

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM TİROİD STİMÜLAN HORMON (TSH) DÜZEYİNİN KORONER
KOLLATERAL ARTER GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Dr. Elif Ezgi ÜSTÜN

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN:
Doç. Dr. Aydan ONGUN**

**ANKARA
2015**

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıpta uzmanlık eğitimim sürecinde bana emek veren bütün hocalarıma teşekkür ederim. Anabilim Dalı Başkanımız, benim için babam kadar kıymetli Sayın Prof. Dr. Çetin Erol'a sadece eğitimimde değil her türlü sorunumda yardımcı olduğu ve destek verdiği için ayrıca çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, sabırla ve sevgiyle bana destek olan, çok saygı duyduğum ve her daim örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Aydan Ongun'a çok teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analizinde bana yardımcı olan, benim için öz abim kadar kıymetli çok sevgili uzmanımız Dr. Özgür Ulaş Özcan'a çok teşekkür ederim. Her zaman abla şefkatini ve yardımını yanımda hissettiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya çok teşekkür ederim. Hem bilgisi hem de anne şefkati ile hep saygı ile anımsayacağım sevgili hocam Prof. Dr. Sibel Turhan'a çok teşekkür ederim. Asistanlığımın çömez yıllarında bıkmadan, sabırla en basit bilgileri dahi benimle paylaşan, yol gösteren ablam Uzm. Dr. Demet Menekşe Gerede'ye ve son döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum sakinliği ve iyiliği ile hatırlayacağım Uzm. Dr. Hüseyin Göksülük'e ve Uzm. Dr. Kutay Vurgun'a çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlık sürecinde emek veren sevgili hemşiremiz Selda Yıldırım'a ve dostluğu ile hep yanımda olan Dr. Bahar Tekin Tak'a çok teşekkür ederim.

Anneme, babama, kız kardeşlerime ailem oldukları için, varlıkları için çok teşekkür ederim.

Sabriyla şefkati ile zor günlerimde bana destek olan canım eşim Fatih Üstün'e ve annesi tezi ile uğraşırken ağlamadan evden öpücüklerle uğurlayan anlayışlı melek kızım İpek'ime sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TABLolar DİZİNİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ ve AMAÇ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL BİLGİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1. Koroner Arter Dolaşımı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.2. Arterler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.3. Koroner Kollateral Dolaşım	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.4. Koroner Kollateral Gelişim Mekanizmaları	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.4.1. Vaskülogenez	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.4.2. Anjiyogenez	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.4.3. Arteriyogenez.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.5. Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.6. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.7. Koroner Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.8. Tiroid Bezi ve Hormonları	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.8.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.8.2. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etki Mekanizması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.9. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.10. Tiroid Hormonları ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1. Çalışma Protokolü	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.1.3. Koroner Anjiyografi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
3.2. İstatistiksel Analiz	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4. BULGULAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
5. TARTIŞMA	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
6. SONUÇLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
SUMMARY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
ADE-İ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AKŞ	Açlık kan şekeri
AMİ	Akut miyokart infarktüsü
ASKH	Ateroskerotik kalp hastalığı
Ang 1	Anjiyopoetin 1
Ang 2	Anjiyopoetin 2
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
DİT	Diiyodotironin
DM	Diabetes mellitus
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FI3-K	Fosfoinozitol-kinaz
GM-CSF	Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HİF1	Hipoksi ile indüklenebilir faktör
HT	Hipertansiyon
İGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KAH	Koroner arter hastalığı
KAG	Koroner anjiyografi
KAİ	Kollateral akım indeksi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein

MIT	Monoiyodotirozin
MMP	Matriks metalloproteinaz
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
SağKA	Sağ koroner arter
SAKA	Sol ana koroner arter
SERCa+	Sarkoplazmik retikulum kalsiyum pompası
SksA	Sirkumfleks arter
SÖİA	Sol ön inen arter
SVB	Santral venöz basınç
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TR α	Tiroid reseptörü alfa
TR β	Tiroid reseptörü beta
TSH	Tiroid stimulan hormon
TRH	Tiroid salgılatıcı hormon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGFR-2	Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koroner arter dolaşımı.....	3
Şekil 2.2. Sağ koroner arterin kollateraller ile retrograd doluşu.....	6
Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı.....	14

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. İyi ve kötü kollateral gruplarının demografik özellikleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	22
Tablo 4.2. Tiroid hormonlarının düzeyleri ile koroner kollateral ilişkisi ..	23
Tablo 4.3. Kollateral gruplarında tiroid hormon düzeylerine göre belirlenen klinik durumların karşılaştırılması	24
Tablo 4.4. Koroner kollateral gelişimini etkileyebilecek değişkenlerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi	25
Tablo 4.5. İyi koroner kollateral gelişimini etkileyebilecek değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile belirlenmesi	26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner kolateraller farklı epikardiyal koroner arterlerin arasında veya aynı koroner arterin darlık öncesi ve sonrası iki segmenti arasında bağlantı sağlayan anastomotik kanallardır. Koroner kollateraller iskemi, takikardi gibi miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda koroner kan akımına alternatif bir yol oluşturarak kanlanma yedeği sağlayabilirler (1). Akut miyokart infarktüsü (AMİ) sırasında iyi gelişmiş kollateral akım varlığının miyokardın fonksiyonlarını korumada, infarkt alanını sınırlamada, intraaortik balon pompası ihtiyacını azaltmada, miyokardiyal boyanma derecesinin daha iyi olmasında, kardiyojenik şok gelişme sıklığını ve ölümü azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2,3).

Koroner kollateral gelişiminde endotelin fonksiyonunun normal olması büyük önem arz etmektedir. Şöyle ki, kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvvetinin (shear stress) etkisiyle endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) ve çeşitli büyüme faktörleri koroner kollateral gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar (4).

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemin her basamağını etkilemektedir. Bu etkilerinin özellikle triiyodotironin (T3) vasıtasıyla gerçekleştiği bilinmektedir. T3, serum düzeyine bağlı olarak anjiyotensin 2 tip 1 reseptörünün dışavurumunu ve anjiyotensin 2'nin damar duvarındaki kasılma cevabını azaltır (5). Aynı zamanda, T3 nitrik oksit üretimini fosfatidil-inositol-3-fosfat (PI3-K) aktivitesi üzerinden uyarır (6). T3, tüm bu etkilerinin sonucunda vasküler direnci koroner arterler de dâhil olmak üzere azaltır. Sistemik vasküler direncin azalması ile etkin arteriyel doluş basınçları azalır, bu da renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktifleşmesine neden olur. Böbrekten sodyum geri emilimi, plazma hacmi ve kardiyak debi artar. Artan plazma hacmine ikincil olarak miyokartta hipertrofi gelişir. Bu da koroner anjiyogenezin artışı ile birliktelik gösterir. Ancak, çalışmalarda koroner anjiyogenez artışının kardiyak hipertrofi gelişmeden önce başladığı ve hipertrofiye ikincil bir

yanıt olmadığı gösterilmiştir (7). Tiroid hormonlarının pro-anjiyogenik etkilerini integrin $\alpha\beta3$ üzerindeki hücre yüzey reseptörü aracılığı ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli vasküler büyüme faktör reseptörlerini düzenleyerek yaptığı bilinmektedir.

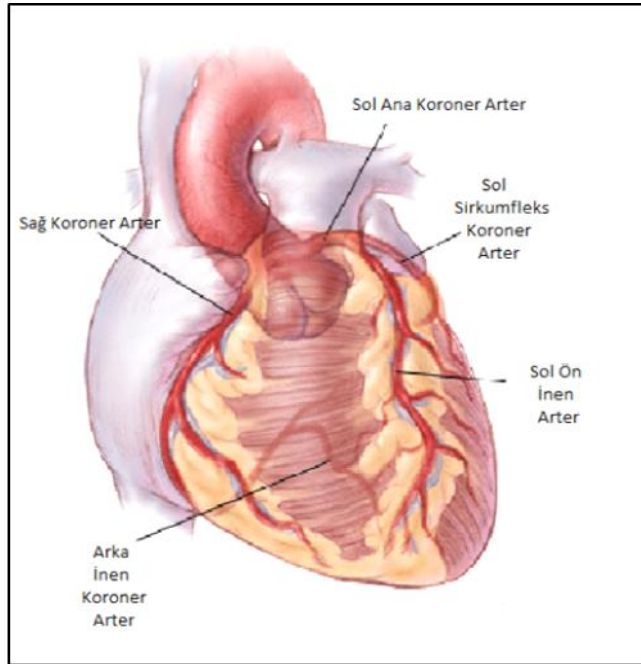
Tiroid hormonlarının anjiyogenik etkilerinin bilinmesine rağmen bu hormonların koroner arterlerde kollateral gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışma günümüze kadar yapılmamıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin koroner kollateral gelişimine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Dolaşımı

Kalbi besleyen üç ana koroner arter mevcuttur. Bunlar; sol ön inen arter (SÖİA), sol sirkumfleks arter (SksA) ve sağ koroner arterdir (SağKA). Bu koroner arterler aort kapağının sağ ve sol yaprakçıklarının hemen üzerinde yer alan sinüs valsava adı verilen bölgeden çıkarlar ve pulmoner trunkusun önünde seyrederler.

