

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### Koroner kollateral dolaşımı ve ghrelin peptidi

#### Coronary collateral circulation and ghrelin peptide

Dr. Alp Burak Çatakoğlu

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**K**oroner arterler uç damarlar olarak biliniyor. Kolsa da, epikart damarlarını birbirine bağlayan ve fonksiyonel olarak anlamlı katkı sağlayan, kollateral arterler, birer doğal anastomotik damar ağı oluşturmaktadır. Kollateral arterler, koroner arter tıkanmalarında kanlanmaya yardımcı olarak miyokartın beslenmesini sağlar, bu sayede sol ventrikül işlevlerinin korunmasına destek olurlar. Mevcut çalışmalar kollateral damarların sadece iskemi neticesinde oluşmadığını, koroner arter hastalığı olmayanlarda da var olduğunu göstermektedir.<sup>[1]</sup> Koroner arter hastalığı olanların üçte ikisinde yeterli kollateral damar ağı gelişmemektedir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[2]</sup>

Kronik tam tıkanması olan hastalarda, koroner anjiyografi dışında kollateral dolaşımı somut olarak ölçecek girişimsel olmayan bir yöntem yoktur. Bugün için kollateraldeki akımı ölçmede en çok tercih edilen yöntem, koroner anjiyografi görüntülerinin görsel değerlendirmesi ile yapılan Rentrop sınıflamasıdır.<sup>[3]</sup> Klasik metot kontralateral damarın balon ile tıkanması sonrası yapılır, ancak günümüzde değerlendirme çoğunlukla bu tıkama yapılmadan gerçekleştirilmektedir. Halbuki karşı yan damar tıkanmazsa, geriye doğru olan basınç kollateral gelişiminin olduğundan az görünmesine neden olacaktır. Görsel değerlendirmenin diğer kısıtlılıkları, kan basıncından, kontrast enjeksiyonunun gücünden ve filme kaydetme süresinden etkilenmesidir. Rentrop sınıflaması dışında, kollateral akı-

mı değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntem, daha nesnel bir ölçüm sağlayan kollateral akım indeksidir. Kollateral akım indeksi, Doppler hız ölçümü ve daha doğru ölçümler yapıldığı bilinen basınç ölçümü olmak üzere iki farklı teknikte ölçülebilmektedir.<sup>[1,4]</sup>

Kollateral dolaşımı tetikleyen en önemli mekanizma endotel seviyesinde meydana gelen teğet *shear stres* ve kemik iliği kaynaklı mononükleer hücrelerdir.<sup>[5]</sup> Büyük epikart damarlarında gelişen daralma veya tıkanma neticesinde kollateral arteriyoller üzerinde bir basınç farkı oluşmakta ve bu fiziksel *shear stres*i algılayan endotel hücrelerinde bir tepkiler zinciri başlamaktadır. Bu mekanik sezgi sisteminin mekanizması tam açıklanamamış olmakla birlikte, endotel hücresinin yüzeyi, hücre iskeleti ve glikokaliksin birlikte görev aldığı düşünülmektedir.<sup>[6,7]</sup> Endotel hücresi üzerindeki bazı katyon kanallarının, mekanik güçleri algılayan reseptörler olabileceği de varsayılmaktadır. Hücresel adhezyon molekülleri *shear stres* ile doğru orantılı olarak artmakta ve dolaşımdaki mononükleer hücrelerin adhezyonunu kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda komşu düz kas hücreleri ile iletişime geçmekte ve nitrik oksit yapımı artmaktadır. Kollateral dolaşımı oluşturan bu karmaşık sinyalizasyon ve hücreler arası iletişim yanıtında, endotel ve genel olarak kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkileri bilinen ve başlıca mideden salınan 28 aminoasitli bir peptid olan ghrelinin nasıl bir rol oynadığı henüz bilinmemektedir. Ghrelin vazodilatasyon yapabilmekte, kardiyomiyositlerde apoptozu engellemekte ve interlökin-1be-



ta, interlökin-6 ve TNF-alfa gibi pro-enflamatuvar sitokinleri engelleyebilmektedir. Ghrelin enjeksiyonu sonrası kan basıncında düşüş, kalbin art yükünde azalma ve kalp debisinde artış kaydedilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Aynı zamanda ghrelinin bağlandığı growth hormon sekreatogog reseptörleri (GHSR) kalp ventriküllerinde ve damarlarda izole edilmiştir. Bu da ghrelinin doğrudan kardiyovasküler etkileri olduğunu kanıtlamaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin bu sayısında yayımlanan "Kardiyoprotektif ve anjiyojenik bir biyobelirteç olan ghrelin koroner kolateral gelişimi ve koroner aterosklerozunun ciddiyetini öngördürebilir mi?" başlıklı çalışmada,<sup>[10]</sup> yazarlar ilk kez ghrelin peptidi seviyesi yüksek olan ve ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğunu kaydetmişlerdir. Çalışma ileriye dönük kesitsel-gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Darlık derecesi %90 ve üzerinde olan 91 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve kollateral dolaşımın değerlendirilmesi görsel bir yöntem olan Rentrop sınıflamasına göre, çoğu işlemcinin yaptığı gibi karşı yan koroner arteri balon ile tıkanmadan yapılmıştır. Kollateral gelişimi iyi olanlarda ghrelin ve vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF-A) seviyeleri yüksek bulunmuş, aynı zamanda, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini sayısallaştıran, SYNTAX skoru ile de istatistiksel olarak anlamlı, ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ghrelin düzeyinin kollateral gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiş olmakla beraber, açlık kan şekeri ve kronik tam tıkanma varlığı da diğer bağımsız öngördürücülerdir. Ghrelin düzeylerinin kan şekeri düzeyi ve diabetes mellitus varlığı ile ilişkili olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Ancak çok değişkenli analizde bu iki faktörün birbirinden bağımsız etkileri olması ghrelinin vasküler direkt etkileri ile de kollateral dolaşıma katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir.

Oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahip anjiyogenez ve kollateral oluşumuna, yazarların bu araştırmayla getirdikleri yeni bakış açıları sayesinde, perkütan veya cerrahi yöntemle revaskülarize olamayan hastalara yeni tedavi olanaklarının gelişmesine katkı sağlanabilir.

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Bildirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest* 2010;40:465–76. [\[CrossRef\]](#)
2. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, 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;38:1872–8. [\[CrossRef\]](#)
3. 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. [\[CrossRef\]](#)
4. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272–9. [\[CrossRef\]](#)
5. Troidl K, Rüding I, Cai WJ, Mücke Y, Grosseckler L, Piotrowska I, et al. Actin-binding rho activating protein (Abra) is essential for fluid shear stress-induced arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:2093–101. [\[CrossRef\]](#)
6. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1209–24. [\[CrossRef\]](#)
7. Osborn EA, Rabodzey A, Dewey CF Jr, Hartwig JH. Endothelial actin cytoskeleton remodeling during mechanostimulation with fluid shear stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C444–52. [\[CrossRef\]](#)
8. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002;159:1029–37. [\[CrossRef\]](#)
9. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:779–83. [\[CrossRef\]](#)
10. Akboğa MK, Taçoy G, Yılmaz Demirtaş C, Türkoğlu S, Boyacı B, Çengel A. As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis? *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:316-23.
11. Soriano-Guillén L, Barrios V, Martos G, Chowen JA, Campos-Barros A, Argente J. Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *Eur J Endocrinol* 2004;151:119–21. [\[CrossRef\]](#)

Copyright of Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi is the property of KARE Publishing and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.