

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEMEL TIP BİLİMLERİ ANABİLİM DALI / TIBBİ BİYOKİMYA BİLİM DALI



**İSKEMİK KALP HASTALARINDA KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM İLE
ADAMTS-1 VE ADAMTS-13 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülhakim Hasan GÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR

ÇANAKKALE 2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEMEL TIP BİLİMLERİ ANABİLİM DALI / TIBBİ BİYOKİMYA BİLİM DALI

**İSKEMİK KALP HASTALARINDA KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM İLE
ADAMTS-1 VE ADAMTS-13 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülhakim Hasan GÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR

ÇANAKKALE 2019

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: TTU-2018-2460

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Abdülhakim Hasan GÜL'ün Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.12.2019

TEZ KONU BAŞLIĞI

İskemik Kalp Hastalarında Koroner Kollateral Dolaşım ile ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilek Ülker Gökür

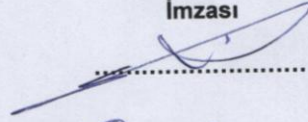
Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Emel Altın

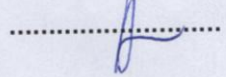
Prof. Dr. Güler BUDAYCI

Doç. Dr. Dilek Ülker GÖKÜR

İmzası







ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 11.11.2019 tarih ve 1.39.1.11... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gerek klinik gerek sosyolojik hadiselerle karşı yaklaşımlarda, bilgi, tecrübe ve sevgisini benimle paylaşan, tezimin başlangıcından son okuma gerçekleşene kadar desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Dilek Ülker Çakır'a teşekkür ederim. Klinik Biyokimya Laboratuvarında geçirdiğim süre içerisinde eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Sema Uysal'a, yine anabilim dalımız hocalarından Doç. Dr. Hilal Şehitoğlu'na teşekkür ederim.

Çalışmamın numune toplama basamağını gerçekleştirdiğim Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Doç. Dr. Emine Gazi ve Doç. Dr. Bahadır Kırılmaz'a, Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Arslan'a teşekkürü borç bilirim. Numune toplamamda gösterdiği fedakarlıklar sebebiyle koroner anjiyografi ünitesinin kıymetli teknisyenleri ve sekreterine teşekkür ederim.

Tez sürecimde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen klinisyen dostlarım Dr. Özgür Özerdoğan'a, Dr. Buse Yüksel'e ve Dr. Taner Karakaya'ya özellikle teşekkür ederim. Asistanlık sürem boyunca uyum içerisinde çalıştığım, çok kıymetli laboratuvar teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve laboratuvarında görevli tüm personelimize teşekkür ederim.

Klinik Biyokimya Laboratuvarımızda tanıştığım ve maddi ve manevi her türlü desteğiyle beni motive eden sevgili müstakbel eşim Sevgi Kirali'ye, bugünlere gelmemde sonsuz emek ve fedakarlık sarf eden, hakkını ödeyemeyeceğim anne ve babama, zor anlarımda daima yanımda olan abime, entelektüel sohbetlerinden daima keyif aldığım kardeşime, mevcut birikimimde hadsiz emek ve katkıları olan kendisine daima borçlu hissettiğim manevi abim Ekrem Buğra Ekinci'ye müteşekkirim

Dr. Abdülhakim Hasan GÜL

Ekim 2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Koroner kollateral dolaşım, koroner arter hastalığının seyrinde ve prognozunda rol alan çok önemli bir klinik antitedir. Anjiyogenez ve arteriyogenez koroner kollateral dolaşım oluşumunda rol oynayan anahtar süreçlerdir. VEGF, ADAMTS-1 ve ADAMTS-13'ün anjiyogenez ve arteriyogenez süreçlerine dahil olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda serum ADAMTS-1, ADAMTS-13 ve VEGF düzeyleri ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Koroner kollateral dolaşım gelişiminde ADAMTS-1 ve ADAMTS-13'ün rolleri ile ilgili yapılan literatür taramasında herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda bir ilk niteliği taşımaktadır.

Metod: Çalışmaya konvansiyonel yöntemlerle iskemi gösterilip, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) kılavuzuna göre Koroner Anjiyografik Görüntüleme (KAG) endikasyonu olan hastalar alınmıştır. Kollateral derecelendirmesi 'Rentrop Cohen' sistemine göre yapılmıştır. Buna göre 'grade 0-1' kötü kollateral gelişimi olan grup, 'grade 2-3' iyi kollateral gelişimi olan grup olarak tasnif edilmiştir. Tüm hastalardan 8-10 ml periferik venöz kan numunesi alınmıştır. Numuneler santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları -80°C 'de buzdolabında saklanmış ve ELISA yöntemi ile VEGF, ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların ortalama yaşı ortalama yaşı $64,2 \pm 11,8$ erkek hastaların ortalama yaşı $65,1 \pm 11,9$ 'dur. Olguların 104'ü (%60,5) erkek, 68'i (%39,5) kadındır. Koroner Anjiyografik Görüntüleme'de %90'ın üzerinde darlığa sahip hastalardan 36'sında iyi kollateral gelişmiş olduğu gözlenirken, 33'ünde kötü kollateral gelişimi raporlanmıştır. Her iki gruptaki hastaların plazma ADAMTS-1, ADAMTS-13 ve VEGF düzeyleri arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,428$, $p=0,577$, $p=0,450$). Bununla birlikte iyi kollateral gelişimi olan grupta ADAMTS-1 düzeyleri düşük iken ($6,6 \pm 6,4$), kötü kollateral grubu olan grupta ADAMTS-1 düzeyleri yüksek ($9,6 \pm 11,9$) izlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda normal popülasyona göre Koroner Arter Hastalığına sahip bireylerde VEGF düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte plazma VEGF düzeylerinin, koroner kollateral dolaşımın (KKD) gelişimi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada ADAMTS1 ve ADAMTS13 moleküllerinin klinisyenler için hastanın koroner kollateral dolaşımına dair önceden bilgi verici bir prediktör marker olup olamayacağı incelenmiştir. ADAMTS-1'in koroner kollateral dolaşıma etki edebileceği, bu etkinin ADAMTS-1 düzeyindeki değişime bağlı gelişebileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte ADAMTS-13 düzeylerinin koroner kollateral dolaşımının gelişiminde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Eldeki veriler ışığında ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 moleküllerinin henüz bir prediktör marker olarak kullanılamayacağı, ancak hasta sayısının genişletilmesi ile yeni çalışmalar yapılmasının bu konuya ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS-1, ADAMTS-13, VEGF, Koroner Kollateral Dolaşım, Koroner Arter Hastalığı, Anjiyogenez, Arteriyogenez.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Coronary collateral circulation is an important clinical entity that plays important roles at process and prognosis of coronary artery disease. Angiogenesis and arteriogenesis have key roles in the formation of coronary collateral circulation. Previously, it was revealed that ADAMTS-1, ADAMTS-13 and VEGF are included at angiogenesis and arteriogenesis processes. In this study, we aimed to show the relationship between plasma ADAMTS-1, ADAMTS-13, VEGF levels and grade of coronary collateral circulation.

Methods: The patients who were applied to underwent coronary angiography according to European Society of Cardiology guide, were included in study. Collateral degree was graded according to Rentrop Cohen classification. Patients were divided into two different groups according to the degree of collateral development. Patients who had grade 0 or 1 collateral vessels were classified as the poorly-developed collateral group; whereas patients who had grade 2 or 3 coronary collateral vessels were classified as the well-developed collateral group. On the other hand 8-10 ml peripheral blood sample were collected from every patient in the study. After centrifugation, plasma and serum were stored at -80°C degree. VEGF, ADAMTS-1 and ADAMTS-13 levels were measured by ELISA method.

Results: The average age of female patients included in this study was 64.2 ± 11.8 and male 65.1 ± 11.9 . 104 (%60.5) patients of all were male and 68 (%39.5) were female. From the patients who had $>90\%$ obstruction at Coronary Angiographic View, 36 patients were at well-developed collateral group and 33 patients were at poorly-developed collateral group. There has been no statically significant difference between two groups ADAMTS-1, ADAMTS-13 and VEGF levels ($p=0,428$, $p=0,577$, $p=0,450$). On the other hand, ADAMTS-1 levels were lower in well-developed collateral group (6.6 ± 6.4) than poorly-developed collateral group (9.6 ± 11.9).

Conclusion: According to the results of the study, VEGF levels of the patients with Coronary Artery Disease (CAD) were higher than the normal population. In addition, plasma VEGF level seems not to be associated with development of Coronary Collateral Circulation (CCC). In this study, we suggested that whether ADAMTS-1 and ADAMTS-13 levels could be a non-invasive predictor marker for the evaluation of coronary collateral circulation. The alteration of ADAMTS-1 might have role the formation of coronary collateral circulation. However, we revealed that ADAMTS-13 level is not associated with development of CCC. Our data highlighted that ADAMTS-1 and ADAMTS-13 molecules cannot be used as predictor markers for coronary collateral circulation. However, further studies with more participants and with randomized and controlled nature will elucidate the exact role of ADAMTS-1 and ADAMTS-13 on the development of CCC.

Key Words: ADAMTS-1, ADAMTS-13, VEGF, Coronary Collateral Circulation, Coronary Artery Disease, Angiogenesis, Arteriogenesis.

TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ	xvi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Koroner Arter Dolaşımı	3
2.2 Koroner Arter Hastalığı	4
2.2.1 Tanım	4
2.2.2 Koroner Arter Hastalığı ile ilgili terimler[20].....	5
2.2.3 Epidemiyoloji	6
2.2.4 Risk faktörleri ve Yönetimi	7
2.2.4.1 Kararlı koroner arter hastalarının genel yönetimi	7
2.2.4.2 Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü	7
2.2.5 Ateroskleroz.....	12
2.2.5.1 Patogenez.....	13
2.3 Koroner Kollateral Gelişimi	16
2.3.1 Tanım	16
2.3.2 Tarihçe	17
2.3.3 Koroner kollateral gelişim mekanizmaları	18
2.3.3.1 Anjiogenez	18
2.3.3.2 Arteriogenez.....	19
2.3.3.3 Vaskülogenez	20
2.4 Koroner Arter Hastalığında Kollaterallerin Klinik Önemi	21
2.5 Büyüme Faktörleri, hs-CRP ve ADAMTS'ler	22
2.5.1 VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü).....	22
2.5.1.1 VEGF-A.....	24
2.5.1.2 VEGF-B.....	26
2.5.1.3 VEGF-C ve VEGF-D.....	26
2.5.1.4 Plasental Büyüme Faktörü (PIGF).....	26
2.5.1.5 VEGF-A'nın Koroner Kollateral Dolaşım Üzerine Etkileri	27
2.5.2 ADAMTS Enzim Ailesi	28
2.5.2.1 ADAMTS'lerin Genel Özellikleri	29
2.5.2.1.1 ADAMTS-1.....	31

2.5.2.1.2	ADAMTS-1 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi	31
2.5.2.1.3	ADAMTS-1'in Anjiogenez ve Arteriyogenez Üzerine Etkileri.....	33
2.5.2.1.4	ADAMTS-13	34
2.5.2.1.5	ADAMTS-13'ün Anjiogenez ve Arteriyogenez Üzerine Etkileri ...	36
2.5.3	Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP).....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1	Çalışma Protokolü	39
3.2	Biyokimyasal Markerların Analizi.....	40
3.2.1	VEGF ADAMTS 1 ve ADAMTS 13 Düzeylerinin ELISA Metoduyla Analizi	40
3.2.2	HDL, LDL, TG ve Üre Düzeylerinin Kolorimetrik Tayini	41
3.2.3	hs-CRP'nin İmmunolojik Aglutinasyon ile Analizi.....	42
3.3.1	Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	43
3.3.2	Çalışmadan dışlanma kriterleri:.....	43
3.4	Koroner Kollateral Gelişimin Değerlendirilmesi	44
3.5	Gensini Skorlaması	46
4.BULGULAR	48
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ	73
7.KAYNAKLAR	7473
8.EKLER	89