Sol ana koroner arter (SAKA) sol sinüs valsavadan çıktıktan sonra ana pulmoner arter gövdesi ile sol atriyum arasından sol atriyovenriküler oluğa ulaşır ve bu oluk hizasında SÖİA ve SksA dallarını verir. Sol ön inen arter diyagonal ve septal dallarına ayrılırken, sirkumfleks arter sol posterior marjinal dalı verip sol ventrikül dalı ile sonlanır. SağKA sağ sinüs valsavadan çıktıktan sonra atriyovenriküler olukta sağa doğru ilerleyip atriyal, konus ve sağ marjinal dallara ayrıldıktan sonra arkaya döner ve en büyük dalı olan arka inen arteri oluşturur.



Şekil 2.1. Koroner arter dolaşımı

Üç ana koroner arter de kalbin epikardiyal yüzeyinde bulunurlar ve koroner kan akımına çok az direnç gösterdiklerinden ileti arterleri olarak adlandırılırlar. İleti arterleri miyokardın içine 90 derecelik açıyla geçerler, böylece kan akımı için daha fazla direnç oluşturan, daha küçük çaplı intramural arter ve arteriyoller olarak devam ederler (8).

2.2. Arterler

Kanı pompalayan kalp, pompalanan kanı organ ve dokulara ileten arterler, kan ile doku arasında toksik maddeler ve besin alışverişini sağlayan kapillerler ve toksik maddeleri kalbe geri taşıyan venöz ve lenfatik damarlar dolaşım sistemini oluştururlar.

Arterler üç katmandan oluşurlar ve arterlerin gruplandırılmasında bu katmanların yapısı ve özellikleri önem arz eder.

1. **Tunica İntima:** Arter duvarının luminal yüzeyini döşeyen endotel hücreleri ve bazal laminanın oluşturduğu tabakadır (9).
2. **Tunica Media:** İntima tabakasından internal elastik membran ile ayrılan ve esas olarak düz kas hücrelerinden oluşan tabakadır. Yapısında, ayrıca tip III kollajen, proteoglikan ve elastik lifler bulunmaktadır. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır (9).
3. **Tunica Adventisya:** Uzunlamasına seyreden tip I kollajen ve elastik lifler ile damar duvarını besleyen vazovazomlardan meydana gelir.

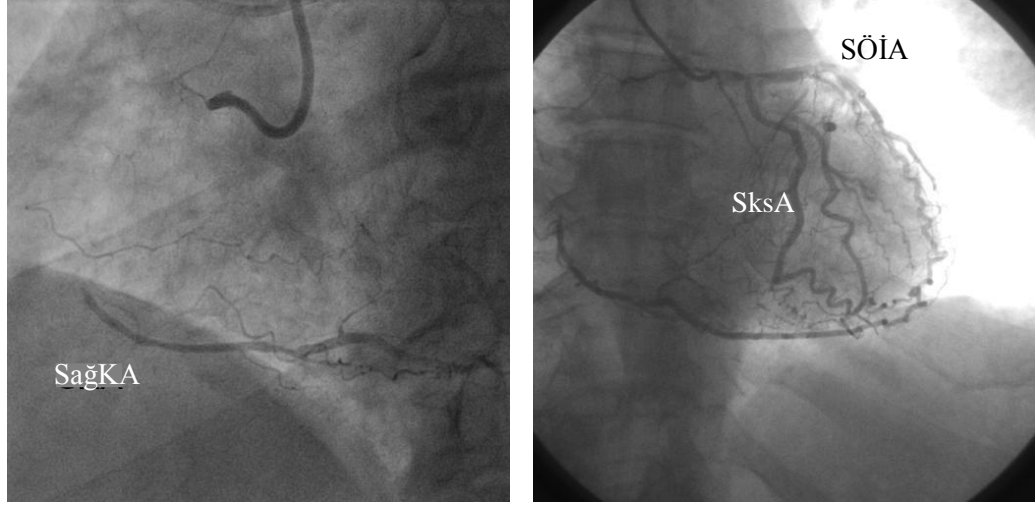
Arterler boyutlarına ve yapısal özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar; geniş çaplı elastik arterler, orta çaplı musküler arterler, küçük arter ve arteriyoller. Elastik arterlerde her üç tabaka da mevcuttur. Musküler arterlerde elastik arterlerden farklı olarak eksternal elastik membran bulunmaz. Arteriyoller ise çapları 20-100 mikron arasında değişebilen ve internal elastik membran bulunmayan damarlardır.

Mikrovasküler yapıyı oluşturan kapillerler ise 0.1 mm'den küçük yapılardır ve media tabakası içermezler. Düz kas hücrelerinin yerini perisitler, adventisya tabakasının yerini de kollajen lifler almıştır. Kapillerlerin bu ince yapısı kan ile doku arasında diffüzyon ile madde transferini kolaylaştırır.

2.3. Koroner Kollateral Dolaşım

Günümüzde, hem gelişmiş ülkelerdeki hem de ülkemizdeki erişkinlerin en sık ölüm sebebi koroner arter hastalığıdır (KAH). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) koroner arter hastalığı her altı kişiden birinin ölümünden sorumlu tutulmaktadır (10). Bununla birlikte, akut miyokart infarktüsü sırasında iyi gelişmiş kollateral akım varlığının miyokart fonksiyonlarını koruduğu, infarkt alanını sınırladığı, intraaortik balon pompası ihtiyacını azalttığı, kardiyojenik şok sıklığını ve ölümü azalttığı bilinmektedir. Bu olumlu tesirlerinden dolayı koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörler önem kazanmıştır.

Koroner kollateraller farklı epikardiyal koroner arterler arasında veya aynı koroner arterin darlık öncesi ve sonrası iki segmenti arasında bağlantı sağlayan anastomotik kanallardır. İlk kez 1669'da, anatomist Richard Lower tarafından sağ ve sol koroner arterler arasında bağlantı sağlayan kanalların varlığı tanımlanmıştır (11). Başlangıçta iskemiye yanıt olarak geliştikleri düşünülse de yapılan araştırmalar sonucunda yeni doğanların %80'inde yapısal kollaterallerin mevcut olduğu gösterilmiştir (1). Baroldi ve arkadaşları 1956'da KAH olmayan bireylerde de sarmal şekilli, lümen çapları 20 ile 350 µm, uzunlukları 1-2 ile 4-5 cm arasında değişen kollaterallerin olduğunu kanıtlamışlardır. Ayrıca; aterosklerotik kalp hastalığında (ASKH) kollateral sayısında artış olduğunu gözlemlemiş ve koroner kollateral dolaşımın sağlıklı kalplerde bulunan kollaterallerin hipertrofisi sonucunda oluştuğunu ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2.2. Sağ koroner arterin kollateraller ile retrograd doluşu.

Yapısal koroner kollaterallerin varlığına dair kanıtlar bulunsa da 2003 yılına kadar sağlıklı kalplerdeki fonksiyonel kollateralleri gösterecek çalışma yapılmamıştır. 2003’de Wustmann ve arkadaşları 100 hastanın yer aldığı bir araştırmada, koroner arterlerde kısa süreli tıkanıklık oluşturup sağlıklı koroner arterlerde de akımın yaklaşık %18’inin kollateraller tarafından sağlandığını tespit etmişlerdir (1).

Yapılan çalışmaların sonucunda koroner kollateral damarların gelişiminden sadece iskeminin sorumlu tutulamayacağı, bireylere ait genetik ve çevresel faktörlerin de kollateral oluşumunu etkilediği bulunmuştur (12).

2.4. Koroner Kollateral Gelişim Mekanizmaları

Kan damarlarının gelişiminde üç mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir. Bunlar; vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenezdir (13).

2.4.1. Vaskülojeniz

Embriyonel dönemde endotelial hücre öncülleri olan anjiyoplastlardan damar ağının gelişmesine vaskülojeniz denir. Bu süreçte, anjiyoplastlar belirli bölgelere göç eder, farklılaşır ve bir araya gelerek endotelial kordonları oluşturur. Endotelial öncü hücrelerin en erken belirteçleri CD34, CD31 ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2)'dir.

Başlangıçta, vaskülojenizin embriyonik gelişim sürecine özgü bir mekanizma olduğu düşünülürken 1999'da anjiyoplastların doğum sonrasında da damar gelişimine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır (14,15). Anjiyoplastların VEGF, granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve çeşitli sitokinler aracılığıyla vaskülojenizi başlattığı düşünülmektedir.

