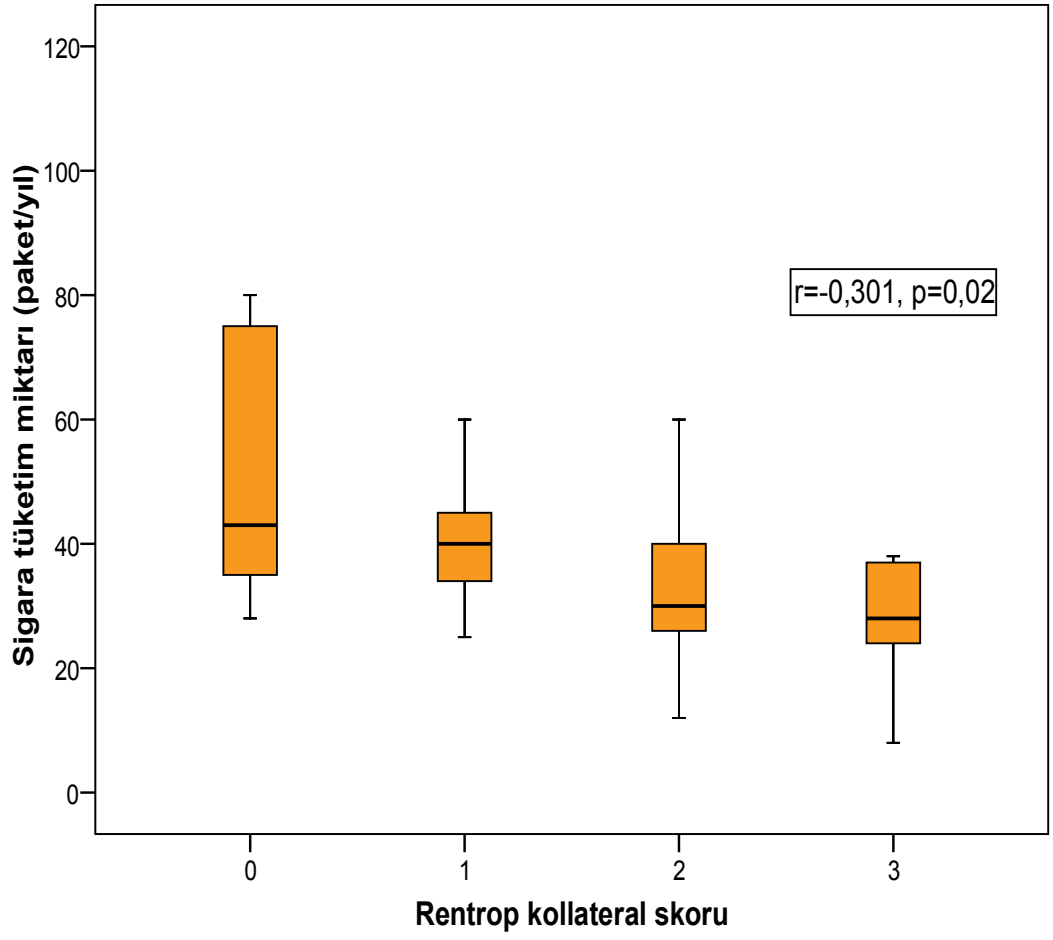
Tablo-4'te sigara ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hiç sigara içmemiş birey oranı kollateral gelişimi iyi olanlarda daha yüksek olmakla birlikte (% 60,7) bu fark iki grup arasında anlamlılık düzeyinde değildi. Halen sigara kullanan birey sayısı tüm popülasyonda 38 kişi (% 32,1) idi, kollateral gelişimi iyi ve kötü olanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Sigara kullanan bireylere bakıldığında kollateral gelişimi iyi olanlarla kötü olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,04$). Sigara tüketim miktarı ile kollateral gelişiminin ilişkisinin incelenmesi açısından; 0-9, 10-19, 20-29 paket yıl sigara içen bireylerin sayısı istatistiksel değerlendirme için yeterli olmadığından bu hastalar 0-29 paket/yıl sigara içenler olarak bir grupta toplandı, ≥ 30 paket/yıl sigara tüketmiş olanlar da diğer grubu oluşturdu.