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADAM	A disintegrin ve metalloproteaz
ADAMTS-1	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1
ADAMTS-13	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
CRP	C - Reaktif Protein
CUB	Complement C1r/C1s, Uegf (EGF-related sea urchin) protein
CX	Sirkümfleks Arter
DM	Diyabetes Mellitus
ED	Eretil disfonksiyon
EGF	Endotelyal Büyüme Faktörü
ENO	Endotelyal Nitrik Oksit
EPO	Eritropoietin
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
G-CSF	Granülosit- koloni stimulan faktör
GLUT1	Glukoz Taşıyıcı 1
HDL	Yüksek Dansiteli Protein
HIF	Hipoksi ile İndüklenen Faktör
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklı C- Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
HUDVEC	İnsan Dermal Ven Endotel Hücresi
HUVEC	İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri
KABG	Koroner Arter Bypass Greft

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKAH	Kronik Koroner Arter Hastalığı
LAD	Sol İnen Arter
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Dansiteli Protein
MET	Metabolik Aktivite
NKA	Normal Koroner Arter Hastası
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NO	Nitrik Oksit
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKG	Perkütan Koroner Girişim
RCA	Sağ Ana Koroner Arter
Sağ KA	Sağ Koroner Arter
SKSA	Sirkümfleks Sol Ana Koroner
SÖİA	Sol Ön İnen Arter
TSR	Thrombospondin Tekrar Birimi
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VEGF-A	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü A
vWF	von Willebrand' faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Anjina Sınıflaması

Tablo 2: Koroner Arter Hastalığı'nda önerilen diyet

Tablo 3a: Çalışma Hastalarının Meslek, Yaş ve Vücut Kitle İndeksleri

Tablo 3b: Çalışma Hastalarının Meslek, Yaş ve Vücut Kitle İndeksleri

Tablo 4: Yaş ve Vücut Kitle indekslerinin Karşılaştırılması.

Tablo 5: Temel Karakteristik Özellikler ve Sosyodemografik Bulguların Karşılaştırılması

Tablo 6: Eşlik Eden Hastalıkları ve Preoperatif Dönemde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması

Tablo 7: Biyobelirteç ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 8: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Sosyodemografik Verileri

Tablo 9: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Kronik Hastalık ve Preoperatif Dönemde İlaç Kullanımı Açısından Kıyaslanması

Tablo 10a: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Biyomarkerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10b: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Yaş, VKİ, Fiziksel Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Tablo 10c: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Gensini Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 11: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Total Oklüzyon ve Gensini Skoru Karşılaştırılması

Tablo12: Rentrop 0kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar

Tablo13: Rentrop 1 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar

Tablo14: Rentrop 2 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar

Tablo15: Rentrop 3 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Akut Miyokard İnfarktüsü'nde Koroner Kolletaral Dolaşımın Etkisi
- Şekil2:** Kardiyak Arteryel Dolaşım
- Şekil3:** Birinci dekattan itibaren intima tabakası içerisinde kolesterol plağının gelişimi
- Şekil4:** Arter duvarındaki intima, media ve eksterna tabakaları ve bunları döşeyen endotel ve düz kas hücrelerinin gösterimi
- Şekil5:** Aterosklerozun moleküler ve hücrel aşaması
- Şekil6:** Aterosklerozun primer molekülü makrofajın, ateroskleroz sahasına gelip inflamasyonu başlatması
- Şekil7:** Anjiyogenezin şematik ve moleküler gösterimi
- Şekil8:** Arteriyogenezin şematik ve moleküler gösterimi
- Şekil9:** Vaskülogenezin şematik ve moleküler gösterimi
- Şekil10:** İnflamasyon sırasında intravasküler alandan ekstravasküler alana sıvı ve protein kaçıışı
- Şekil11:** VEGFR2, transmembran yapısı
- Şekil12:** Anjiyogenezden sorumlu VEGFR2, liganları VEGFA ve Anti VEGF R2 ile, lenfanjiyogenezden sorumlu VEGFR3 liganı VEGF-C
- Şekil13:** Normoksi ve Hipoksi durumunda HIF-1a'nın seyri
- Şekil14:** Hipoksik hücreler ve endotel hücreleri tarafından VEGF ve NO sinyalizasyon ve sekresyonu
- Şekil15:** ADAMTS molekülünün şematik gösterimi
- Şekil16:** Bütün ADAMTS ailesinin alt birimleri ile birlikte gösterimi
- Şekil17:** Vasküler düz kas hücrelerinin ürettiği agrekan ve versikanın ADAMTS-1 tarafından parçalanması

- Şekil18:** ADAMTS-13 molekülünün katlanmış ve açık formlarının (nükleer manyetik rezonans) NMR görüntüsü
- Şekil19:** Normal bireyde ve TTP hastasında ADAMTS-13'ün fonksiyonu
- Şekil20:** Endotelial tomurcuklanmada öncü tip cell ve onu takip eden stalk cell'in şematik olarak gösterimi
- Şekil21:** ADAMTS13'ün VEGF reseptörünü fosforillemesi ve migrasyonun artması
- Şekil22:** ELISA metodunun şematik anlatımı
- Şekil23:** Spektrofotometrik analizin şematik anlatımı
- Şekil24:** İmmunotürbidimetrik analizin şematik anlatımı
- Şekil25:** Rentrop Sınıflandırması.
- Şekil26:** Gensini skorlamasında lümen darlığı ve plağın oluşturduğu şiddet skoru
- Şekil27:** Çalışma Akış Şeması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik1: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda VEGF düzeyleri

Grafik2: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda ADAMTS-1 düzeyleri

Grafik3: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda ADAMTS-13 düzeyleri

Grafik4: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda hs-CRP düzeyleri

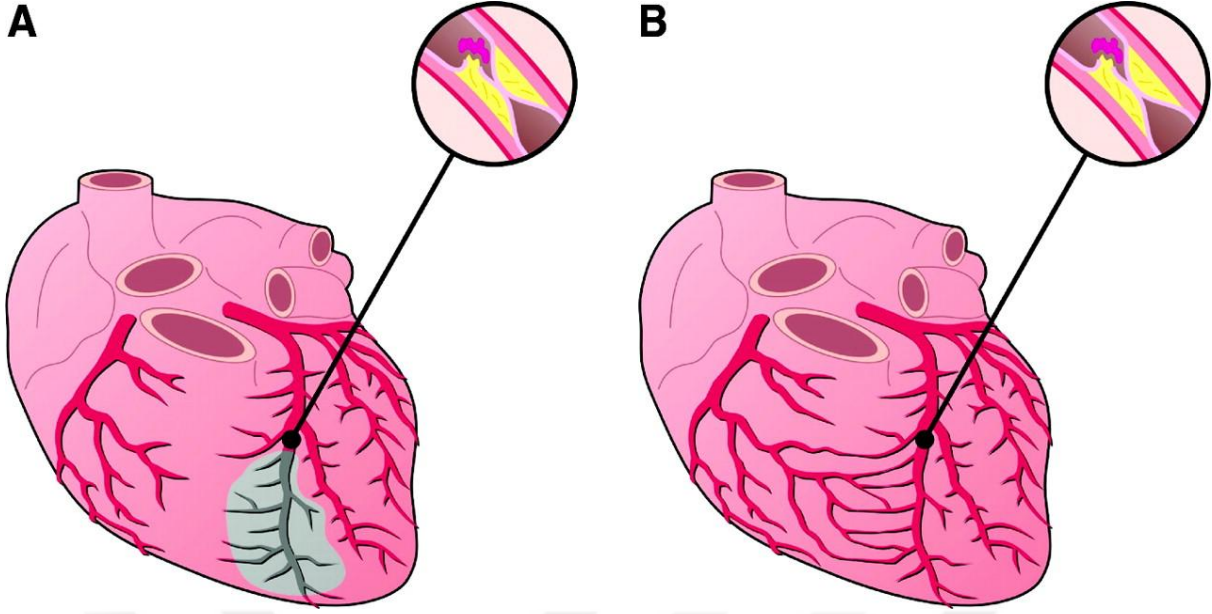


1.GİRİŞ ve AMAÇ

Geçtiğimiz yüzyıllarda kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümler tüm ölümlerin %10'a yakın bir kısmını oluştururken, gerek beslenme gerek yaşam koşullarındaki değişikliklerle beraber, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler, tüm ölümlerin %37'sini oluşturmaktadır [1].Tüm bu göstergeler bizi, KVH'ların arka planındaki risk faktörlerini ve patofizyolojilerini daha iyi anlamaya yöneltmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde koroner kollateral damarların araştırılması ve incelenmesi büyük önem arz etmektedir. Koroner kollateral damarlar, iskemiye maruz kalmış miyokard sahalarında, kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında adaptif mekanizmalarla gelişen anastomotik bağlantılardır. Koroner kollateraller, genellikle koroner arterlerdeki darlık %90'a ulaşınca kadar anjiyografik olarak görüntülenemezler. Koroner arterin tam oklüde olması halinde, kollateral damarlar, kalbe giden kan akımının yarıya yakınına karşılayabilir, bu durum oksijene son derece duyarlı miyokard için yaşamsal olan perfüzyon dengesini sağlar[2]. İskemiye uzun süreli ve sık sık maruz kalma, koroner kollateral dolaşımın gelişiminde kilit mekanizmalardan biridir.

Koroner kollateral dolaşımın iyi gelişmesi halinde, koroner arter hastalığı bulunan kişiyi, miyokard iskemisi ve hücre kaybına karşı oldukça avantajlı bir hale getirdiği gösterilmiştir. Koroner oklüzyon olması halinde, koroner kollateral dolaşım, miyokard iskemisi ve enfarktüs sahasını sınırlandırmakta, ve miyokard hücrelerinin canlılığını koruyarak, hastanın prognozu üzerine iyi etki sağlamaktadır[3],[4]. Şekil 1'de koroner kollateral dolaşımın olmaması durumunda (A) tıkanıklığın önündeki alanda infarkt izlenirken, koroner kollateral dolaşım varlığında (B) oklüzyonun distalindeki alan iskemiye ve nekroza maruz kalmamaktadır.



Şekil 1: (A) Koroner kollateral dolaşımı olmayan bir hastada akut miyokard enfarktüsü sırasında nekroz gelişmesi, (B) koroner kollateral dolaşımı iyi gelişmiş bir hastada akut miyokard enfarktüsü sırasında kollateral akım ile nekrozun önlenmesi. Tobias ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [5].

Basınç gradiyenti, anjiogenik büyüme faktörleri, artmış duvar stresi, tekrarlayan ciddi iskemik ataklar ve enflamasyonun koroner kollateral arter gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir[6]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirmeden önce kısa süreli anjinası olan hastalarla kıyaslandığında, AMİ öncesi kronik anjina pektoris olan hastaların çok daha kısıtlı infarktüs sahaları gelişmektedir[7]

Koroner arter hastalığı, gerek ateroskleroz sürecinde gerekse miyokard infarktüsünü takip eden dönemde inflamatuvar yolakların çok yoğun olduğu bir hastalıktır. Karaciğer ile birlikte koroner intima ve vasküler düz kas hücrelerinden salgılanan yüksek duyarlıklı C- reaktif protein (hs-CRP)'nin düzeyi ile koroner kollateral dolaşımın gelişmişliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir[8],[9],[10].