2.4.2. Anjiyogeniz

Vaskülojeniz ile oluşan ilkel damar ağının tomurcuklanarak büyüyüp olgunlaşması ile kapiller yapılar meydana gelir, buna da anjiyogeniz veya yeniden damarlanma denilmektedir.

Hücrelerin yetersiz oksijenizasyonu sonucunda transkripsiyonel bir faktör olan HIF-1 (Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1) yapımı artar. HIF-1 aracılığıyla NO sentezi artar. Böylece doku iskemisine verilen ilk yanıt, NO sentezinin artmasına bağlı olarak gelişen vazodilatasyon olur. Ayrıca, HIF-1'in artırdığı VEGF'ye cevap olarak damarsal geçirgenlik fazlalaşır. Artan damarsal geçirgenlik sonucunda plazma proteinleri damar dışına çıkar ve göç etmekte olan endotel hücrelerine geçici destek sağlar.

Hücre dışı matriksin yıkımında matriks metalloproteinazlar (MMP) ve diğer proteazlar önemli rol oynar. MMP, hücre dışı matriksi yıkarak göç etmekte olan endotel hücrelerine alan sağlar. Buna ek olarak, MMP fibroblast büyüme faktörü, VEGF ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) gibi büyüme faktörlerinin de serbestleşmesine katkıda bulunur. Hücre dışı matriksin yıkımı sonrasında çoğalan endotel hücreleri fiziksel bariyerlerin de ortadan kalkmasıyla uzak bölgelere göç eder. Bu süreçte VEGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra anjiyopoetin 1 (Ang 1) ve anjiyopoetin 2 (Ang2) gibi sitokinler de rol oynar. Ang 1 endotel hücreleri için kemotaktik olup endotelial ve peri-endotelial hücreler arasında etkileşimi sağlarken, Ang 2 de anjiyogenezi uyarır. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) de perisitlerin ve düz kas hücrelerinin oluşmakta olan damar ağına toplanmasına yardım eder. Hücre dışı matrikse göç eden endotel hücreleri kordonlar şeklinde dizilirler ve lümen kazanırlar.

Anjiyogenezin temel tetikleyicisi hipoksi ile hipoperfüzyona bağlı iskemidir. Hipoksi ve iskemi sonucunda ortaya çıkan büyüme faktörleri ile sitokinler yeni kapiller damarların oluşmasında aktif rol oynarlar. Sonuçta, koroner arterlerde ciddi darlık geliştiğinde artan oksijen ihtiyacı anjiyogenezi tetiklemekte ve koroner kollaterallerin oluşmasını sağlamaktadır (16).

2.4.3. Arteriyogenez

Anjiyogenez ile oluşan ilkel damarların veya önceden var olan kollaterallerin vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına bürünmesine arteriyogenez adı verilir.

Arteriyogenez damardaki mekanik kayma kuvvetinin artışı ile uyarılır. Şöyle ki; koroner arterde akımı kısıtlayan darlık geliştiğinde lezyondan sonraki bölümde

basınç düşer, bu da kan akımının önceden var olan kollateral damarlara yönelmesine neden olur. Bunun sonucunda mekanik kayma kuvveti artar ve endotel hücreleri aktifleşir. Endotel hücrelerinin aktifleşmesi ile adezyon molekülleri artar, bunlar da monositlerin bölgeye toplanmasını sağlar. Monositlerden salınan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri arteriyogenez için kritik öneme sahiptir (4). Bu süreçteki en önemli büyüme faktörü "genel mitojen" olarak da bilinen bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF). Sonuçta monositlerden salınan büyüme faktörleri hücrel çoğalmaya neden olur ve çoğalan düz kas ve endotel hücreleri dikey tabakalar halinde organize olurlar. Bu dönemde koroner kollaterallerin lümen çapı on kat kadar artar, olgunlaşan kollateral damarların lümen içi çapı 1 mm'ye yaklaşp neredeyse koroner arterlerle aynı boyutlara ulaşırlar.

2.5. Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

Koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörler halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte sorumlu tutulan etmenlerden bazıları şunlardır:

Kalıtsal Özellikler: Koroner kollateral damar sayısı ve yoğunluğu bireyler arasında farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, aterosklerotik kalp hastalığı olan ya da olmayan kişilerde 203 adet genin koroner akım indeksi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

Koroner Arterdeki Darlığın Ciddiyeti ve Süresi: Koroner arterdeki darlığın ciddiyeti arttıkça kollateral dolaşım daha iyi gelişmektedir. Örneğin; Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arterdeki darlığı %80'den az olan vakalarda kollaterallerin gelişmediği bulunmuştur (17). İskeminin süresi de kollateral gelişiminde önemlidir. Şöyle ki, uzun süredir angina pektorisi olan vakalarda aniden tıkaçıcı lezyon gelişen hastalara oranla kollateral gelişiminin daha iyi olduğu bilinmektedir. Ek olarak, tıkaçıcı lezyon koroner arterin ne kadar proksimalinde ise kollateral gelişimi de o kadar iyi olmaktadır (2).

Büyüme Faktörleri, Sitokinler ve Serbest Radikaller: Hipoksiye yanıt olarak ilk salınan serbest radikal nitrik oksittir. NO vazodilatasyonu sağladığı gibi VEGF ve bFGF gibi endotelin çoğalmasını uyaran büyüme faktörlerinin etkilerine de aracılık etmektedir. NO sentezi engellendiğinde kollateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (18).

İlaç kullanımı: Nitrat ve beta adrenerjik agonistlerin mevcut koroner kollateralleri genişlettiği; alfa agonistler, kalsiyum kanal blokerleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ise koroner kollaterallere belirgin etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19,20). Statin kullanımının, diyabetik olgularda dahi kollateral oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (21). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE-İ) de koroner kollateral gelişimini tetiklediği öne sürülmektedir (22).

Egzersiz: Egzersizin kollateral gelişimini olumlu etkileyebileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (23,24).

Diğer Faktörler: Diabetes mellitus (DM), sistemik hipertansiyon (HT), kadın cinsiyet, yüksek kalp hızı ve hiperkolesteroleminin koroner kollateral gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir (25-27).

2.6. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi

Koroner kollateral damarlar kararlı angina pectoris vakalarında sol ventrikülün sistolik fonksiyonunun korunmasına yardımcı olurken, AMİ riskini

azaltmakta ve hastanın yaşam süresini uzatmaktadır (28,29). Bununla birlikte, AMİ vakalarında sol ventrikülün fonksiyonlarını korumada, infarkt alanını sınırlamada, intraaortik balon pompası ihtiyacını azaltmada, miyokardiyal boyanma derecesinin daha iyi olmasında, kardiyojenik şok sıklığını ve ölümü azaltmada olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir.

2.7. Koroner Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi

Koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem koroner anjiyografidir (KAG). Koroner anjiyografi ile kollaterallerin görsel ya da nicel olarak tanımlanması mümkündür.

Kollateral dolaşımın KAG ile değerlendirilmesinde en sık Cohen-Rentrop sınıflaması kullanılmaktadır. 1985 yılında, Rentrop ve arkadaşları anjiyografide sol ön inen arter ve sağ koroner arterlerinde %75 ve üzeri darlık bulunan hastalarda balon anjiyoplasti ile kısa süreli tam tıkanıklık oluşmasını sağlamış ve akabinde kollateral akımı sınıflandırmışlardır. Bu yöntemde, kollateral alan damarın doluş miktarına göre sınıflandırma yapılmıştır. Cohen-Rentrop yöntemine göre koroner kollaterallerin sınıflandırması şu şekildedir:

1. Derece: Koroner anjiyografi ile görüntülenebilen kollateral damar yoktur.
2. Derece: Kollateral akım, koroner arterin epikardiyal segmentlerine ulaşmaz, sadece yan dallarında görülür.
3. Derece: Kollateralle, koroner arterin epikardiyal segmentlerinde kısmi dolum görülür, ancak tamamında doluş izlenmez.
4. Derece: Kollateralle, damarın epikardiyal segmentlerinin tamamında dolum izlenir.

Rentrop sınıflamasının en önemli kısıtlaması sadece görünebilir kollaterallerin değerlendirilebilmesidir. 100 µmol'den daha küçük arteriyoller çıplak gözle görülemez. Bu kısıtlılığın dolaylı kollateral damarların görüntülenmesi için yeni teknikler geliştirilmektedir. Bunlardan birisi de anjiyografi sırasında basınç ölçümü yapılarak nesnel ve nicel olarak kollateral damarların değerlendirilmesidir. Bu yöntemde, koroner arterdeki önemli darlık veya tam tıkanıklık sonrası bölümde perfüzyon basıncının kollateral damarlar vasıtasıyla sağlandığı teorik varsayımı kullanılmaktadır. Günümüz koşullarında, kollateral damarların değerlendirilmesinde kullanılan referans yöntem ciddi darlık veya tam tıkanıklık durumunda koroner artere yapılan balon anjiyoplasti sırasında bakılan fraksiyonel kollateral akım indeksidir (KAİ). Bu yöntemde, eş zamanlı ölçülen ortalama aorta basıncı (PAO), ortalama distal koroner tıkanıcı basınç (P tıkanıcı) ve santral venöz basınç (SVB) değerlerinin formüle uygulanması ile KAİ hesaplanmaktadır:

$(P \text{ tıkanıcı} - SVB) / (PAO - SVB) \geq 0.24$ ise koroner kollateral akımın yeterli olduğu söylenmektedir.