Tablo-4: Sigara ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki

	Tüm hastalar	Kollateral gelişimi iyi olanlar	Kollateral gelişimi kötü olanlar	P değeri
Hiç sigara içmemiş hastalar	60 (%52,6)	37 (% 60,7)	23 (% 39,3)	0,06
Sigara içmiş olanlar	55 (%47,4)	18 (% 32,7)	37 (% 67,3)	0,04
Halen sigara içenler	38 (%32,1)	17 (%28,4)	21 (%38,2)	0,26
0-29 paket/yıl sigara içmiş bireyler	16 (% 14)	11 (% 18)	5 (%9,4)	0,12
≥ 30 paket/yıl sigara içmiş bireyler	39 (%34)	13 (% 21,3)	26 (%47,2)	0,01
Sigara tüketim miktarı (paket/yıl)	40,30±19,34	34,00±15,72	45,33±20,70	0,04

Sigara tüketim miktarı ortalama±standart sapma, bunun dışındaki değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir.

0-29 paket/yıl sigara içmiş bireyler 16 (% 14) kişiydi, kollateral gelişimi iyi olanlarla kötü olanlar arasında oransal olarak anlamlı farklılık yoktu. ≥ 30 paket/yıl sigara içen bireyler 39 (% 34) kişiydi. Kollateral gelişimi kötü olan bireylerde (26 hasta, % 47,2) kollateral gelişimi iyi olanlara göre (13 hasta, % 21,3) anlamlı oranda daha fazla ≥ 30 paket/yıl sigara tüketimi vardı (p=0,01). Tüm gruba bakıldığında ortalama sigara tüketimi 40,30±19,34'tü. Kollateral gelişimi kötü olanlarda ortalama tüketim miktarı 45,33±20,70, iyi olanlarda ise 34,00±15,72 idi ve iki grup arasındaki farklılık anlamlı düzeydeydi (p=0,04). Sigara tüketim miktarı ile koroner kollateral gelişimi arasında negatif korelasyon saptandı(r=-0,301, p=0,02, Şekil-5).



Şekil-5: Koroner kollateral gelişimi ile sigara tüketim miktarı arasındaki bağıntı analizi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arterlerinden en az birinde total oklüzyon veya \geq % 95 darlık bulunan 115 hastanın dahil edildiği bu çalışmada koroner kollateral gelişimini sigaranın bozduğunu, bu farkın \geq 30 paket/yıl sigara içenlerde belirginleştiğini ve aktif olarak halen sigara içiyor olmanın kollateral gelişimini etkilemediğini saptadık.

Literatürde direkt olarak sigara ile kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışma saptayabildik. Koerselman ve ark.'nın (74) yaptığı ve elektif PTCA yapılacak 242 hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonucunda halen sigara içenlerde kollateral dolaşımın içmeyenlere göre daha iyi olduğu ve paket/yıl cinsinden tüketilen sigara miktarının kollateral dolaşım gelişiminde etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Biz ise hem halen sigara içimi ile kollateral gelişimi arasında ilişki saptamadığımızdan hem de \geq 30 paket/yıl sigara içilmesi durumunda kollateral gelişiminin bozulduğunu gösterdiğimizden dolayı bu sonuç bizim bulgularımızla çelişmektedir. Onlar bu sonucu fizyolojik veya patolojik durumlarda, nikotinin, endotel hücrelerinde var olan endojen nikotinik kolinerjik yollar vasıtasıyla gösterdiği güçlü anjiyojenik etkilerle açıklamaktadırlar (75).

Kollateral gelişimi iskemik alanda kapiller yapının proliferasyonu ve yeni damar oluşumu olarak adlandırılan anjiyogenez ve daha önceden var olan kollaterallerin olgunlaşması olarak bilinen arteriyogenez yoluyla olmaktadır. Kollateral yapının gelişiminde koroner arterde kritik bir lezyon varlığı veya hipoksinin yanında endotel hücrelerinin anahtar rol oynadığı ve çeşitli büyüme faktörlerine ihtiyaç duyulan bir inflamatuvar süreç yer almaktadır. Dolayısıyla sağlıklı kollateral gelişimi için sağlıklı endotel fonksiyonları gerekmektedir. Diğer taraftan sigaranın endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı iyi bilinmektedir. Bu etki özellikle sigarada bulunan oksidan maddelere bağlanmaktadır. Bu maddeler nitrik oksiti parçalayarak nitrik oksite bağlı vazodilatör ve antiagregan etkinin önüne geçerler (50). Nitrik oksite bağlı etkilerin yanında sigara endotel tarafından salgılanan diğer vazoaaktif maddeleri de etkileyerek vazokonstriksiyon, tromboz ve nihayetinde

ateroskleroza yol açmaktadır (51). Bizim çalışmamızda elde edilen sigaranın uzun dönemde kollateral gelişimini bozduğu sonucu, sigaraya bağlı endotel fonksiyon bozukluğu ve aterosklerozik etkilerle ilişkilendirilmiştir.