De novo damar ve kollateral damar gelişimi Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Endotelial Büyüme Faktörü (EGF), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve

Platelet Derivated Büyüme Faktörü (PDGF) ve Nitrik Oksit (NO) gibi çok sayıda faktörün ilişkili olduğu bir süreçtir. VEGF ile koroner kollateral dolaşım gelişimi arasında ilişkiyi gösteren bir çok deneysel yayın bulunmaktadır[11].

Anjiyogenez sürecindeki rollerinden dolayı vasküler gelişimde kritik roller üstlendiği düşünülen ADAMTS-1 ve ADAMTS-13'ün koroner kollateral dolaşım üzerinde de etkilerinin bulunabileceği düşünülmektedir.[12],[13],[14]. ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 molekülleri bu etkilerini VEGF üzerinden gerçekleştirileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalar sonunda VEGF üretiminin ADAMTS-1 düzeyini arttırdığı, bu artışın ise VEGF üretimini baskıladığı tespit edilmiştir[15]. Çalışmamızda ADAMTS-1, ADAMTS-13, VEGF ve hs-CRP'nin arasındaki ilişkileri ve bu ilişkilerin koroner kollateral dolaşıma etkisini araştırmayı, böylece koroner kollateral dolaşımın varlığının non invaziv olarak tespit edilmesi için ADAMTS-1 ve ADAMTS-13'ün bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını aydınlatmayı hedefledik.

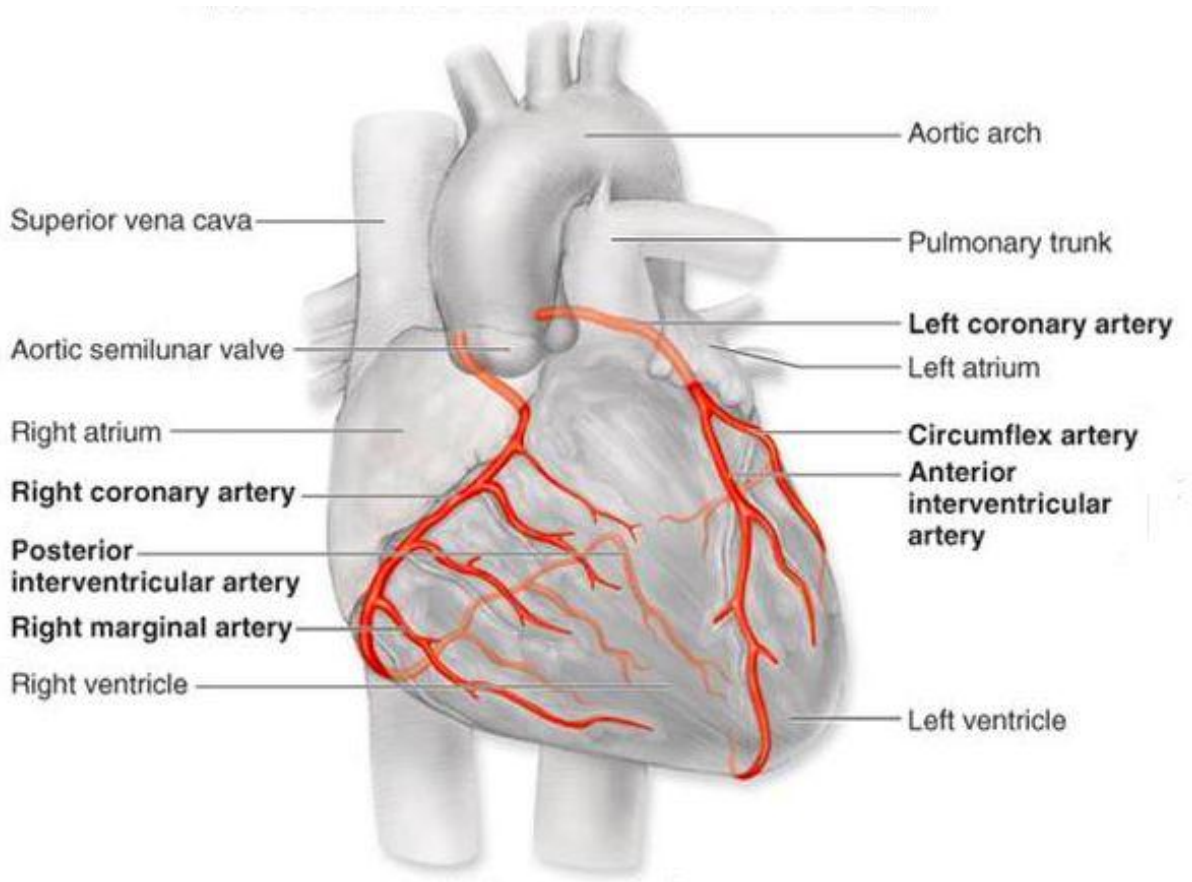
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Dolaşımı

Kalbin beslenmesi başlıca üç ana koroner arter tarafından sağlanmaktadır. Bu arterler sağ koroner arter (SağKA), sol ön inen arter (SÖİA) ve sol sirkumfleks arterdir (SkSA). Aortik kökün sağ ve sol sinüs valsvalva adlı bölgelerinden çıkan bu koroner arterler daha sonrasında pulmoner trunkusun önünde seyir gösterirler [16].

Sol sinüs valsvalvadan çıkan sol ana koroner arter (SAKA), ana pulmoner arter gövdesi ile sol atrium arasından geçip sol atriyoventriküler oluğa ulaşır ve bu oluk hizasında SkSA ve SÖİA dallarını verir. SÖİA septal ve diyagonal dallarına ayrılırken, sirkumfleks arter sol posterior dalı verip sol ventrikül ile sonlanma gösterir. Sağ sinüs valsvalvadan çıkan SağKA atriyoventriküler olukta sağ tarafa doğru ilerleyip atriyal, konus ve sağ marjinal dallara ayrıldıktan sonradönüp en büyük dalı olan arka inen arteri oluşturur [17].

Koroner arterlerin üçü de kalbin epikardiyal yüzeyinde bulunup koroner kan akımına çok az direnç göstermelerinden dolayı 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[18].



Şekil 2: Kardiyak Arteriyel Dolaşım(*The American Heart Association'dan alınmıştır.*)

2.2 Koroner Arter Hastalığı

2.2.1 Tanım

Koroner arter hastalığı (KAH) koroner arterleri etkileyen patolojileri kapsamakla birlikte sıklıkla aterom ismi verilen tıkaçıcı nitelikteki plak gelişimi ile karakterize olan ateroskleroz ile oluşan enflamatuvar bir hastalıktır.

Koroner arter hastalığı: Koroner arter duvarında genetik ve çevresel etmenler gibi birçok faktörün etkileşimi sonucunda endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve inflamasyon hücrelerinin uyarılarak plak oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Bu süreçte gelişen plak miyokard'ta iskemi veya nekroz ile karakterize tabloya yol açmaktadır.[19].

2.2.2 Koroner Arter Hastalığı ile ilgili terimler[20]

Anjina Pektoris: Retrosternal, son ön göğüs veya epigastrik bölgede ezici, sıkışma veya basınç şeklinde anlatılan rahatsızlık hissine denir. Klinikte istirahat anjinası, yeni başlayan anjina ve şiddeti artan anjina olmak üzere 3'e ayrılır. Klinik olarak göğüs ağrısının kardiyak, tipik ve atipik anjina olmak üzere 3'e ayırmaktadır. (Tablo 1)

Anjina Sınıflaması	
Tipik Angina(kesin)	Üç maddenin tümünü taşıır: <ul style="list-style-type: none">- Sternum ardında tipik vasıfta ve sürede rahatsızlık- Egzersiz veya emosyonel stres ile tetiklenme- Dinlenme ve/veya nitrogliserin ile birkaç dakika içinde rahatlama hissi
Atipik Angina (olası)	Yukarıdaki sayılanların ikisi olması
Angina dışı göğüs ağrısı	Yukarıda sayılanların biri olması veya hiçbiri olmaması.

Tablo 1: Anjina Sınıflaması (Türk Kardiyoloji Derneği'nden alınmıştır.)

Akut Koroner Sendrom: AKS, uzun süre devam eden miyokardın oksijensiz kalması durumuna sekonder gelişen 'kararsız akut kardiyak hadiseleri' tarif etmek için kullanılan bir klinik antitedir. Klinik tabloya sebep olan arterin tamamen (total) tıkanıklığına (ST elevasyonlu MI) ve subtotal tıkanıklığına (ST elevasyonsuz MI) olmak üzere ikiye ayrılır [21].

Kronik Koroner Arter Hastalığı: Kronik KAH'ın en basit tanımı AKS olmayan hasta grubu olarak yapılabilir. Kronik KAH'lı hasta tanı konmamış veya daha önceden tanı konmuş hasta olarak değerlendirilebilir. Daha önce akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirmiş, koroner anjiyografi yapılmış, balon/stent tedavileri uygulanmış veya bypass ameliyatı olmuş ve stabil seyretmekte olan hastalar bu gruba girer[22].

2.2.3 Epidemiyoloji

KAH, tüm dünyada yaygın görülüp yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Türk Halk Sağlığı Kurumu'nun düzenlediği 2015 raporunda tüm dünyada yaklaşık 17,5 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklardan dolayı öldüğü, bu ölümlerin 3 milyondan fazlasının 60 yaşından önce olduğu belirtilmektedir[23]. Ülkemizdeki 2010 yılı verilerine bakıldığında yaklaşık 3.1 milyon koroner kalp hastasının olduğu, yıllık artışın %6.4 olduğu ve her yıl 190 bin kişinin koroner arter hastalığından öldüğü; her yıl 90-100 bin yeni olgunun bildirildiği gözlenmektedir [24],[25]. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde koroner arter hastalığı gelişme riski dünyada kadınlarda %32, erkeklerde ise %49 olarak tahmin edilmektedir [26]. Buna ilaveten 2030 yılında yaklaşık 235 bin erkek ve 185 bin kadının KAH nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir [27]. Ülkemizde 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Hane Halkı Araştırması'nda 18 yaş ve üstü popülasyonun %6.5' inde anjina pectoris tanısının tıbbi olarak bir hekim aracılığıyla konulduğu gözlenmiştir [28].

Gelişmiş ülkelerde erken yaş ölümlerinde kardiyovasküler nedenler %4 oranında görülmekte iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %42 oranında görülmektedir[29]. Genç ağırlıklı bir nüfusa sahip olan ülkemizde, koroner arter hastalığına bağlı mortalitenin yaşlı nüfusun ağırlıkta olduğu gelişmiş ülkelere benzer şekilde olması endişe uyandırmaktadır[25]. Ülkemizde ve dünyada hastalığın

patogenezi ve etyolojik faktörleriyle ilgili çalışmalar her geçen gün artış göstermekte ve önleyici tedavilerin gelişmesi için çaba harcanmaktadır.

2.2.4 Risk faktörleri ve Yönetimi

2.2.4.1 Kararlı koroner arter hastalarının genel yönetimi

KAH hastalarının yönetimi yaşam tarzı değişikliği, KAH risk faktörlerinin kontrolü, kanıta dayalı farmakolojik tedavi ve hasta eğitimi içerir. Son Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarda yaşam tarzı değişiklikleri tarif edilmektedir[30].

2.2.4.2 Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü

Koroner kalp hastalığından korunma strajesinin temelinde yatan, klinik tabloya sebep olan yaşam biçimini ve çevresel değişkenleri ortadan kaldırmak ve yüksek risk taşıyan potansiyel hastaları teşhis edip, bunlarda bir takım özel tedbirler almaktır. Koroner kalp hastalığı multifaktöryel olduğundan hastanın tüm risk faktörlerinin bütüncül olarak göz önünde tutulması önem arz etmektedir. Böylece, kümelenmiş risk faktörlerinin sebep olacağı toplu etki göz önünde bulundurulmuş ve hastanın gerçek riski ortaya konulmuş olur. Hastanın tedavisini planlarken de maksat tüm risk parametrelerini bütüncül olarak düzeltmek olmalıdır[31].