KAİ ölçümlerinin daha nesnel ve nicel değerlendirme sağladığı ve anjiyografide görsel olarak tanımlanan kollaterallerle zayıf korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Ancak, KAG sırasında basınç ölçer teknolojisi hakkında tecrübeli girişimsel kardiyoloğa ihtiyaç duyulması ve gerekli ekipmanların maliyetinin yüksek olması nedeni ile klinik pratikte kullanımları sınırlı kalmaktadır (29).

Koroner kollaterallerin değerlendirilmesinde miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi gibi girişimsel olmayan yöntemler de kullanılmaktadır. Ancak, maliyetlerinin fazla olması ve yorumlanmasında deneyimli uzmanlara gereksinim duyulmasından dolayı klinik pratikte rutin olarak uygulanamamaktadırlar.

2.8. Tiroid Bezi ve Hormonları

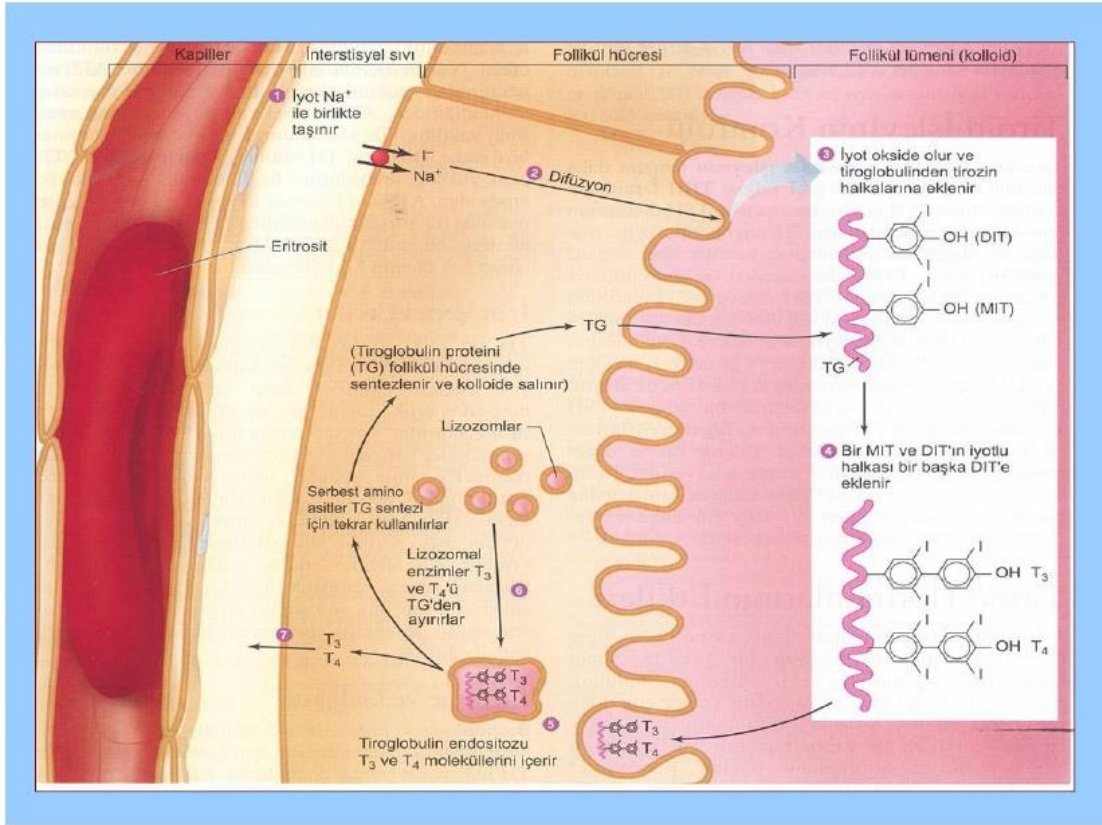
Tiroid bezi ilk defa Gallen tarafından tanımlanmış olup trakeanın ön yüzünde yer alan, istmus ile birbirine bağlı iki lobdan oluşan vücudun en büyük endokrin organıdır. Normalde 12-20 gram ağırlığındadır. Histolojik olarak değişik büyüklükteki folliküllerden oluşur. Bu folliküller tiroid hormonlarının öncüsü olan tiroglobulinden oluşan kolloid sıvı ile çevrilidir. Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarının sentezini sağlar. Tiroid hormonları hem normal büyüme gelişmenin sağlanması, hem de metabolik dengenin devamı için çok önemli hormonlardır.

2.8.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid bezinde tiroid hormonlarının üretilmesindeki temel düzenleyiciler hipotalamus ile hipofiz bezleridir. Hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH) salınması ile ön hipofiz uyarılır ve tiroid stimulan hormon (TSH) salınımı gerçekleşir.

TSH'nın uyarısı ile dolaşımdaki iyot tiroid bezine alınır ve tiroid hormonlarının sentezindeki ilk basamak gerçekleşir. Hücre içine alınan iyot, peroksidaz enzimi ile okside olur ve follikül hücresindeki tiroglobuline bağlanır. Bu şekilde tiroglobulinin tirozil grupları iyodinize olur. İyodotirozin kalıntıları eter bağları ile birleşerek monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) moleküllerini oluşturur. Oluşan iyodotirozinler hormonal olarak aktif değildir. İyodotirozinler tiroid peroksidaz ile oksidatif olarak birleşir ve T3, T4 salınımı meydana gelir. Sentezlenen tiroid hormonları folliküller içerisinde depo edilir ve bu depolar vücudun 2-3 aylık ihtiyacının karşılanması için yeterlidir.

Yetişkin bir bireyde günlük tiroksin yapımı triiyodotironin yapımının yaklaşık üç katıdır. Dolaşımdaki ve periferik dokulardaki T3'ün %80'i T4'ün "iyodotironin-5-deiyonidaz" enzimi ile yıkımından elde edilir. Dönüşüm en fazla karaciğerde olmak üzere tüm periferik dokularda gerçekleşir.



Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı.

Tiroid hormonlarının sentezini düzenleyen mekanizmalar geri bildirim (feed back) mekanizmalarıdır. T3 ve T4'ün kan seviyelerindeki artış TSH salınımını baskılar, ancak tamamen engellemez. Yine, kandaki iyotun azalması ile tiroid hormonlarının sentezi azalır, bu da TSH salınımının artmasına yol açar.

2.8.2. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etki Mekanizması

Tiroid hormonları, kanda %99 oranında plazma proteinlerine bağlı bulunur. En fazla tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) olmak üzere transtiretine (tiroksin bağlayıcı prealbümin) ve bu taşıyıcılar doygun hale geldiğinde albümine bağlanırlar. T4, plazma proteinlerine T3'e göre daha yüksek ilgi ile bağlanır. Bu nedenle dokudan serbestleşmesi de daha yavaş olur. T3'ün yarı ömrü yaklaşık bir gün iken T4'ün yarılanma ömrü 6-8 gün kadardır.

Tiroid hormonları tüm steroid yapıları hormonlar gibi hücre çekirdeğinde bulunan reseptörlerine bağlanırlar. Reseptöre bağlandıktan sonra transkripsiyonu ve sonuçta protein sentezini uyarırlar. T4 reseptörlere T3'e göre daha az ilgi ile bağlanır. Ancak, T4'ün gen transkripsiyonuna etkisi yoktur. Bu nedenle, T4'ün bir ön hormon olduğu ve tiroid hormonlarının asıl etkilerinin T3 üzerinden gerçekleştiği kabul edilmektedir (30).

2.9. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sisteme etkisi temel olarak T3 aracılığı ile gerçekleşmektedir. T3, sistolik kasılma gücünü ve diastolik gevşemeyi artırır. Ayrıca, vasküler direnci azaltır ve koroner arteriyogenezi artırır. Bu etkilerini tiroid hormon reseptörleri α ve β (TR α ve TR β) üzerinden gösterir. TR α kardiyak miyositlerdeki baskın reseptör tipidir. Reseptör, T3 ile bağlandıktan sonra FI3-K fosforilasyonu, protein kinaz B aktivasyonu olur. Bu sinyal yolaklarının aktivasyonu da fizyolojik kardiyak hipertrofi gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Miyozin ağır zincir α transkripsiyonunu artırırken miyozin ağır zincir β transkripsiyonunu azaltır.