Sigara bir kardiyovasküler risk faktörüdür ancak kollateral gelişimi ile ilgisi olmadığı yönünde yayınlar da bulunmaktadır. Kornowski'nin (76) yapmış olduğu bir çalışmada 112 kronik total oklüzyonu olan hasta değerlendirilmiş, koroner anjiyografik olarak belirlenen kollateral gelişimi, hiperlipidemisi olanlarda iyi, diyabeti olanlarda ise kötü olarak bulunmuştur. Sigaranın ise kollateral gelişimini etkilemediği bildirilmiştir.

Kollateral gelişimine etki eden faktörlerin incelendiği ve Kilian ve ark. (77) tarafından yapılan, birden fazla damarında darlık olan veya daha önce revaskülarizasyon hikayesi olanların dışlanıp tek koroner damarında darlık olan 200 hastayı içeren çalışmada; hiperlipidemisi olan ve KKB kullanan hastalarda kollaterallerin iyi gelişmiş olduğu, diyabet tanısı olanlar ve akut MI ile hastaneye başvuranlarda ise kollateral dolaşımın yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da sigara ile kollateral gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Akut MI olgularında kollateral dolaşımının varlığını ve buna etki eden faktörleri inceleyen bir çalışma yapılmış, bu çalışmada Fujita ve ark. (78) semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde gelen ve koroner anjiyografileri yapılan 248 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda akut MI öncesi sadece angina pektorisin kollateral gelişiminin bir belirteci olabileceği saptanmıştır. Ciddi koroner darlığın kollateral gelişimini tetiklediği ve yine koroner lezyona bağlı olarak görülen angina ataklarının da kollateral gelişimi açısından bir klinik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında sigara ile de kollateral gelişimi arasında ilinti olmadığı belirtilmiştir.

Kollateral dolaşımın gelişimini inceleyen bir başka çalışmada, LAD veya RCA'ya anjiyoplasti yapılan ve 1-36 ay süresince göğüs ağrısı olan 67 hasta incelenmiştir. Cohen ve ark.'nın (79) yaptığı bu çalışmada kontralateral koroner artere de kateter yerleştirilmiş, balon şişirilmeden önce ve şişirildiği esnada ikinci kateter yardımıyla kollateral dolum değerlendirilmiştir. Sadece

lezyon ciddiyetinin kollateral gelişim açısından bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan angina süresi, yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri ve sigara ile kollateral dolaşımın gelişmesi arasında bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir.

Sigara ile kollateral gelişimi arasında ilişki olmadığını öne süren bu dört çalışmanın aksine biz uzun dönemde (>30 paket/yıl) sigaranın kollateral gelişimini olumsuz etkilediğini saptadık. Bu farklılık hem bu çalışmalarda direkt olarak sigaranın kollateral dolaşım üzerindeki etkilerinin incelenmiyor olmasından hem de çalışmaya dahil edilen hasta gruplarından veya çalışmalarda kullanılan yöntemlerin eş değer olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Kollateral damar ağının gelişimi daha önce de değinildiği gibi anjiyogenez ve insanlarda özellikle arteriyogenez yoluyla olmaktadır. Arteriyogenez yoluyla kollaterallerin olgunlaşması için 3 hafta – 6 ay süre gerekmektedir (8). Bizim çalışmamızda son bir ay içinde akut koroner sendrom hikayesi olanlar dışlanmıştır. Böylece koroner kollaterallerin gelişimi için gereken süre göz önünde bulundurularak kollateral dolaşımın olduğundan daha kötü saptanmasının önüne geçilmiştir.

Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de koroner kollateral gelişiminde etkileri bulunmaktadır. Hayvan deneylerinden elde edilen veriler yaşlılarda ileti yollarındaki birçok anormallikten dolayı iskemik vasküler hasara yanıtta bozulma olduğunu göstermektedir (80). Daha önce de değinildiği gibi diyabetiklerde MI sonrası angina, infarkt yayılımı ve kalp yetersizliği daha fazla görülür. Bu etkiler küçük damar hastalığı prevelansının yüksek olması ve kollateral dolaşımı üzerindeki etkileriyle açıklanmaktadır (20). Diyabetik hayvanlarda yapılan deneylerde arteriyel obstrüksiyon sonrası kollateral yanıt gelişiminin bozulduğu ve hücresel biyolojide değişiklikler olduğu saptanmıştır. Diyabet endotel fonksiyonlarını bozmaktadır bu da kollateral gelişiminin de etkilenmesi anlamına gelmektedir. Ek olarak yüksek glukoz konsantrasyonları hücre iskeletini ve proliferasyonunu değiştirir, endotel hücre döngüsünde gecikmelere neden olur. Hiperglisemiye bağlı serbest radikaller de buna katkıda bulunur (22). Endotel ve düz kas hücreleri

üzerinde, LDL-kolesterol direkt toksik etkiye sahiptir, proliferasyonu ve migrasyonu baskılar. Okside LDL-kolesterolü VEGF tarafından tetiklenen endotel hücre göçünü baskılar, mRNA ve protein sentezini ve de DNA ve RNA düzeylerini azaltır. Bunların yanında FGF ekspresyonunu da artırarak FGF'nin endotel hücre proliferasyonunu azaltıcı etkisini kolaylaştırır. Sonuç olarak hiperlipidemi endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak kollateral damar gelişimini baskılamış olur (24). Bunlara ilave olarak metabolik sendromlu bireylerde de koroner kollateral gelişiminin daha kötü olduğu gösterilmiştir (81).

Bizim çalışmamızdaki kollateral gelişimi iyi ve kötü olan bireyler arasında değinilen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grupların sigara dışındaki faktörler açısından homojen dağılım göstermesi, bu faktörlerin sonuçlar üzerinde oluşturabileceği etkinin önüne geçmektedir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı noktası retrospektif yapılmış olmasıdır. Kollaterallerin varlığı veya yokluğu ve bunun sigara ile ilişkisi geriye dönük incelenmiştir. Bu durum neden sonuç ilişkisinin değerlendirilmesi açısından yeterli olmayabilir. Ancak kollateral gelişiminin patofizyolojisi ve sigaranın endotel, inflamasyon ve tromboz üzerine olan etkileri göz önüne alındığında sigara ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki anlaşılabilir.

İkinci kısıtlayıcı nokta kollaterallerin varlığının tanımlanması ve değerlendirilmesinde koroner anjiyografinin kullanılmış olmasıdır. Koroner anjiyografi koroner kollateral dolaşımın saptanmasında en sık kullanılan yöntem olsa da sadece > 200 µm çapındaki damarsal yapıları görüntüleyebilir. Dahası subendokardiyal bölgenin değerlendirilmesinde de yetersiz kalmaktadır (5). Diğer taraftan kollateral dolaşımın morfolojik yapısının ötesinde asıl önem kazandığı nokta fonksiyonel önemidir. Yapılan çalışmalarda kollateral dolaşımın morfolojik derecesi ile veya bir diğer deyişle bizim de çalışmamızda kullandığımız Rentrop sınıflamasıyla koroner dolaşımın fonksiyonel derecesi birbirine çok yakın bulunmuştur (82,83).

Dolayısıyla çalışmamızda saptadığımız morfolojik yapılar aynı zamanda işlevsellik açısından da değer taşımaktadır.