Koroner kalp hastalığının günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)
8. HDL-kolesterolün 60 mg/dl üzerinde olması hastalık riskini azaltmakta ve risk hesaplamalarında bir risk faktörünün düşülmesini sağlamaktadır. HDL-kolesterol düşüklüğü bulunan bireylerde, ılımlı trigliserid yüksekliği (150-200 mg/dl) eşlik ediyorsa, total kolesterolün hedeflenen seviyesi 200 mg/dl'nin altında olmalıdır. Trigliserid yüksekliği, bel çevresi çapında artış ve hipertansiyonla seyreden Metabolik Sendrom'un koroner arter hastaları arasındaki sıklığı gözönünde tutulursa, bir kişide total kolesterol düzeyi normal (< 200 mg/dl) bile olsa, trigliseridlerin ılımlı yüksek olması durumu, bu sendromu belirlemek üzere uyarıcı olmalıdır[32].

A Sigara

Sigara endotel disfonksiyonu ve serbest radikal üretimi[33] üzerinden kalp damar hastalıkları için önemli bir risk parametresidir ve pasif içicilik gibi sigara maruziyeti de olmak üzere bütün sigara maruziyetleri kalp damar hastalarında ivedilikle kesilmelidir[34]. Hastanın sigarayı bırakmasının klinik gidişata katkısı çok net olarak ortaya konmuştur. Sigaranın bırakılması bütün koruyucu tedbirler içinde en mühimi olup, akut miyokard enfarktüsünü takiben görülen mortalitede %36 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir [35].

B Diyet (Tablo 2)

Önerilen Akdeniz tipi bir diyet tüm bireylerde kalp damar hastalıkları riskini azaltır. Umumiyetle, önerilen diyet için kurallara riayet edildiğinde, başka bir beslenme desteğine ihtiyaç duyulmaz. Enerji alımı, sağlıklı bir kiloyu ($VKI < 25 \text{ kg/m}^2$) devam ettirebilecek (veya ulaşacak) miktarlarla tahdit edilmelidir. Akdeniz diyetiyle beslenenlerde, normal diyetle beslenen popülasyona göre kardiyovasküler hastalıkların sıklığında ve gelişiminde azalma olduğu gösterilmiştir[36]. Akdeniz diyetinin en önemli bileşenlerinden birisi de çoklu doymamış yağ asidi olan PUFA'dır. Çoğunlukla yağlı balıkla alınan PUFA tüketiminin, özellikle trigliseritlerde azalma şeklinde, kardiyak risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Ancak, randomize kontrollü çalışmaların hepsinde KV olaylarda azalma izlenmemiştir[37]. Bu sebeple, son yayınlanan kılavuzlar, besin desteği yerine, balık tüketimi üzerinden PUFA alımının artırılmasını tavsiye etmektedir[38].

Önerilen Diyet Alımı
Toplam enerji alımının %10'undan azının doymuş yağlardan seçilmesi, bunun yerine çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketilmesi
Toplam enerji alımının $< \%1$ 'i trans doymamış yağ asitleri
Tuz tüketiminin günlük 5 gramın altında indirilmesi
Tam buğday ürünlerinden, meyve ve sebzelerden günlük 30-45 gram lif alımı
Günlük 200 gram meyve (2-3 porsiyon)
Günlük 200 gram sebze (2-3 porsiyon)
Biri yağlı balık olmak üzere haftada en az iki kez balık tüketilmesi
Alkollü içeceklerin erkeklerde günde 2 kadeh (20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günde 1 kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılması

Tablo 2: Koroner Arter Hastalığı'nda önerilen diyet (*Türk Kardiyoloji Derneği'nden alınmıştır.*)

C Kilo yönetimi

Hem kilo fazlalığı hem de obezite, koroner arter hastalığına bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Obezite adiposit dokudan kan dolaşımına geçen kardiyovasküler sistem üzerine negatif tesirlere yol açacak, insülin direncine katkıda bulunan maddelerin salınımına sebep olur. Bu nedenle obez ve aşırı kilolu kişilerde, kan basıncı, dislipidemi ve glukoz metabolizması üzerine müsbet tesirler elde etmek için kilo verme tavsiye edilmektedir [38]. Uyku apnesi bulgu ve semptomlarının varlığı, özellikle obez hastalarda, büyük bir dikkatle tetkik edilmelidir. Uyku apnesi sendromu, kalp damar hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditede artışın önemli bir bileşenidir[39].

D Lipit yönetimi

Dislipidemi, farmakolojik ve yaşam tarzı girişimleri ile, kardiyoloji derneklerinin kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir. Bilinen KAH'ı olan hastalar, kardiyovasküler olaylar için çok yüksek riskli kabul edilir ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülmelidir. Tedavide elde edilmesi gereken LDL değeri 70 mg/dl'ye ulaşılamıyorsa %50 düşürülmesidir. Hastaların çoğunda statin monoterapisi ile bu hedefe ulaşılabilmektedir [20].

E Fiziksel aktivite

Düzenli fiziksel aktivite, bilinen KAH'ı olan hastalarda KV morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkilidir ve günlük aktivitelere dahil edilmelidir. Aerobik egzersiz, yapılandırılmış kardiyak rehabilitasyon programının bir parçası olarak bilinen KAH olan hastalara önerilmelidir, ancak hem egzersiz kapasitesi hem de egzersizle ilişkili risklerin değerlendirilmesi gerekir. AMİ, Koroner Arter Bypass Greft(KABG), perkütan koroner girişim (PKG), kararlı anjina pektoris ya da kronik

kararlı kalp yetersizliği öyküsü olan hastalar, haftada 3 günden fazla, 30 dakika süren, orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz yapmalıdır [31].

F Cinsel aktivite

Cinsel aktivite, aktivitenin tipine göre değişmekle birlikte, ekseriyetle, 6 metabolik aktivite (MET) kadar bir iş yüküne denk gelmektedir. (1 MET yaklaşık olarak 3.5 ml oksijen tüketimi/kg/dak.'a eşittir). Cinsel uyarılma için gerekli olan sempatik deşarj ve sistolik kan basıncında gelişen artma ile bu iş yükü çok daha fazla olabilir. Cinsel aktivite bu sebeple, iskeminin başlıca tetikleyicisi olabilir ve diğer fiziksel egzersizlerde tatbik edildiği gibi öncesinde nitrogliserin alımı ile sağlıklı bir şekilde yürütülebilir[40].

Hafif anjinası, başarılı bir koroner girişimi ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf I kalp yetersizliği olan bireyler umumiyetle, cinsel aktiviteye tekrar başlamadan önce özel bir incelemeye tabi tutulması gerekemeyebilirler. Orta şiddette anjinayı da içeren klinik etkilenmenin aşıkard olduğu hasta grubunda, risk değerlendirme ve hastayı rahatlatmanın bir yolu olarak efor testi tatbik edilebilir. Efor eğitimi, cinsel aktivite esnasında miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak ve egzersiz kapasitesini daha yüksek seviyelere çıkarmak için hastalarda mutlaka düşünölmelidir [41].

Eretil disfonksiyon (ED) koroner arter hastalığının tüm risk faktörleri ile ilişkili bir tablodur ve koroner arter hastalarında sıkça izlenir. ED ve KAH tabloları incelendiğinde, ikisinde de endotel fonksiyon bozukluğu ve antihipertansif ajanlara- özellikle beta-blokerlere ve tiazid tipi diüretik ajanlara bağlı cinsel fonksiyon bozukluğu izlenmektedir[42].

G Arteryel Hipertansiyon

Sistolik kan basıncının kontrol altına alınması için özel bir mesai harcanmalıdır, bununla birlikte hipertansiyonun doğru teşhis edilmesi için 24 saatlik ambulatuar ve kan basıncı takibi sonucu kabul edilen eşik değer klinik ile muayenehanede birbirinden farklıdır.

Sistolik kan basıncında yükseklik; KAH dışında kalp yetmezliği, SVO ve renal etkilenme için önemli bir risk faktörü olma niteliği taşımaktadır. Hipertansiyonu olan KKAH hastalarında, sistolik kan basıncının (SKB) <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <90 mmHg'nin altında seyretmesi tavsiye edilmektedir. Son veriler ışığında, SKB/DKB değerlerini 130– 139/80–85 mmHg arasında tutulması ve bu değerlerin hedeflenmesinin akılcı olacağını belirtmektedir. Diyabetik bireylerde ise arteriyel kan basıncı hedefi<140/85 mmHg'nin altı olarak tespit edilmelidir[43],[38].

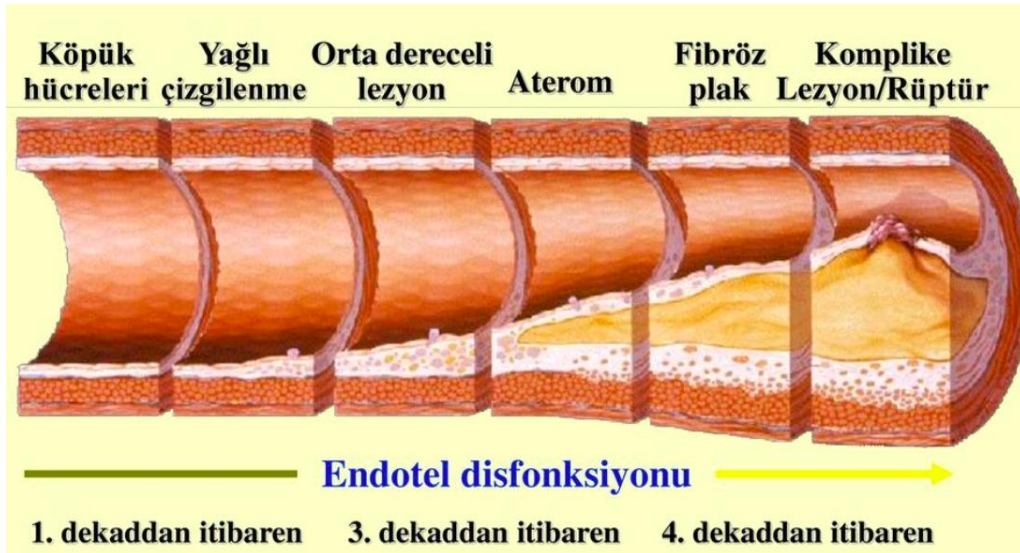
H Diyabet ve diğer hastalıklar

Diabetes mellitus kalp damar komplikasyonları için önemli bir risk parametresi olmakla, KAH kliniğinde kötüleşme riskini barındır ve genellikle glikolize hemoglobin (HbA1c) <7 (53 mmol/ mol) ve bireysel olarak <6.5–6.9 olacak şekilde (48–52 mmol/ mol), tutulmaya çalışılmalıdır. Plazma glukoz seviyesinin kontrolü; yaş, komplikasyonların bulunması ve DM'in süresi gibi hastaya bağlı bir takım değerlendirmelerin temelinde kaydedilmelidir [44].

Kronik böbrek hastalığı (KBH)'a sahip bireyler daha büyük risk altında olup, LDL hedefi 70'in altında olacak şekilde belirlenmelidir. KBH 1-2 evresinde (GFR>60-89 mL/dk/1.73 m²) statin molekülü hastalarca iyi tolere edilirken, evre 3-5 KBH'da böbrekler itirahı oldukça düşük düzeyde olan statinlerin kullanılması dikkatle düşünülmelidir[45].