Aynı zamanda, T3 sarkoplazmik retikulum proteinlerinde, kalsiyum bağımlı ATP'azda ve fosfolamban düzeylerinde artışa neden olur. Kalsiyumun hücre içine

salınması ve sarkoplazmik retikuluma geri alınması sistolik kasılma fonksiyonu ve diyastolik gevşeme için kritik belirleyicilerdir. Fosfolamban, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompasını (SERCa+) inhibe eder. Hipotiroidide kalsiyum pompasının aktivitesi belirgin olarak azalır ve kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri alınamamasına bağlı olarak diyastolik gevşeme bozukluğu görülür.

Yaklaşık yirmi yıldır T3'ün vasküler düz kas hücresi üzerinde direk gevşetici etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkisini sağlayan mekanizmalar şunlardır:

1. Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör yapımını ve anjiyotensin 2'ye bağlı kasılma cevabını azaltması,
2. Endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) sinyal yolunu FI3-K üzerinden uyararak NO sentezini artırmasıdır.

Tiroid hormonlarının vasküler sistemdeki bir diğer etkisi de anjiyogenezi tetikleme ve koroner arteriyoller de dahil olmak üzere küçük arteriyollerin miktarını artırmasıdır (31).

Tiroid hormonlarının anjiyogenezi integrin $\alpha\beta3$ üzerindeki hücre yüzey reseptörü aracılığı ile bazı büyüme faktörlerini düzenleyerek uyardığı bilinmektedir. Hatta, integrin $\alpha\beta3$ 'ün tiroid hormonları için reseptör görevi üstlendiği ve bu nedenle tiroid hormon reseptörlerinden bağımsız olarak anjiyogenetik etkilerinin ortaya çıktığı da düşünülmektedir. T4'ün de anjiyogenetik etkilerinin olduğu, ancak T3 kadar güçlü olmadığı bilinmektedir (32).

2.10. Tiroid Hormonları ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı

Hipotiroidinin aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipotirodizmde tetiklenen ASKH'den sorumlu tutulan mekanizmalar şöyle özetlenebilir:

1. Serum lipid düzeylerindeki artış [Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, apolipoprotein B ve toplam kolesterol seviyelerindeki artış],
2. Sistolik ve/veya diyastolik kan basınçlarının artışı,
3. Homosistein, C-reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyelerindeki artış (32).

Buna karşılık, hipertiroidi ile ASKH arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Ancak, hipertiroidinin atriyal fibrilasyon sıklığını artırdığı ve kalp yetersizliğine neden olduğu bilinmektedir (5).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na 2005 ile 2014 yılları arasında başvuran ve koroner anjiyografi endikasyonu konulup KAG'de bir veya daha fazla ana koroner arterinde \geq %90 darlık tespit edilen 643 hasta kollateral gelişimine göre tarandı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardır:

1. KAG'de koroner arterlerinde %90'dan daha az darlık tespit edilen hastalar,
2. Dosya taramasında, serum TSH değeri anjiyografi öncesi bulunamayan olgular,
3. Amiodaron kullanan vakalardır.

Çalışmamız için 643 hastanın dosyası tarandı. 82 hastanın girişim öncesi serum TSH değerleri bulunamadığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplam 561 olgu ile tamamlandı.

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Olguların tıbbi öyküleri, medikal tedavileri, laboratuvar verileri, ASKH için geleneksel risk faktörleri olan sigara, diyabet, hipertansiyon, aile hikayesi, hiperlipidemi varlığı ile serum TSH, serbest T3, serbest T4 değerleri hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları taranarak elde edildi.

Sigara kullanımı hastanın halen içiyor olması veya altı aydan daha kısa süre önce bırakması şeklinde belirlendi. HT varlığı sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni teşhis konulan ve/veya antidiyabetik ilaç kullanan olgular diyabetik kabul edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Olguların KAG'den önce bakılan laboratuvar tetkikleri taranarak serum kreatinin, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, LDL kolesterol, açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikohemoglobin (HbA1c) düzeyleri ile kullandıkları kardiyovasküler ilaçlar kayıt edildi. Ek olarak, Beckman-Coulter DXI 800 cihazı kullanılarak immünoassay yöntemiyle belirlenen serum TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri not edildi. Laboratuvarımızda normal kabul edilen değerler TSH için 0.34-5.60 μ IU/ml, serbest T3 için 3.8-6.0 pmol/L, serbest T4 için 7-16 pmol/L idi.

3.1.3 Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na ait laboratuvarında Siemens marka anjiyografi cihazı (Artis Zee Floor, Munchen, Germany) kullanılarak yapıldı. Anjiyografik veriler tecrübeli bir girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterdeki darlıklar Amerikan Kalp Derneği'nin sınıflamasına uygun olarak incelendi ve darlık yüzdesi belirlendi. En az bir ana koroner arterinde \geq %90 darlık olan vakaların kollateral dolaşımı Cohen-Rentrop sınıflamasına göre değerlendirildi. Olgular sınıflamaya göre 0, 1, 2, 3 olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ardından, Rentrop sınıf 0 ve 1 olanlar kötü kollateral grubuna, Rentrop sınıf 2 ve 3 olanlar ise iyi kollateral grubuna dahil edildi. Daha sonra, tiroid hormonlarının ve farklı tiroid kliniklerinin koroner kollateral gelişimine etkisi incelendi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri için SPSS 20.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayısal ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra sayısal değişkenler normal dağılıma uygunsa aritmetik ortalama \pm standart sapma (SS) ile normal dağılıma uygun değilse ortanca (minimum/maksimum) ile belirtildi. Normal dağılıma uyan sürekli veriler için Student's T testi, normal dağılıma uymayan sürekli veriler içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması beklenen değere göre ki-kare veya Fisher Exact testi ile yapıldı.

Değişik parametrelerin koroner kollateral gelişimine etkisini incelemek için öncelikle tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Bu analizin sonuçlarına göre çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı ve kollateral gelişimine katkıda bulunan değişkenlerin %95 güven aralığında olasılık oranları hesaplandı. $p < 0.05$ seviyesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 425'i erkek, 136'sı kadın olmak üzere toplam 561 hasta dahil edildi. Olgular kollateral gelişimlerine göre iyi kollateral ve kötü kollateral olmak üzere iki gruba ayrıldı. İyi kollateral grubunda 341, kötü kollateral grubunda 220 vaka mevcuttu. İyi kollateral grubunun yaş ortalaması 63.7 ± 10.7 yıl iken kötü kollateral grubunun yaş ortalaması 63.2 ± 10.9 yıl ($p=0.59$) idi. Hastaların demografik özellikleri ile laboratuvar verileri karşılaştırıldığında serum trigliserit düzeyi haricinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum trigliserit düzeyi iyi kollateral grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (153.0 ± 78.6 mg/dl'ye karşılık 176.9 ± 74.3 mg/dl, $p=0.03$). Koroner by-pass ve miyokart infarktüsü öyküsü gruplar arasında farklılık göstermedi. Sol ön inen arter (%41.4'e karşılık %25.8, $p<0.01$) ve sirkumfleks (%24.5'e karşılık %15.8, $p=0.02$) arterlerindeki ciddi darlıklar kötü kollateral grubunda anlamlı derecede daha fazla bulundu. Buna karşılık, sağ koroner arterde ciddi darlık bulunması iyi kollateral grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (%72.4'e karşılık %52.2, $p<0.01$). İki grupta kullanılan kardiyovasküler ilaçların oranları benzerdi. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ile laboratuvar değerleri tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. İyi ve kötü kollateral gruplarının demografik özellikleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Karakteristik özellikler	İyi kollateral (n= 341)	Kötü kollateral (n= 220)	<i>p değeri</i>
Yaş, yıl	63.7 ± 10.7	63.2 ± 10.9	0.59
Cinsiyet, n (%)	260 (76.2)	165 (75.0)	0.76
VKİ, kg/m ²	28.8 ± 11.4	28.2 ± 6.4	0.49
Hipertansiyon, n (%)	250 (73.3)	156 (70.1)	0.56
Sigara kullanımı, n (%)	136 (39.9)	83 (37.7)	0.66
Diabetes mellitus, n (%)	131 (38.4)	84 (38.2)	0.88
Geçirilmiş miyokart infarktüsü, n (%)	164 (48.1)	112 (50.1)	0.55
Geçirilmiş koroner by-pass, n (%)	57 (16.7)	46 (20.1)	0.22
Kreatinin, mg/dL	1.16 ± 0.96	1.13 ± 0.87	0.72
Toplam kolesterol, mg/dL	177.2 ± 47.9	179.7 ± 53.0	0.56
LDL kolesterol, mg/dL	107.7 ± 40.7	106.4 ± 37.8	0.70
HDL kolesterol, mg/dL	41.1 ± 27.7	40.9 ± 21.7	0.93
Trigliserit, mg/dL	153.0 ± 78.6	176.9 ± 74.3	0.03
Açlık kan şekeri, mg/dL	125.5 ± 66.4	130.7 ± 89.1	0.43
HbA1c, %	7.5 ± 2.0	7.3 ± 1.6	0.42
Ciddi darlık lokalizasyonu			
SÖİ arter, n (%)	88 (25.8)	91 (41.4)	<0.01
Sirkumfleks arter, n (%)	54 (15.8)	54 (24.5)	0.02
Sağ koroner arter, n (%)	247 (72.4)	115 (52.2)	<0.01
Kardiyovasküler ilaç kullanımı			
Statin, n (%)	244 (71.6)	150 (68.2)	0.39
ASA, n (%)	340 (99.7)	219 (99.5)	0.99
Beta bloker, n (%)	235 (68.9)	146 (66.4)	0.65
ADE-İ / ARB, n (%)	237 (69.5)	170 (77.3)	0.16
Nitrat, n (%)	174 (51.0)	105 (47.7)	0.64
KKB, n (%)	22 (6.5)	15 (6.8)	0.52