Çalışmamızı kısıtlayan bir diğer nokta ise dahil ettiğimiz hasta populasyonudur. Kollateral dolaşımı oldukça iyi gelişmiş hastalara koroner anjiyografi yapılmıyor olabilir. Bu da kollateral dolaşımın iyi olduğu gruptaki hasta sayısının olandan daha az saptanmasına yol açabilir. Böylesi bir durumun varlığı da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizması halen tam olarak netleşmemiş bir alandır ve bu konuda yoğun prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Diğer taraftan genetik faktörler, hastaların demografik özellikleri, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri, fiziksel aktivite ve çok sayıda kardiyovasküler ilaçlar ve bunların KKD üzerindeki etkisiyle ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Dolayısıyla bu faktörlerin kollateral gelişimindeki patofizyolojik yeri ve önemi halen belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak, biz bu çalışmayla sigaranın uzun dönemde (> 30 paket/yıl) koroner gelişimini kötü yönde etkilediğini ilk kez gösterdik. Bu ilişkinin daha açık ve net olarak ortaya konabilmesi için ileriye dönük geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Heberden W. A letter to Dr. Heberden, concerning the angina pectoris; and an account of the dissection of one who had been troubled with that disorder. Read at the college November 17, 1772. Medical Transactions Published by the College of Physicians in London. 1785;3:1-11.
- 2) Pepler W, Meyer B. Interatrial coronary anastomosis and arterial pattern: A comparative study of South African Bantu and European Hearts. *Circulation* 1960;22:14.
- 3) Baroldi G and Scomazzoni G. Coronary Circulation in the normal and pathologic heart. Washington DC, 1967, Office of the Surgeon General, Department of the Army p. 47.
- 4) Goldstein R, Michalein L, Morrow A, Epstein S. Coronary collateral function in patients without occlusive coronary artery disease. *Circulation* 1975;51:118.
- 5) Philip E, Newman MD, Denver C. The coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102: 431-45.
- 6) Gregg F, Ficher J. Blood supply to the heart. In Hamilton WF, editor: *Handbook of Physiology, Section II, Volume II*. Washington, DC, American Physiological Society;1963:1517.
- 7) Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature Med* 2000;6:389–95.
- 8) Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
- 9) Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:275-82.
- 10) Fujita M, Tambara K. Recent insights into human coronary collateral development. *Heart* 2004;90:246–50.
- 11) Fujita M, Sasayama S, Ohno A. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139.
- 12) Philip EN. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431.
- 13) Nolewajka A, Kostuc W, Rechnitzer P. Exercise and human collateralization: AN angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979;60:114.
- 14) Carroll SM, White FC, Roth DM, Bloor CM. Heparin accelerates coronary collateral development in a porcine model of coronary artery occlusion. *Circulation* 1993;88:198-207.
- 15) Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. Synergistic interaction with hypoxia. *Circulation*. 1995;92:11-4.

- 16) Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation*. 1994;89:2183-9.
- 17) Schumacher B, Stegmann T, Pecher P. The stimulation of neoangiogenesis in the ischemic human heart by the growth factor FGF: first clinical results. *J Cardiovasc Surg* 1998;39:783-9.
- 18) Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med*. 1996;47:365-75.
- 19) Munzenmazer DH, Grene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension* 1996;27:760.
- 20) Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
- 21) Rivard A, Silver M, Chen D, et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. *Am J Pathol* 1999;154:355-63.
- 22) Salameh A, Zinn M, Dhein S. High D-glucose induces alterations of endothelial cell structure in a cell-culture model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:182-90.
- 23) Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000;102:185-90.
- 24) Chen CH, Cartwright J Jr, Li Z, et al. Inhibitory effects of hypercholesterolemia and ox-LDL on angiogenesis like endothelial growth in rabbit aortic explants. Essential role of basic fibroblast growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1303-12.
- 25) Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988;31:57-77.
- 26) Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:827-31.
- 27) Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987;75:299-306.
- 28) Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1256-62.
- 29) Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol*. 1976;37:345-51.
- 30) Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, et al. Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res* 1990;24:271-7.

- 31) Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001;104:2784–90.
- 32) Black HR. Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd., 1995:2621–47.
- 33) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–80.
- 34) Moller AM, Villebro N, Pedersen T, et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359:114-7.
- 35) Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, et al. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287: 324-6.
- 36) Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:11-29.
- 37) Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12–28.
- 38) Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:23-9.
- 39) Benowitz NL, Jacob P III, Denaro C, et al. Stable isotope studies of nicotine kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:270-7.
- 40) Porchet HC, Benowitz NL, Sheiner LB. Pharmacodynamic model of tolerance: Application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:231-6.
- 41) Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P III. Influence of nicotine on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:74-81.
- 42) Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Shortterm effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-32.
- 43) Calverley PMA, Leggett RJE, Flenley DC. Carbon monoxide and exercise tolerance in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* 1981;283:878-80.
- 44) DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, et al. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch Environ Health* 1976;31:38-42.
- 45) Burke A, FitzGerald GA. Oxidative stress and smoking-induced tissue injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:79-90.
- 46) Penn A, Snyder C. Arteriosclerotic plaque development is 'promoted' by polynuclear aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* 1988;9:2185-9.
- 47) Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:395-404.
- 48) Nicod P, Rehr R, Winniford MD, et al. Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:964-71.