2.2.5. Ateroskleroz

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasında okside olmuş LDL'lerin, plazmadaki diğer yapı taşları ve fibröz doku ile birlikte oluşturduğu değişikliğin ismidir. Ateroskleroz yaşla beraber giderek artan ve yavaş yavaş kan akımını tamamen engelleyecek bir mekanik obstrüksiyona yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca ateroskleroz mekanizması ile meydana gelen ve tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebeplerinden gelişen hastalıklar şunlardır:



Şekil 3: 1.nci dekattan itibaren intima tabakası içerisinde kolesterol plağının gelişimi Seung ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [46].

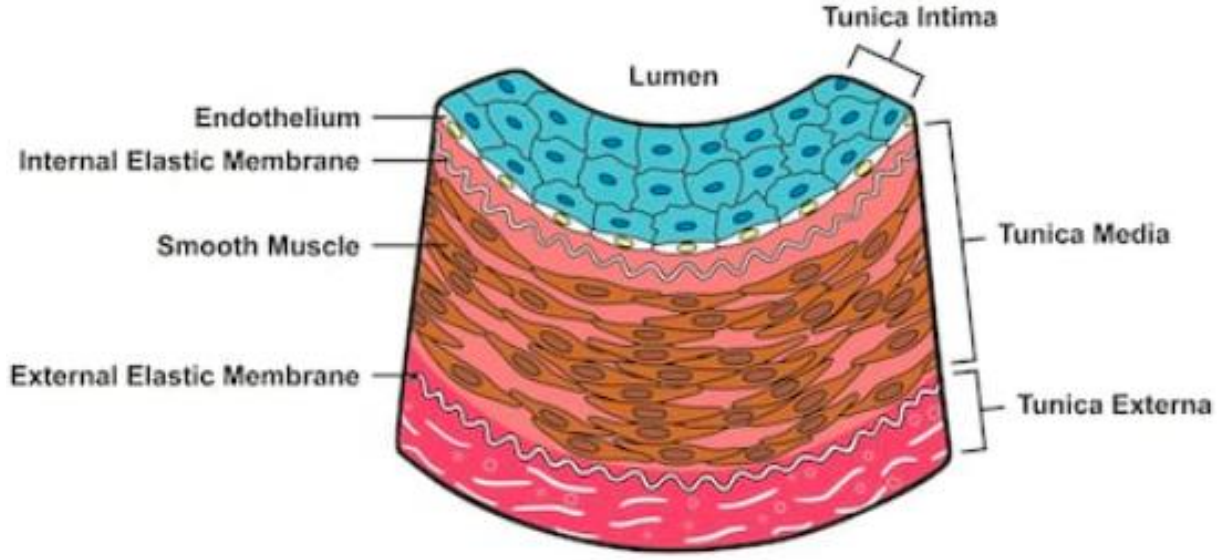
1. Koroner Arter hastalığı
2. Serebro Vasküler Hastalıklar
3. Periferik Arter Hastalığı
4. Aortik Ateroskleroz

2.2.5.1. Patogenez

Arter duvarında üç tabaka bulunmaktadır [47].

1. Tunika intima: En içte bulunan tabakadır. Lamina elastika interna ile sınırlı, bazal membran üzerine yerleşmiş tek katlı endotel hücrelerden oluşur.
2. Tunika media: Lamina elastika internayı çevreleyen bu tabaka arterin yapısına göre değişiklik gösterir. Küçük arterlerde tek tabaka düz kastan oluşur. Aorta gibi büyük arterlerde media tabakasında iyi gelişmiş düz kas hücreleri ile sarılmış elastinden zengin hücre dışı matriks bulunmaktadır.
3. Tunika adventisia: Damarın en dışında yerleşmiş, kan damarları ve sinir uçları barındıran bağ dokusu yapısındaki tabakadır.

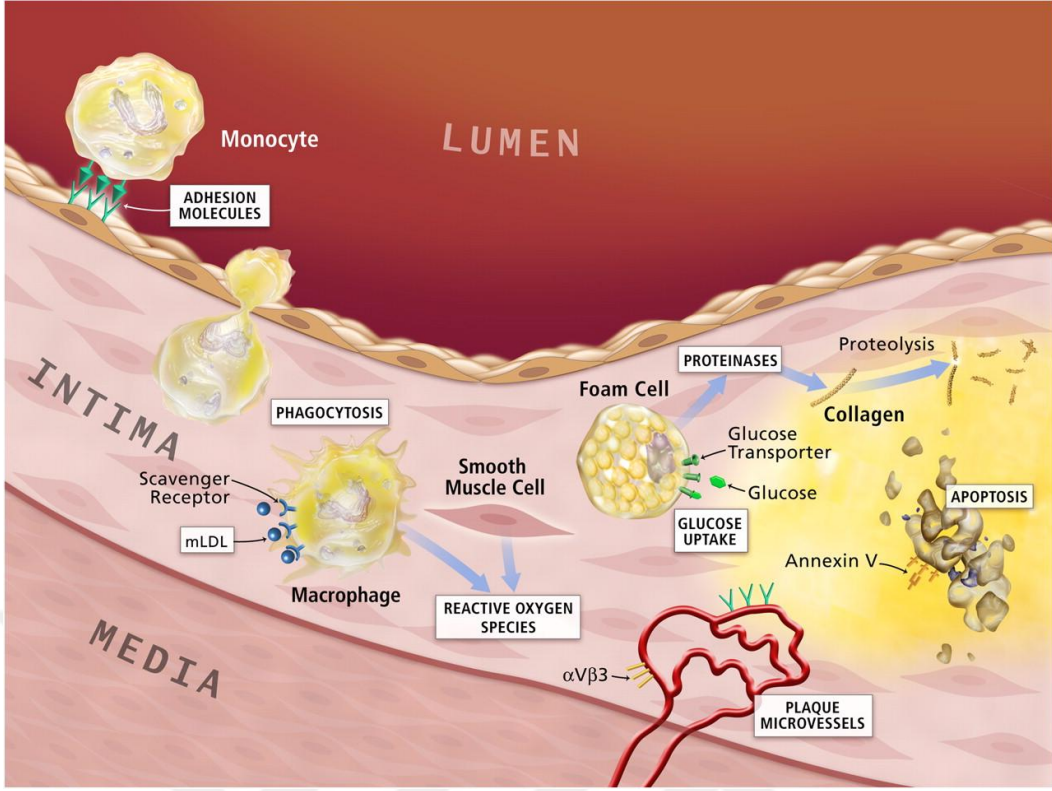
The Structure of an Artery Wall



Şekil 4: Arter duvarındaki intima, media ve eksterna tabakaları ve bunları döşeyen endotel ve düz kas hücrelerinin gösterimi (*Udaix*'den alınmıştır.)

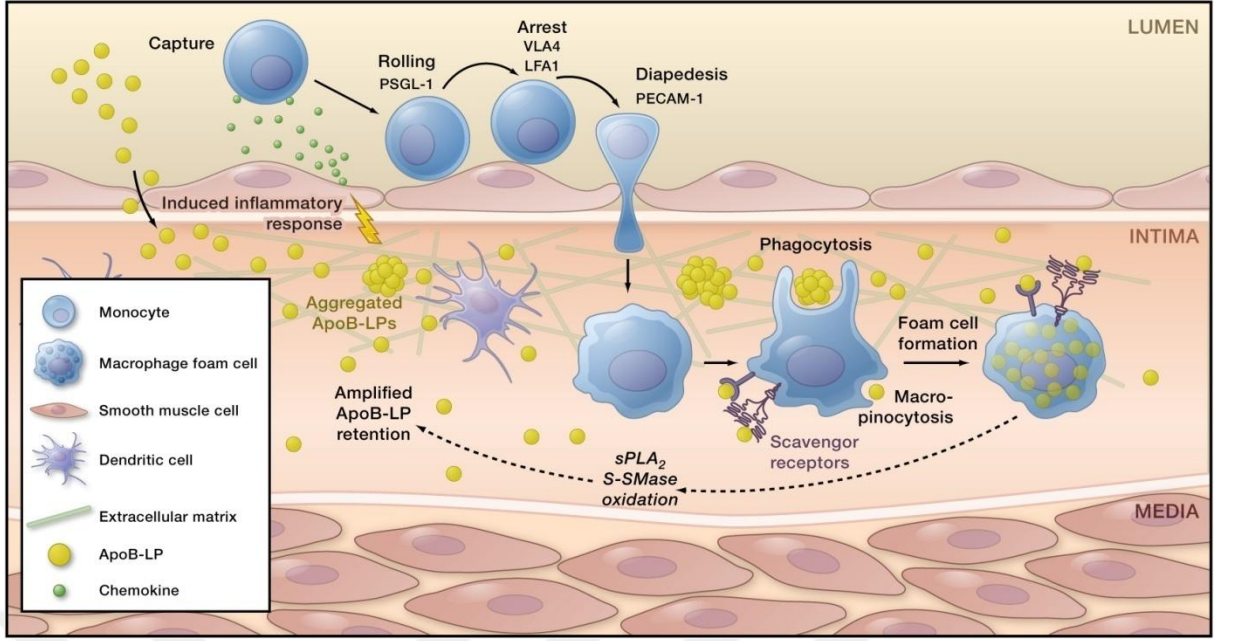
Genellikle adölesan dönemde, makrofajlarda birikmeye başlayan lipidler, damarın iç tabakasını döşeyen tunica intimadaki düz kas hücrelerinde lipid damlacıkları halinde birikir ki bu görüntüye yağlı çizgilenme (fatty streak) denir. Oluşan bu lezyondaki dominant hücre tipi makrofajlardır. Adölesan dönemin sonlarında oluşan, interstisyel alandaki okside LDL'lerden oluşan partiküllere "preaterom" denir [48].

Damar duvarında biriken yağlı çizgilenmeye sebep olan okside olmuş LDL molekülleri dolaşımdan monositlerin subendotelyal bölgeye göçünü tetikler. Bu göç moleküler düzeyde vasküler düz kas hücreleri ve endotelden salınan kemokin (C-C motif) ligand-2 (CCL-2)'nin monositlerin yüzeyindeki C-C kemokin reseptör 2 CCR 2 reseptörlerince algılanması sonucu gerçekleşir. Monositler endotel hücrelerinde üretilen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM- 1) sayesinde endotele adezyonda bulunur ve subendotelyal alana geçerler [49]. Subendotelyal alanda monosit migrasyonu, endotel hücreleri, düz kas hücrelerinden salınan kemotaktik ajanlarla devam eder.



Şekil 5: Aterosklerozun moleküler ve hüresel aşaması, Libby ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [50].

İntimada karşılaştığı lipoproteinler, sitokinler, kemotaktik ve büyüme faktörleri etkisiyle monositler aktive olup doku makrofajlarına dönüşürler. Makrofajlar yüzeyinde bulunan scavenger (çöpçü) reseptörleri ile okside LDL partiküllerini fagosit eder. Bunlardan en iyi bilineni scavenger reseptör A'dır [51]. Fakat makrofajlar bu LDL partiküllerini parçalayamayarak faom cell'lere (köpük hücreleri) dönerler. Sitoplazması okside LDL ile dolan hücreler sitoplazmik faaliyetlerini devam ettiremeyerek apoptozise girer ve damarın içinde sarı renkte parlayan aterom plaklarını oluşturur. 3 ve 4.ncü dekadlarda aterom plağının yüzeyini endotel hücrelerinin çevrelediği düz kas hücrelerinden zengin bir fibröz tabaka kaplar. Bu fibröz tabaka sınırlanmış bir granülasyon dokusudur.