(VKİ: vücut kitle indeksi, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HbA1c: glikohemoglobin, SÖİ: sol ön inen arter, ASA: asetil salisilik asit, ADE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: kalsiyum kanal blokleri)

İyi ve kötü kollateral grupları arasında serum serbest T3, serbest T4 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, serum TSH düzeyi iyi kollateral grubunda kötü kollateral grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (1.99 μ IU/ml'ye karşılık 2.30 μ IU/ml, $p=0.02$). Tiroid hormon düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişki tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Tiroid hormonlarının düzeyleri ile koroner kollateral ilişkisi

Tiroid hormonları	İyi kollateral (n= 341)	Kötü kollateral (n= 220)	<i>p değeri</i>
T3, pmol/L	4.3 \pm 1.0	4.4 \pm 1.1	0.57
T4, pmol/L	15.7 \pm 4.2	15.5 \pm 3.7	0.74
TSH, μ IU/ml	1.99 (0.02-14.10)	2.30 (0.04-17.60)	0.02

(T3: triiyodotironin, T4: tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon)

Daha sonra olgular tiroid hormon düzeylerine göre ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi olmak üzere üç kliniğe ayrıldı. Bu üç farklı kliniğin kollateral gelişimine etkisi incelendiğinde ötiroid hastaların her iki grupta benzer oranda olduğu saptandı. Buna karşılık, iyi kollateral grubunda subklinik hipotiroidisi olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu (%21.1'e karşılık %8.2 $p<0.001$). Farklı tiroid kliniklerinin koroner kollateral gelişimine etkisi tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Kollateral gruplarında tiroid hormon düzeylerine göre belirlenen klinik durumlarının karşılaştırılması

Özellikler	İyi kollateral (n= 341)	Kötü kollateral (n= 220)	<i>p değeri</i>
Ötiroidi, n (%)	250 (73.3)	180 (81.8)	< 0.001
Subklinik hipotiroidi, n (%)	72 (21.1)	18 (8.2)	
Subklinik hipertiroidi, n (%)	19 (5.6)	22 (10.0)	

Koroner kollateral gelişiminde etkili olabileceğini düşündüğümüz faktörlerden yaş, kadın cinsiyet, VKİ, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, AMİ öyküsü, serum TSH, kreatinin, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri, ciddi koroner darlık lokalizasyonları ile farklı tiroid klinikleri tek değişkenli regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonucunda serum trigliserit düzeyi ($p=0.09$), sağ koroner arterde ciddi darlık bulunması ($p=0.03$) ile subklinik hipertiroidinin ($p<0.01$) iyi kollateral gelişiminde öngördürücü olduğu saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Koroner kollateral gelişimini etkileyebilecek değişkenlerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişken	Tekli değişken		
	Olasılık oranı	%95 Güven aralığı	<i>p</i> değeri
Yaş	1.02	(0.99-1.04)	0.15
Kadın cinsiyet	1.11	(0.65-1.91)	0.70
Vücut kitle indeksi	0.99	(0.94-1.05)	0.84
Hipertansiyon	1.01	(0.68-1.77)	0.69
Diyabet	0.79	(0.38-1.64)	0.53
Sigara kullanımı	1.01	(0.65-1.56)	0.98
Mİ öyküsü	1.17	(0.79-1.72)	0.44
Kreatinin	1.00	(1.00-1.00)	0.74
Toplam kolesterol	1.01	(0.99-1.01)	0.81
HDL kolesterol	0.99	(0.99-1.01)	0.79
LDL kolesterol	0.99	(0.98-1.01)	0.84
Trigliserit	0.97	(0.96-1.00)	0.09
Sol ön inen arter	0.66	(0.39-1.14)	0.14
Sirkumfleks arter	0.67	(0.38-1.16)	0.15
Sağ koroner arter	1.85	(1.06-3.22)	0.03
TSH	0.98	(0.94-1.03)	0.39
Ötiroidi	1.27	(0.65-2.49)	0.49
Subklinik hipertiroidi	3.54	(1.51-8.32)	<0.01
Subklinik hipotiroidi	1.13	(0.62-2.03)	0.69

(Mİ: miyokart infarktüsü, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: tiroid stimulan hormon)

Çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece sağ koroner arterdeki ciddi darlık ile subklinik hipertiroidinin iyi kollateral gelişimi için bağımsız öngördürücüler olduğu (SağKA için OO: 1.87, %95 GA 1.15-3.03, $p=0.01$, subklinik hipertiroidi için OO: 2.35, %95 GA 1.05-5.29, $p=0.04$) bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İyi koroner kollateral gelişimini etkileyebilecek değişkenlerin çok değişkenli regresyon analizi ile belirlenmesi

Değişken	Çoklu değişken		
	Olasılık oranı	%95 Güven aralığı	<i>p değeri</i>
Yaş	1.01	(0.98-1.02)	0.91
Kadın cinsiyet	1.12	(0.74-1.71)	0.58
Trigliserit	0.98	(0.97-1.02)	0.16
Sol ön inen arter	0.80	(0.50-1.27)	0.34
Sirkumfleks arter	0.81	(0.50-1.32)	0.41
Sağ koroner arter	1.87	(1.15-3.03)	0.01
Sublinik hipertiroidi	2.35	(1.05-5.29)	0.04

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin yayınladığı istatistiğe göre A.B.D'de her 6 ölümden biri aterosklerotik kalp hastalığı sonucu gelişmektedir (10). Buna karşılık, iyi gelişmiş koroner kollateral varlığının miyokart infarktüsüne karşı koruyucu etkisinin olduğu, miyokart infarktüsünde ise infarkt alanını sınırladığı, kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok gelişimini azalttığı, sonuçta hastaların yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Kollateral dolaşımın olumlu etkileri nedeniyle gelişimlerini etkileyen faktörlerin bilinmesi önem kazanmış ve son yıllarda bu konuyla ilgili bir çok araştırma yapılmıştır.

Koroner kollaterallerin oluşumunda anjiyogenez ile arteriyogenez rol oynamaktadır. Anjiyogenezin temel tetikleyicisi hipoksi ve hipoperfüzyona bağlı iskemidir. Arteriyogenezden ise artmış mekanik kayma kuvveti sorumludur. Koroner arterlerde akımı kısıtlayıcı darlık olması hem hipoksiye neden olarak, hem de mekanik kayma kuvvetini artırarak kollateral gelişimini tetiklemektedir. Koroner kollateral gelişimi için en önemli uyarının iskemi olduğu düşünülse de sadece iskeminin sorumlu tutulamayacağı, kollateral gelişimine etkili birçok etmen bulunduğu bilinmektedir. Bireyin kalıtsal özellikleri, koroner arterdeki darlığın ciddiyeti, süresi ve lokalizasyonu, kullanılan ilaçlar, DM, HT, hiperlipidemi gibi birçok faktörün koroner kollateral dolaşımı etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur.

Bilimsel kaynakları taradığımızda koroner kollateral dolaşım ile serum TSH seviyesinin ve farklı tiroid kliniklerinin ilişkisini inceleyen bir çalışmanın olmadığını gördük. Koroner kollateral gelişiminde tiroid hormonlarının ve kliniklerinin gözden kaçabilecek ancak etkili bir faktör olabileceğini düşünerek çalışmamızı planladık.

Çalışmamızda, iyi kollateral grubunda serum TSH değerini kötü kollateral grubundan daha düşük saptadık ($p=0.02$). Ancak tek değişkenli regresyon analizinde bu anlamlılık kayboldu. Daha sonra, serum TSH düzeylerine göre olguları üç farklı tiroid kliniğine ayırdığımızda subklinik hipertiroidinin tek ve çok değişkenli lojistik

regresyon analizleri sonucunda iyi kollateral gelişimi için bağımsız öngördürücü olduğunu tespit ettik ($p=0.04$).