- 49) Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:2342-7.
- 50) Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88-97.
- 51) Nitenberg A, Antony I, Foulst J-M. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am J Med* 1993;95:71-7.
- 52) Cucina A, Corvino V, Sapienza P, et al. Nicotine regulates basic fibroblastic growth factor and transforming growth factor α 1 production in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:306-12.
- 53) Schlaifer JD, Mancini GB, O'Neill BJ, et al. Influence of smoking status on angiotensin-converting enzyme inhibition-related improvement in coronary endothelial function. *TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:201-9.
- 54) Metz L, Waters DD. Implications of cigarette smoking for the management of patients with acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:1-10.
- 55) Zidovetzki R, Chen P, Fisher M, et al. Nicotine increases plasminogen activator inhibitor-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase C-associated pathway. *Stroke* 1999;30:651-5.
- 56) Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, et al. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996;94:3109-14.
- 57) Matetzky S, Tani S, Kangavari S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602-4.
- 58) Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511-4.
- 59) Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-9.
- 60) Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:485-9.
- 61) Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:491-7.
- 62) Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;107:604-11.
- 63) Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:405-14.
- 64) Hirai N, Kawano H, Hirashima O, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction in smokers: effects of vitamin C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:1172-8.

- 65) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784–8.
- 66) Wang XL, Raveendran M, Wong J. Genetic influence on cigarette-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:361-82.
- 67) Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, et al. A smoking dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996;2:41-5.
- 68) Wang XL, Wang J, Wilcken DE. Interactive effect of the p53 gene and cigarette smoking on coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1997;35:250-5.
- 69) Sen-Banerjee S, Siles X, Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene and risk of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2120-6.
- 70) Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *European Heart Journal* 2006;27:386-92.
- 71) Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke. *Circulation* 2005;111:2684-98.
- 72) Ambrose J, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
- 73) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
- 74) Koerselman J, de Jaegere PPT, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y, for the SMART Study Group. Coronary collateral circulation: The effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis* 2007;191:191–8.
- 75) Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med* 2004;36:33–40.
- 76) Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2003;14:61–4.
- 77) Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis* 2002;13:155–9.
- 78) Fujita M, Nakae I, Kihara Y, et al. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999;22:595–9.
- 79) Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinants of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:297– 303.
- 80) Kinnaird T, Stabile E, Zbinden S, Burnett MS, Epstein SE. Cardiovascular risk factors impair native collateral development and may impair efficacy of therapeutic interventions. *Cardiovasc Res*. 2008;78:257-64.
- 81) Turhan H, Yasar AS, Erbay AR, Yetkin E, Sasmaz H, Sabah I. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis*. 2005;16:281-5.

82) Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y, Grobbee DE, SMART Study Group. High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals. *J Hum Hypertens* 2005;19:809–17.

83) Olijhoek JK, Koerselman J, de Jaegere PP, et al., SMART Study Group. Presence of the metabolic syndrome does not impair coronary collateral vessel formation in patients with documented coronary artery disease. *Diabetes Care* 2005;28:683–9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarıma; başta tez danışmanım ve kardiyoloji AD başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar, tezi planlayıp çalışmayı birlikte başlattığımız Prof. Dr. E. Kumbay, bۆlüm eski başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, Prof. Dr. A. R. Kazazođlu, Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. S. Gۆllۆlű, Prof. Dr. D. Yeřilbursa, Doç. Dr. İ. Baran'a, değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. B. zdemir, Uzm. Dr. A. A. Kaderli'ye, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları AD đretim ۆyelerine, uzmanlık eğitimim sűresince sevgi ve saygı çerçevesinde, birlikte çalıştığımız tűm araştırma gۆrevlisi arkadaşlarıma, Kardiyoloji AD hemşire ve personeline, teőekkűrlerimi sunarım. Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen aileme řűkranlarımı bildiririm.

ÖZGEÇMİŞ

05.03.1977 tarihinde Ordu'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ordu'da tamamladım. 1995 yılında başladığım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2002 yılında bitirdim. 2003 Eylül TUS'u sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD.'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 14.11.2003 tarihinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.