Şekil 6: Aterosklerozun primer molekülü makrofajın, ateroskleroz sahasına gelip inflamasyonu başlatması ve okside LDL moleküllerini fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşmesi. (Sciencedirect.com'dan alınmıştır.)

Hemodinamik faktörlerin içinde bulunduğu pek çok unsur (mekanik stres, immunolojik süreçler, hiperhomosisteinemi, hiperkolesterolemi, stres, sigara tüketimi) endotel disfonksiyonuna yol açarak subendotelyal tabakayı ortaya çıkarır. Dolaşımdaki makrofajlar açığa çıkan subendotelyumdaki kolesterolü dolaşımdan temizlemeye uğraşırken, trombositler aktive olarak hasarlı bölgeye önce adezyon ve sonra aggregasyon yapmaya başlarlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin salınması düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçüne ve proliferasyonuna yol açar. Endotel disfonksiyonu gelişmiş hastalarda mevcut kliniği tetikleyecek mekanizma tam olarak ortaya konamamışsa da oklar dislipidemi, hipertansiyon, sigara, inflamasyon ve stres gibi faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır [52].

2.3 Koroner Kollateral Gelişimi

2.3.1 Tanım

Kollateral dolaşım, aynı koroner arterin farklı bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında ince anastomoz dalları ile bağlantı kurulan, normalde görülmeyen bir vasküler ağdır. Koroner arterlerin proksimal bölgelerinde ciddi bir darlık veya tamamen bir tıkanma meydana gelmesi halinde distal kısımda kalan damarsal bölgedeki miyokard perfüzyonunda bozulmalar meydana gelir. Bu durumda kollateral dolaşım mekanizmaları devreye girer ve alternatif perfüzyon sağlanmaya çalışılır [53].

Kollateral oluşumlar görüntüleme sistemlerinin çözünürlük kapasiteleriyle ölçülemeyecek çapta olmalarından dolayı (<200 mikrometre) miyokard perfüzyonu normal olan kişilerde veya koroner arterleri minimal derecede etkilenen kişilerde görüntülenemezler[54],[55]. Kolateraller genel olarak koroner arter darlığı %90'ı geçinceye kadar anjiyografik olarak görüntülenemezler. Koroner arterlerin tam tıkanması halinde kollateraller akımın %50' sini karşılarlar ve bu şekilde miyokardın artan oksijen ihtiyacına karşı perfüzyonunu sağlayarak 'korunmuş alanlar' oluşmasını sağlarlar [2].

2.3.2 Tarihçe

Albrecht von Haller, 1757 yılında insan kalbini disseke edip inceleyerek, koroner arterlerde yüksek arteriyel basınca maruz kalmış damarlarda interarteriyel bağlantı sistemlerini sağlayan kanıtların olduğunu göstermiştir [56]. Ayrıca bu kanalların kapillerden daha geniş ve fonksiyonel arterler olduğu gösterilmiştir. Bundan bir yüzyıl sonra Cohnheim, Hyrtl ve Henle gibi önemli anatomistler tarafından bu yeni oluşumların koroner arterlerin uçları olduğunu gösterilmiştir.

Bin dokuzyüzlü yılların başlarında Spalteholz tarafından yapılan bir çalışmada bu kollateral kanalların sağlıklı bireylerin kalbinde bulunduğu bildirilmiştir[57],[53]. Schlesinger 1938 yılında bu bulguları reddederek kollaterallerin pek öneminin olmadığını ve insan kalplerinde toplamda sadece %4 oranında olduğunu belirtmiştir[53]. En sonunda Longland ve Fulton tarafından kollaterallerin hem sağlıklı hem de KAH olan kişilerde olduğu gösterilmiştir[58]. Longland, kollaterallerin sadece anatomik arter uçları olmadığını, bunun tersine arterioller düzeyde orta kısımda bir kök ile girintisi olan bağlantılar olduğunu göstermiştir[58]. Schaper 1960'ların

sonlarında deneysel olarak 2-3 haftalık süreçte oluşturduğu koroner arter oklüzyonu modelinde, koroner kollateral gelişimin, epikardiyal epitelin hemen altındaki mevcut pre-arteriollerden olduğunu göstermiştir[59].

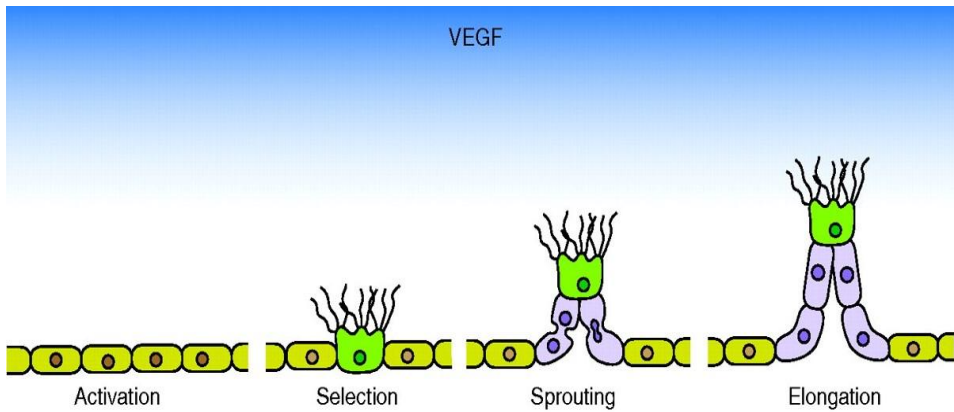
2.3.3 Koroner kollateral gelişim mekanizmaları

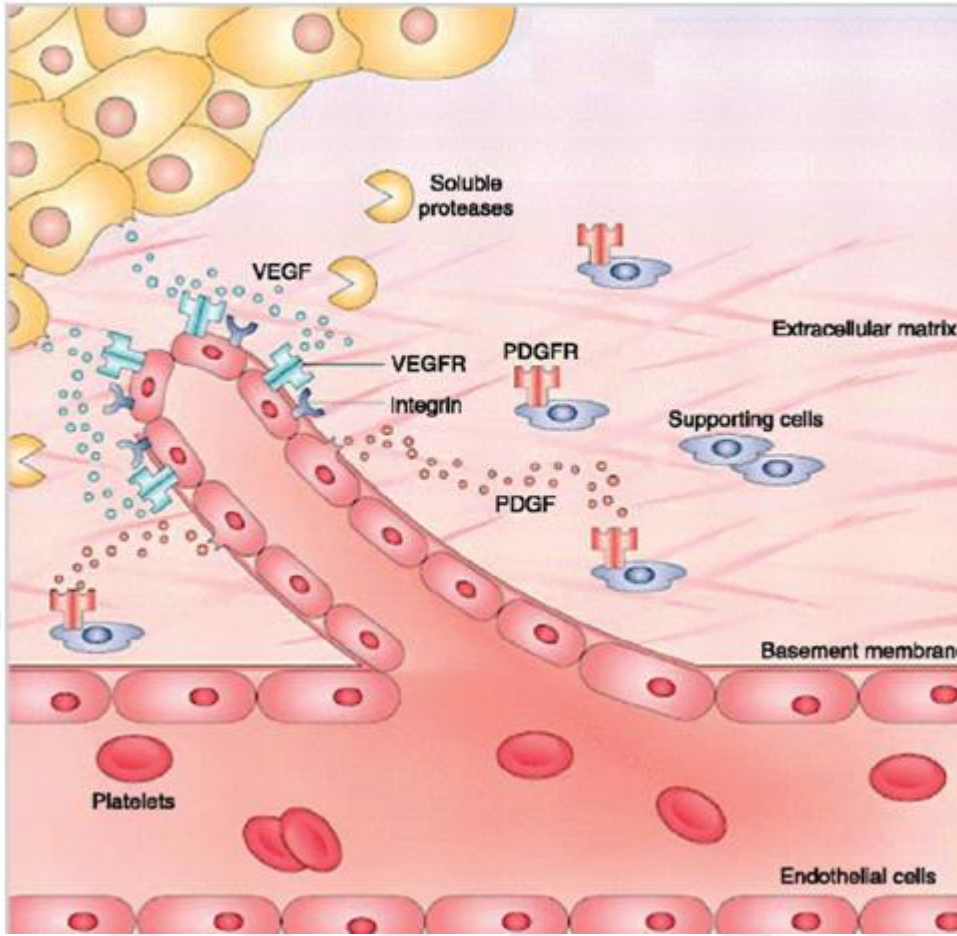
Koroner arterler histolojik olarak düz kas kılıfı ile içten endotelial hücrelerle kaplı geniş arterlerdir. Koroner arterler prekapiller arteriyollerle sonlanarak sonrasında kapillere dönüşürler. Bu kapillerler sonrasında giderek geniş venleri oluşturacak postkapiller venülleri beslerler.

Damar oluşumunda temel olarak vaskülojeniz, anjiogenez ve arteriyogenez olmak üzere 3 farklı mekanizma tanımlanmıştır[60].

2.3.3.1 Anjiogenez

Anjiogenez mevcut bir damar yapısından yeni kapillerlerin filizlenip fonksiyonel damarların gelişimiyle neticelenen bir süreçtir. Bu süreç, ilk olarak kapiller düzeyde yeni mikrodamarların gelişimi ile sonuçlanır (damar çapı 5-8 mikrometre). Vasküler endotelium normal şartlar altında, hemostaz içeren birçok aktivite, savunma reaksiyonları, tamir sırasındaki anjiogenez filizlenme ve patolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu sebeple endotelium anjiogenezle ilgili olduğu kadar normal düzenlenmeler dışında tümör büyümesi, metastaz, romatoid artrit ve retinopati gibi önemli patojenik proseslerde de karşımıza çıkabilir[60],[61].

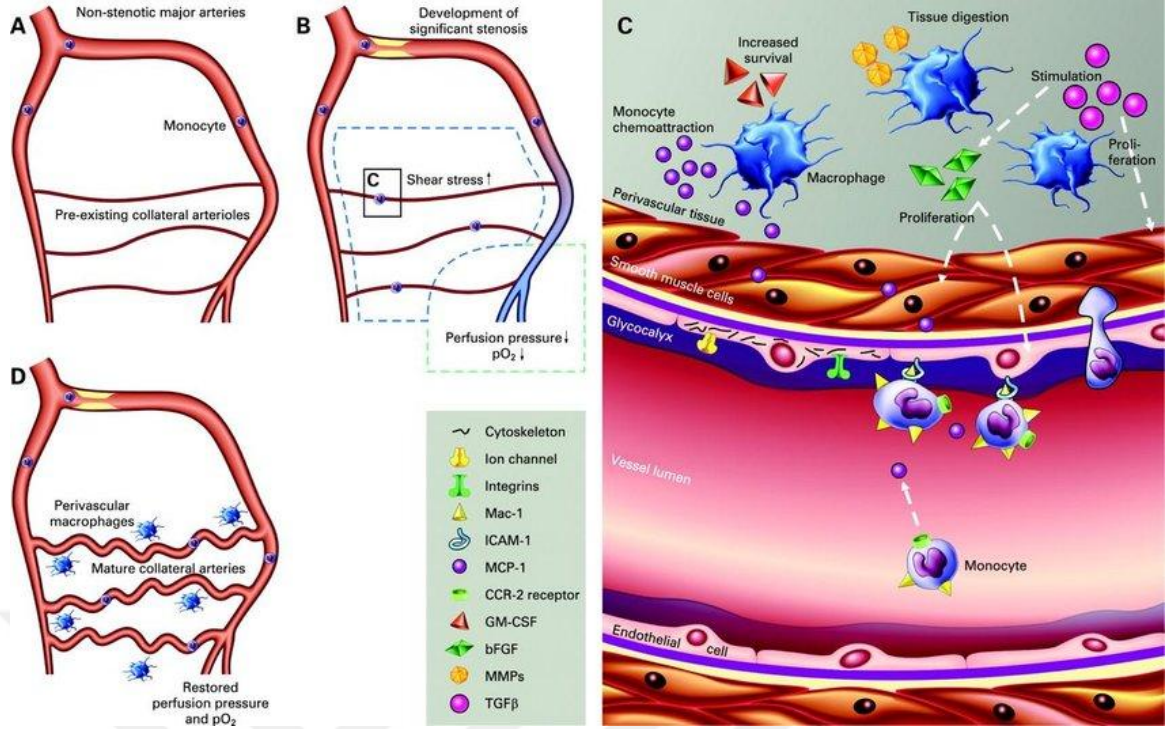




Şekil 7 :Önce tip cell ismi verilen özelleşmiş bir öncü endotel hücresi ve bunu takiben stalker endotel hücreleri tarafından algılanan VEGF sinyalleriyle anjiogenez başlar(üstte). Damarsal yapıya ihtiyaç duyan hücreden salınan NO, VEGF ve PDGF'ye cevap olarak entodelyal hücreleri tarafından VEGF ve sinyali algılanır(alтта).