Subklinik hipertirodi, serum TSH düzeyi düşük iken serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinin normal olması durumudur. Dış kaynaklı nedenlere bağlı olabileceği gibi (tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid kullanımı), iç kaynaklı nedenlere de (toksik multinodüler guatr, Grave's hastalığı) bağlı olabilir. Toplumda görülme sıklığı yaşa, cinsiyete ve iyot alımına bağlı değişebilmekle beraber İngiltere'de yapılan Whickam çalışmasında, sağlıklı popülasyonda %2-3 oranında bulunmuştur (33).

Subklinik hipertiroidin vasküler sisteme etkisini inceleyen çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Yapılan iki çalışmada karotis arterdeki intima-media kalınlığı serum TSH düzeyi düşük olan vakalarda TSH düzeyleri normal veya yüksek olan hastalara oranla anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (34). Birbirine benzeyen bu iki çalışma haricinde subklinik hipertiroidin vasküler fizyolojiye veya endotele etkisini irdeleyen araştırma literatürde bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, hipertiroidin vasküler sisteme özellikle de endotele etkisini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır. Napoli ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada hipertiroidi ve kontrol gruplarının ön kolundaki kan akım hızı ölçülmüştür (35). Hipertiroidi vakalarında ön koldaki akım hızının ötiroid olgulara göre yaklaşık üç kat arttığı, kontrol grubu ile kıyaslandığında kan akım hızının asetilkolin verilmesinden sonra anlamlı derecede daha da arttığı, NO sentezini azaltan L-Arginin verilmesini takiben kan akım hızının belirgin derecede azaldığı bulunmuştur. Buna karşılık, endotele bağımlı olmayan vazodilatasyonu test etmek için sodyum nitroprusid kullanıldığında hipertiroidi grubunda kontrol grubuna benzer bir yanıt alınmıştır. Ek olarak, 6 ay metimazol tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra vasküler reaksiyonun normale döndüğünü de saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda hipertiroidin insanlarda endotel bağımlı vazodilatasyonu artırdığı, bu etkisini de endotelden NO yapımını artırarak sağladığı ileri sürülmüştür. Daha sonra, hipertiroidi olgularında endotel bağımlı arteriyel vazodilatasyonu tiroidektomi öncesi ve sonrası değerlendirilen çalışma yayınlanmıştır (36). Hipertiroidi olgularında akıma bağımlı vazodilatasyon ve kan akım hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuş, hastalarda ötiroidi ve hipotiroidi geliştiğinde ise her

iki veride de anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Ek olarak, bu çalışmada endotel bağımlı vazodilatasyon ve kan akım hızındaki mutlak değişikliklerin serum TSH değerlerindeki değişim ile belirgin derecede negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu araştırmalardan elde edilen verilerle hipertiroidinin ana hedefinin endotel olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Farelerde yapılan başka bir çalışmada ise hipertiroidide sadece endotel bağımlı vazodilatasyonun etkilenmediği gösterilmiştir (37). Hipertiroidi ve hipotiroidi oluşturulan farelerin aortalarında NO yapımı nitrik oksit sentaz aktivitesi ile değerlendirilirken NO'ya yanıt kapasitesi cGMP konsantrasyonu ölçülerek belirlenmiştir. İki grup karşılaştırıldığında hipertiroidi grubunda NOS aktivitesi artarken, cGMP yapımının azaldığı saptanmıştır. NOS aktivitesi vasküler endotelin, NO'ya verilen yanıt ise vasküler düz kas hücresinin birincil özellikleridir. Sonuçta, daha önceki araştırmalardan farklı olarak hipertiroidinin sadece vasküler endoteli etkilemediği bulunmuştur.

Koroner kollateral damarların gelişiminde rol oynayan anjiyogenez ve arteriyogenez için endotel fonksiyonlarının normal olması gerekmektedir. Özellikle anjiyogenezde endotelden salınan NO, VEGF ve matriks metalloproteinaz gibi belirteçler ve büyüme faktörleri önemli rol almaktadır (38). NO'nun anjiyogenez sırasındaki ana görevi vazodilatasyon yapması, plazma proteinlerinden VEGF sızmasını artırması ve endotel hücre yaşamını uzatmasıdır (39). Sonuçta, anjiyogenezin en önemli uyarıcısı NO'dur. Yapılan bir çalışmada NO sentezi inhibe edildiğinde kollateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (18). Asimetrik dimetilarginin, endojen NOS inhibitörü olup NO sentezini azaltmaktadır. Bunun sonucunda, damar esnekliğini ve kan akımını sınırlayarak koroner kollateral gelişimini engellediği de bulunmuştur (40). Anjiyogenezin diğer önemli uyarıcısı olan VEGF'nin etkisinin ortaya çıkabilmesi için de NO'ya ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. VEGF hipoksiye ikincil aktifleşip çoğalarak NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırmakta, monosit kemotaksisini düzenlemekte, proteaz ve adezyon moleküllerinin üretimini sağlamaktadır (41). Her ne kadar hipertiroidinin NO artışına bağlı olarak endotelde vazodilatasyon yaptığı gösterilmiş olsa da subklinik hipertiroidinin benzer bir etkisinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Aterosklerotik kalp hastalarında serum TSH düzeyleri ve farklı tiroid klinikleri ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmamız bu konudaki ilk araştırmadır. Çalışmamızda, subklinik hipertiroidinin iyi kollateral gelişimini etkileyen bağımsız faktörlerden biri olduğunu bulduk. Subklinik hipertiroidinin proanjyogenik etkisinin endotelden NO salınımını artırarak yapabileceğini düşünmekteyiz. Eğer olgularımızda NO salınımıyla ilgili ek bir test yapmış olsaydık (akıma bağlı vasodilatasyon, kandaki NOS aktivitesinin ölçümü vb.) hipotezimizi destekleyecek verilere sahip olabilirdik. Ancak, varsayımımızı destekleyecek yeterli bilgi ne literatürde ne de çalışmamızın sonuçlarında yer almamaktadır. Bilimsel kaynaklarda sadece klinik hipertiroidinin NO yapımını artırdığına dair yayınlar mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı, subklinik hipertiroidi ve diğer tiroid fonksiyon bozukluklarının dahil edildiği, NO gibi endotelden salınan ve anjiyogenezi tetikleyen belirteçlerin de birlikte incelendiği çalışmaların farklı tiroid kliniklerinin kollateral gelişimine etkisi konusunda daha doğru sonuçlar verebileceğini inanmaktayız.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri kollaterallerin değerlendirilmesinde anjiyografik Cohen-Rentrop sınıflamasını kullanmamız olabilir. Çünkü, KAG ile 100 µm'nin altındaki kollateraller görüntülenememektedir. Bu da, kollateral damarları olduğundan daha az saptayıp yanlış yorumlamamıza ve sonuçları farkında olmadan etkilememize sebebiyet vermiş olabilir.

Çalışmamızın bir diğer önemli sınırlılığı toplam olgu sayısının göreceli olarak fazla olmasıyla birlikte özellikle subklinik hipertiroidi alt grubundaki olgu sayısının (n= 41) az olmasıdır. Ayrıca, çalışmamız geriye dönük (retrospektif) yapılmıştır. Geriye dönük oluşu nedeni ile çalışmamızın sonucunu yorumlamamıza yardımcı olabilecek veriler (örneğin anjiyogenezi tetikleyen büyüme faktörleri veya belirteçlerin kan düzeyleri gibi) elimizde bulunmamaktaydı. Olguların tiroid fonksiyon bozukluğunun etiyolojisini bilmediğimiz gibi vakaların sadece KAG öncesi tiroid hormon seviyelerine sahiptik. Bu nedenle, olguların ne kadarının klinik

hipertiroidiye veya hipotiroidiye ilerlediğini, medikal tedavi başlanıp başlanmadığını ve medikal tedavinin kollateral dolaşıma etkisini bilmiyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda serum TSH düzeyi ile farklı tiroid kliniklerinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini irdeledik. Toplam 561 olgunun dahil edildiği çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla bu konu hakkında yapılan ilk araştırmadır. Çalışmamızda serum TSH düzeyinin iyi kollateral grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptadık, ancak bu fark tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlılığını yitirdi. Ek olarak, subklinik hipertiroidinin iyi gelişmiş kollateral dolaşım için bağımsız öngördürücü olduğunu bulduk. Ancak, bu veri geriye dönük ve kesitsel bir araştırmadan elde edilmiştir. Bu nedenle, konusunda ilk olan çalışmamızda gösterdiğimiz ilişkinin, yani subklinik hipertiroidinin koroner kollateral gelişimine olumlu etkisinin daha büyük, ileriye dönük ve randomize çalışmalarla tekrar test edilmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