2.3.3.2 Arteriogenez

Arteriogenez mevcut olup da fonksiyon görmeyen yada yeni oluşan kollateral yapıların vasküler düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks ile şekillenerek fonksiyonel bir damar yapısına dönüşmesi olarak tanımlanır. Vazomotor düz kasların gelişimi ve endotelin mitoz bölünmesiyle yürütülen bu süreç bir çok büyüme faktörünce kontrol edilmektedir. Bunlardan en önemlisi endotel hücrelerine özgü fibroblast büyüme faktörüdür[55]. PDGF olarak bilinen büyüme faktörü periendotel hücrelerinin oluşmasıyla bu hücrelerin yeni filizlenen damarların etrafına doğru göç etmesinde önemli bir role sahiptir [62].

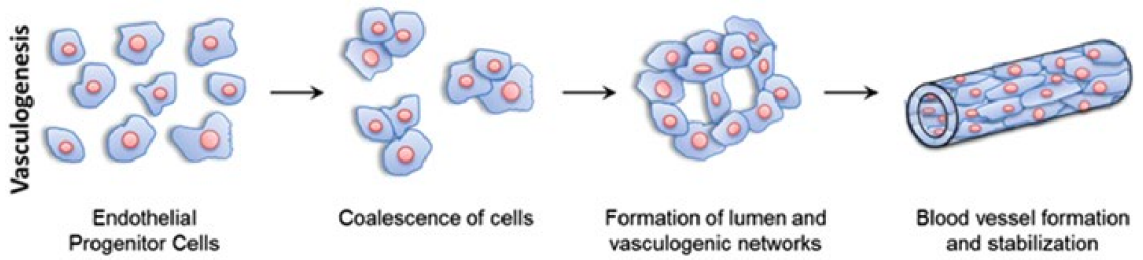


Şekil 8: A'da darlık olmayan koroner arter, B'de darlık sonrası artan duvar stresi görülmektedir. C'de monositlerin kollateral sahasına ulaşip, makrofaja dönüşmeleri ve proliferasyonda yer almaları, D'de olgunlaşmış kollateral damarlar görülmektedir. (2009,Heart'dan alınmıştır.)

Arteriyogenezde, oklüzyonu takiben poststenotik basınçta düşme ile akım, mevcut arteriyollere yönelir. Henüz dikkate değer bir çapa sahip olmayan bu arteriyoller, saatler-günler içerisinde 20-50 kat çap artışı ile makroskopik olarak görünebilir arterlere dönüşmektedir. Bu süreçte shear stres (duvar stresi), Nitrik Oksit (NO), b-FGF, monosit ve Granülosit- koloni stimulan faktör (G-CSF)'in etkin rol aldığı gösterilmiştir. Arteriyollere dolan yüksek basınç ve volümde akan kan, endotellerin geçirgenliğinin artması ile damar dışına protein ve fibrinojen olarak sızar. Böylece endotel, fibroblast ve diğer hücrelerin, yeni damar cidarını oluşturmak için göç edecekleri matrijel yüzey oluşur. Kollateral gelişimi esnasında damar çapının artması için gelişmiş bir proteinden ve ekstraselüller matris elemanlarından zengin bir mikroçevre oluşur [15].

2.3.3.3 Vaskülojeniz

Vasküler gelişimin erken aşaması olan vaskülogenezis terimi embriyonik dönem damar gelişimi için kullanılmaktadır. Endotelyal progenitor hücrelerin organizasyonu, farklılaşması ve lümen formunda vasküler bir ağ oluşturmasıyla neticelenen bir süreçtir.



Şekil 9 : Embriyonik döneme ait endotelyal progenitor hücrelerin organize olmaları ve lümen oluşturup olgun damar formuna dönmeleri. (*Microscale Technologies for Engineering Complex Tissue Structure'dan alınmıştır.*)

2.4. Koroner Arter Hastalığında Kollaterallerin Klinik Önemi

Akut miyokard enfarktüsünde koroner arterin trombotik olarak tıkanması, kalp dokusunda geri dönüşsüz hasara sebep olarak ilgili bölgede duvar hareket kusuruna yol açar. Fakat bölgeye yan damarlardan kollateral akım ile beslenme sağlanmış ise bu durumda tıkanan damara bağlı hipoksi ve nekroz oldukça kısıtlı kalacaktır. Anjiyoplasti uygulanarak belli periyodlarla koroner oklüzyon oluşturulduğunda, kollateral gelişiminin, bölgesel miyokard iskemi ve nekrozunu anlamlı olarak azalttığı, miyokard perfuzyon sintigrafisi ile yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir[63]. Gelişmiş koroner kollaterallerin, sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki olumlu etkisi, pek çok çalışmada gösterilmiştir [63],[64],[65]. İstenen düzeyde kollateral gelişiminin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin, akut miyokard iskemisinin erken safhasında bile olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda kollateraller tarafından sağlanan oksijen desteği, miyokard dokusunun canlılığının idamesinde olumlu bir katkı yapmaktadır. Kollateral dolaşımın gelişmesiyle korele olarak, AMİ sonrası ejeksiyon fraksiyonunun, infarkt alanının azalmasına bağlı olarak artmakta olduğu

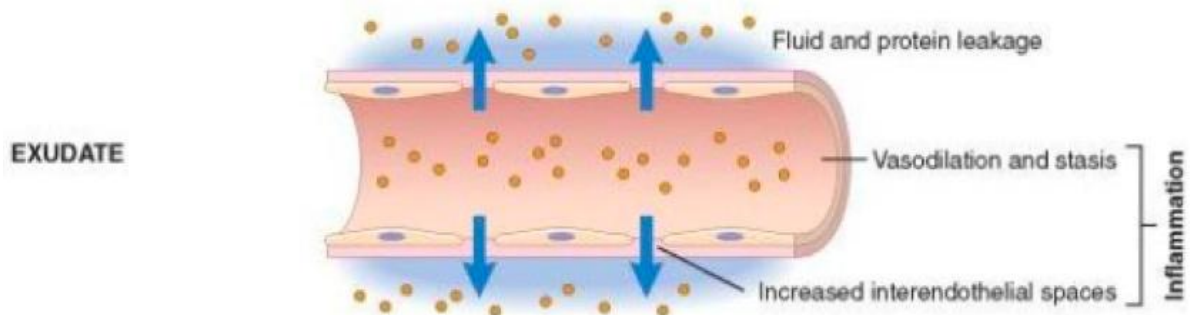
gösterilmiştir [63],[66]. Anevrizmaya bağlı dilatasyon, yırtılma (rüptür) riski de kollateral gelişimi olan gruplarda en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir[66],[67].

2.5 Büyüme Faktörleri, hs-CRP ve ADAMTS'ler

2.5.1 VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

Embriyoda ilk gelişen organ sistemlerinden olan kan damar sistemi, hemanjioblastların vaskulogenez için endotelial hücrelere dönüşmesiyle gerçekleşir. Endotelial hücreler tüm vücutta kan damarlarını ve perilenfatik alanda ise lenfanjiogenez ile lenfatik damarları oluşturur. Tüm bu karmaşık ve sistematik sürecin kalbinde, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri (VEGF'ler) ve reseptörleri Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörleri (VEGFR)'ler yer alır [68]. Büyüme-gelişme ve erişkin dönemde; VEGF uyarısı, yeni kan damarlarının oluşumunun yanında, mevcut damarların yapısal bütünlüğünün sağlanması ve yeniden organize edilmesi için eşsiz bir moleküldür[69].

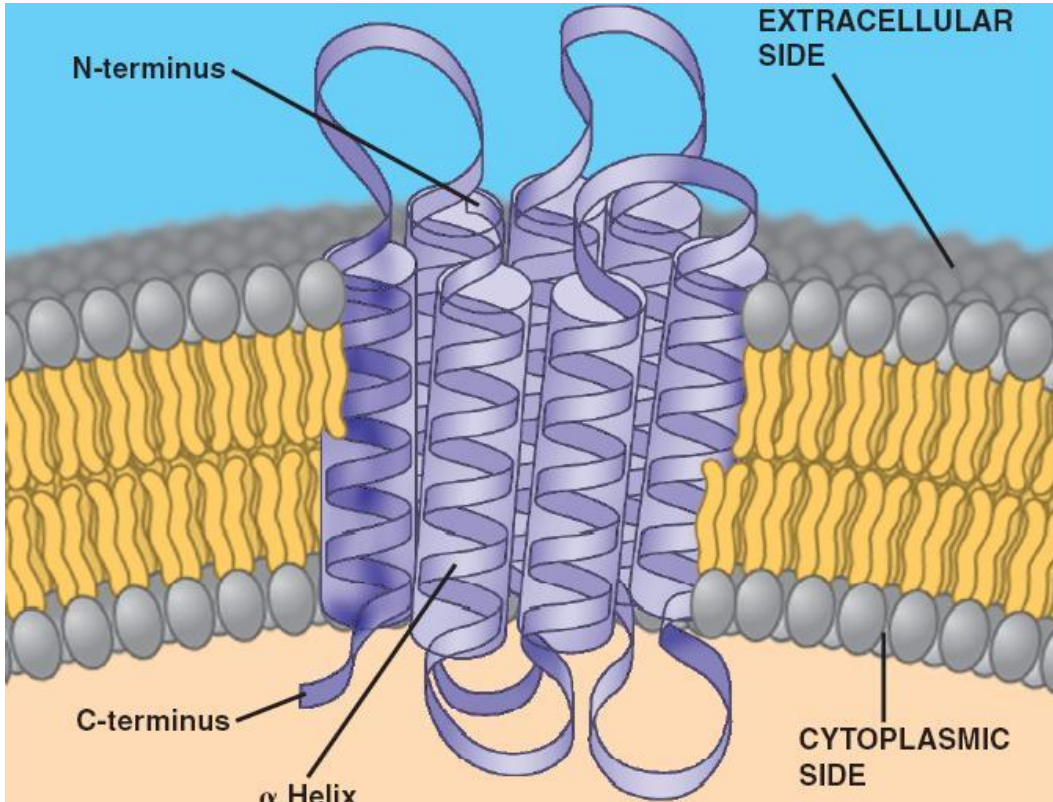
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi ilk keşfedildiğinde, deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda vasküler sızıntı başlattığı için Vasküler Permeabilite Faktörü olarak isimlendirilmişti. 1980'lerin sonunda ise, bu aileden ilk özel anjiyogenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya vasküler endotelial büyüme faktörü adı verildi [70].