ÖZET

Serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH) Düzeyinin Koroner Kollateral Arter Gelişimine Etkisi

Amaç: Koroner kollateraller iskemi tehdidi altındaki miyokart için alternatif kan akımı sağlayıcıdırlar. Tiroid hormonlarının kan damarı gelişimini anjiyogenezi tetikleyerek uyardığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak, literatürde tiroid hormonlarının kollateral gelişimi ile ilişkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu bilgiler ışığında, çalışmamızda serum TSH seviyeleri ve farklı tiroid klinikleri ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza klinik endikasyon varlığında koroner anjiyografi yapılan ve bir veya daha fazla ana koroner arterinde \geq %90 darlık saptanan 561 olgu alındı. Hastaların koroner kollateral gelişimi Cohen-Rentrop sınıflamasına göre belirlendi. Rentrop sınıf 0 ve 1 olanlar kötü kollateral grubuna, Rentrop sınıf 2 ve 3 olanlar ise iyi kollateral grubuna dahil edildi. Daha sonra, tiroid hormonları ile koroner kollateral arasındaki ilişki incelendi. Takibinde, olgular tiroid hormon düzeylerine göre ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi olmak üzere üç kliniğe ayrıldı ve farklı tiroid kliniklerinin kollateral gelişimine etkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı 63.5 ± 10.7 yıldır. Olguların 425'i (%75.8) erkek, 136'sı (%24.2) kadındır. Serum trigliserit (153.0 ± 78.6 mg/dL'ye karşılık 176.9 ± 74.3 mg/dL, $p=0.03$) ve TSH (1.99 μ IU/ml'ye karşılık 2.30 μ IU/ml, $p=0.02$) düzeyleri iyi kollateral grubunda anlamlı olarak daha az saptandı. Sağ koroner arterde (sağ KA) ciddi darlık bulunması iyi kollateral grubunda anlamlı düzeyde daha fazla idi (%72.4'e karşılık %52.2, $p<0.01$). İki grubun diğer demografik özellikleri, laboratuvar verileri ile kullandıkları kardiyovasküler ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Farklı tiroid kliniklerinin kollateral gelişimine etkisi incelendiğinde, iyi kollateral grubunda

subklinik hipotiroidisi olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu (%21.1'e karşılık %8.2, $p<0.001$). Takiben, iyi kollateral gelişimini etkileyebilecek faktörleri belirlemek için önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Analizler sonucunda sadece sağ koroner arterdeki ciddi darlık ile subklinik hipertiroidinin iyi koroner kollateral gelişimi için bağımsız öngördürücüler olduğu bulundu (sağ KA için OO: 1.87, %95 GA 1.15-3.03, $p=0.01$, subklinik hipertiroidi için OO: 2.35, %95 GA 1.05-5.29, $p=0.04$).

Sonuç: Çalışmamızda subklinik hipertiroidinin iyi koroner kollateral gelişimi ile ilişkili olduğunu bulduk. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar tiroid hormonları ile farklı tiroid kliniklerinin koroner kollateral gelişimine etkisini inceleyen ilk araştırmadır. Bununla birlikte, tiroid hormonlarının kollateral oluşumuna etkisinin daha büyük, ileriye dönük ve randomize çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner kollateral dolaşım, Tiroid hormonları, Subklinik hipertiroidi, Koroner anjiyografi

SUMMARY

Association Between Serum Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Coronary Collateral Development

Introduction: Coronary collaterals are an alternative source of blood supply to the myocardium jeopardized by ischemia. Animal studies have shown that thyroid hormones are pro-angiogenic for the development of blood vessels. Yet, there are no clinical trials investigating the association between the serum thyroid hormones and coronary collateral circulation. In the study, we aimed to analyze the effects of the serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels and different thyroid clinics on the development of coronary collaterals.

Materials and Methods: Five hundred and sixty-one consecutive patients who have undergone coronary angiography and had at least one major coronary artery stenosis of $\geq 90\%$ were enrolled in the study. Collateral development was graded according to the Cohen-Rentrop method. Grades were divided into two subgroups; patients with grade 0-1 collateral development were defined as having poor collateral and patients with grade 2-3 collateral development were defined as having good collateral. Then, association between the serum thyroid hormones and the coronary collateral circulation was assessed. Subsequently, participants were divided into three subgroups according to the thyroid hormone levels; euthyroidism, subclinical hyperthyroidism, and subclinical hypothyroidism. After that, the effect of different thyroid clinics on the coronary collateral formation was investigated.

Results: Mean age of the patients in the study was 63.5 ± 10.7 years. 425 of the cases (75.8%) were men and 136 of them (24.2%) were women. Serum triglyceride (153.0 ± 78.6 mg/dL vs. 176.9 ± 74.3 mg/dL, $p=0.03$) and TSH (1.99 μ IU/ml vs. 2.30 μ IU/ml, $p=0.02$) levels were lower in patients with good collaterals compared to those with poor collaterals. Subjects with good collaterals were significantly more likely to have severe lesion location on the right coronary artery (RCA) (72.4% vs.

52.2%, $p < 0.01$). Other demographic characteristics, laboratory data and cardiovascular medications were similar among the groups. Then, the effect of different thyroid clinics on the development of coronary collaterals was investigated, and found that good collateral formation was statistically higher with a significant degree in the subclinical hypothyroidism group (21.1% vs. 8.2%, $p < 0.001$). After that, the association between the various clinical characteristics and the extent of the collaterals was assessed by using univariate and multivariate regression models. Analysis of data has revealed that lesion location on the RCA and presence of subclinical hyperthyroidism were independent predictors of better collateral development [(OR: 1.87, 95%CI 1.15-3.03, $p = 0.01$ for the RCA), and (OR: 2.35, 95% CI 1.05-5.29, $p = 0.04$ for subclinical hyperthyroidism)].

Conclusion: We demonstrated that subclinical hyperthyroidism is associated with better coronary collateral formation. To the best of our knowledge, our study assessed for the first time, the effects of the serum thyroid hormones and different thyroid clinics on the development of coronary collaterals. Nonetheless, we believe that, it is necessary to analyze the influence of thyroid hormones on the coronary collateral circulation through larger, prospective, and randomized trials.

Keywords: Coronary collateral circulation, Thyroid hormones, Subclinical hyperthyroidism, Coronary angiography

KAYNAKLAR

1. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J* 2013; 34: 2674-2682.
2. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1872-1878.
3. Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 155-159.
4. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 543-553.
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509.
6. Carrillo-Sepulveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res* 2010; 85: 560-570.
7. Tomanek RJ, Doty MK, Sandra A. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine: growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998; 82: 587-593.
8. JJ P. Coronary Arteriography. In: Libby P. BR, Mann DL., Zipes DP., Braunwald E, editor *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th edition ed: Saunders Elsevier, 2012: 406-433.
9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85: 391-405.

10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 459-463.
11. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, et al. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003; 107: 2213-2220.
12. Meier P, Antonov J, Zbinden R, et al. Non-invasive gene-expression-based detection of well-developed collateral function in individuals with and without coronary artery disease. *Heart* 2009; 95: 900-908.
13. Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 835-837.
14. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999; 18: 3964-3972.
15. Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest* 2000; 105: 17-19.
16. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM* 2004; 97: 259-272.
17. 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.
18. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992; 263: H752-760.
19. Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 249-254.
20. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006; 29: 135-141.
21. Dincer I, Ongun A, Turhan S, et al. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 561-565.

22. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003; 67: 535-538.
23. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, et al. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1027-1035.
24. Schaper W. Influence of physical exercise on coronary collateral blood flow in chronic experimental two-vessel occlusion. *Circulation* 1982; 65: 905-912.
25. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, et al. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 467-472.
26. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Michelakakis NA, et al. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67: 687-690.
27. Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997; 96: 2667-2674.
28. Seiler C, Pohl T, Lipp E, et al. Regional left ventricular function during transient coronary occlusion: relation with coronary collateral flow. *Heart* 2002; 88: 35-42.
29. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 278-291.
30. J. Larry Jameson APW. Disorders of the Thyroid Gland *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. United States of America: Mc Graw Hill, 2012: 2911-2939.
31. Savinova OV, Liu Y, Aasen GA, et al. Thyroid hormone promotes remodeling of coronary resistance vessels. *PloS One* 2011; 6: e25054.
32. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2010; 52: 151-156.
33. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.

34. Dorr M, Empen K, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 145-152.
35. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001; 104: 3076-3080.
36. Guang-da X, Hong-yan C, Xian-mei Z. Changes in endothelium-dependent arterial dilation before and after subtotal thyroidectomy in subjects with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 400-404.
37. McAllister RM, Albarracin I, Price EM, et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. *J Endocrinol* 2005; 185: 111-119.
38. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-845.
39. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation* 2002; 105: 2133-2135.
40. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 542-548.
41. Ziche M, Parenti A, Ledda F, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997; 80: 845-852.