Şekil 10 : İnflamasyon sırasında intravasküler alandan ekstrasvasküler alana sıvı ve protein kaçıışı(de Gruyter)'den alınmıştır.

İnsan genomunda vaskülogenez, anjiyogenez ve lenfanjiyogenezden sorumlu 5 VEGF ailesi büyüme faktörü tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, PlGF(Plasental Büyüme Faktörü), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D'dir[71]. Son zamanlarda klinik önemi henüz tam anlaşılmamış VEGF-E ve VEGF-F gibi yeni VEGF'ler de tanımlanmıştır[72].

Hipoksi tarafından indüklenen VEGF, tirozin kinaz aktivitesi bulunan reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır. Bu reseptörler VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 olup, bunlar içerisinde damar endotelinde sinyalizasyondan esas sorumlu VEGFR2'dir. VEGFR reseptörleri benzer bir ortak yapısal organizasyon gösterir ki bu 7 adet ekstraselüler immunglobulin ünitesi, transmembran birim ve hücre içinde bölünmüş bir tirozin kinaz ünitesinden ibarettir. VEGFR'ler kendi içinde aktivasyon moduna, sinyal ve biyolojik etkilerine göre farklılıklar arzeder. Endotel hücrelerinin dışında monosit, makrofaj ve vasküler düz kas hücreleri ve nöronal hücreler de VEGF reseptörü taşımaktadır [69].

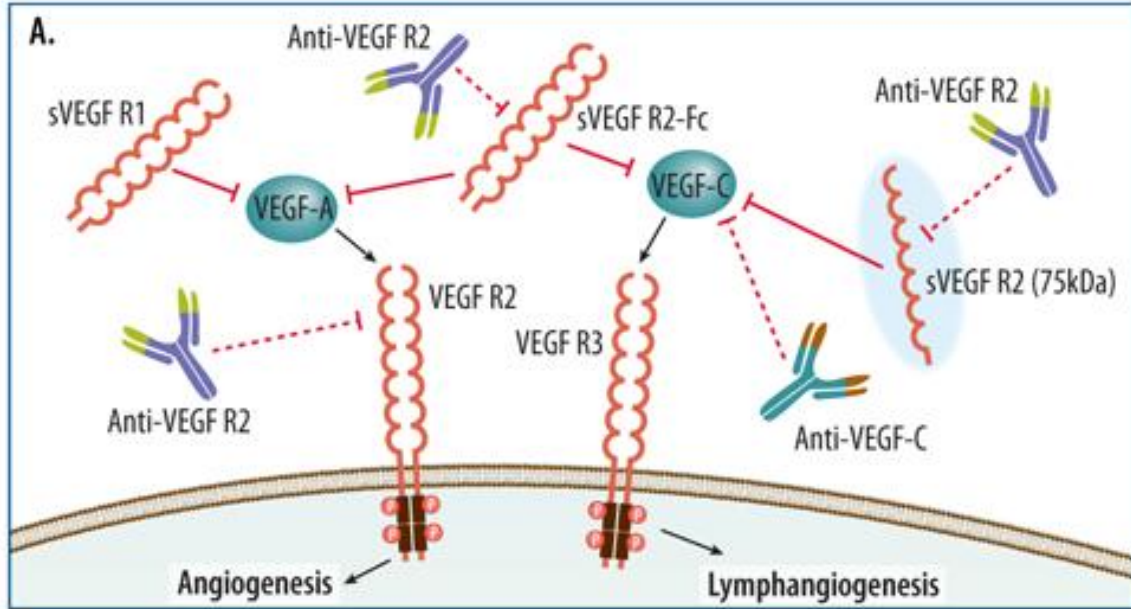


Şekil11:VEGFR2,

transmembran

yapısı

(<https://bio1151b.nicerweb.net/Locked/media/ch07/transmembrane.html>'den alınmıştır.)



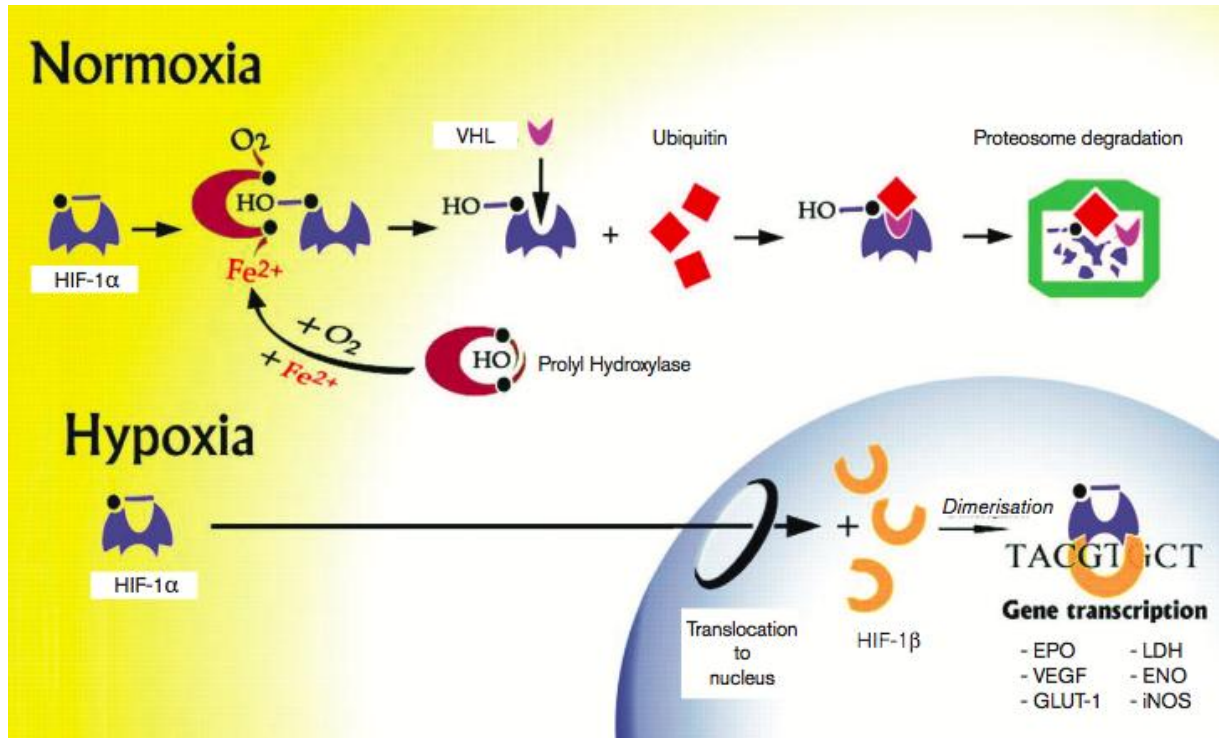
Şekil 12 : Anjiyogenezden sorumlu VEGFR2, ligandları VEGFA ve Anti VEGF R2 ile, lenfanjiyogenezden sorumlu VEGFR3 ligandı VEGF-C McGlöthen ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [73].

2.5.1.1 VEGF-A

İlk olarak tanımlanan VEGF'dir, aynı zamanda VPF olarak da isimlendirilmiştir. VEGF-A, fizyolojik olarak VEGF'in en sık iş gören ve dolaşımda rastlanan formudur. VEGFR-1 ve VEGFR-2'yi reseptör olarak tanısa da, VEGFR-2'ye 10 kat daha fazla afinitesi vardır[68],[69]. VEGF-A'nın yapısı disülfid bağlarıyla kovalent bağlanmış antiparalel uzanan homodimerlerden oluşur[74]. VEGFR-1 ve VEGFR-2'den başka bazı VEGF-A izoformları heparin (fizyolojik olarak heparan sulfat proteoglikan) ve non-tirozin kinaz reseptörler olan Neuropilin-1 ve Neuropilin-2 ile de bağlanmaktadır[75],[76],[77].

VEGF-A'nın yüzlerce izoformu tanımlanmıştır. Bunların içerisinde en önemli 4 izotop VEGF-A 121, VEGF-A 206, VEGF-A 165, VEGF-A 189'dur. Bunlar aynı zamanda ekstraselüler matrikse salınması vebağlanabilmesiile dikkati çeker.

VEGF-A endotel hücreler ve lökositlerce üretilmektedir. Hipoksinin yanında hiperglisemi de VEGF-A'nın üretilmesi için bir uyarandır[78], [79]. Hipoksi durumunda HIF-1(hipoxia inducible factor) (Nükleer Faktör Kappa B) NF-KB yoluğı üzerinden VEGF'in aktivasyonunu indüklemektedir [80].



Şekil 13: Normal oksijenizasyon durumunda HIF-1a, Oksijen atomu ve Von Hippel Lindau (VHL) proteiniyle birleşmektedir. Ubiquitin molekolünün işaretlediği bu kompleks proteozomda yıkılmaktadır. Hipoksi'de ise HIF-1a serbest halde, yıkımdan kurtulup çekirdeğe ulaşmaktadır. Burada HIF-1B ile birleşerek, EPO (Eritropoietin), VEGF(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), LDH (Laktat Dehidrogenaz), GLUT1 (Glukoz Transporter), iNOS(inflamatuvar Nitrik Oksit) ve ENO (Endotelial Nitrik Oksit) proteinlerinin üretimini tetiklemektedir. LaManna ve arkadaşlarından [81] alınmıştır.

VEGF-A'nın endotel hücrelerinin hem proliferasyonunu, hem migrasyonunu ve bunların yanında vasküler permeabiliteyi arttırdığı; böylece güçlü bir anjiogenik özellik gösterdiği bilinmektedir.[82],[83],[84]. Biyolojik aktivitesinin büyük bir kısmını VEGFR-

2 reseptörü üzerinden gösterir[85]. VEGFR-1, VEGFR-2'nin inhibisyonu ve anjiogenezin modülatörü olarak görev aldığı düşünülmektedir[86],[87]. VEGF-A'nın lenfanjiogenez üzerine indükleyici etkileri tartışmalıdır. Rissanen ve arkadaşları deneysel bir modelde yaptığı çalışmada Adenovirüsten elde edilen VEGF-A'nın lenfanjiogenez üzerine etkileri olmadığını gösterirken, Nagy ve arkadaşları aynı metod ile VEGF-A'nın anjiogenez ile birlikte lenfanjiogenez de indüklediğini göstermişlerdir [88], [89].

2.5.1.2. VEGF-B

VEGF-B – aynı zamanda VEGF-related faktör/VRF olarak da bilinir. Daha çok kalp ve iskelet kası olmak üzere çok çeşitli dokulara dağılmış olarak bulunur, fetal dönemin sonuna doğru üretilir [90]. VEGF-B ; VEGFR1 üzerinden etki göstermektedir. Özellikle kalp dokusunda, endotel hücrelerine yağ asidi alınmasında kilit öneme sahiptir. VEGFR1 ligandlarının yol açtığı biyolojik süreçler henüz net olarak açığa çıkarılamamıştır [69]. VEGF-B'nin mitojenik ve vasküler permeabilite etkileri üzerine tartışmalar devam etmektedir. Silvestre ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VEGF-B'nin anjiogenez üzerine VEGF-A 165'e yakın etkileri olduğunu göstermişlerdir[91]. Bununla birlikte Rissanen ve arkadaşları VEGF-B'nin hem anjiogenez hem de lenfanjiogenez üzerine etkin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır[88].

2.5.1.3. VEGF-C ve VEGF-D

VEGF-C, VEGF-ilişkili protein olarak da isimlendirilir, VEGF-D ise c-fos induced growth factor/FIGF olarak da isimlendirilir[92],[93]. Hem VEGF-C ve hem de VEGF-D endotel hücrelerde migrasyon ve proliferasyonu indüklerken, vasküler permeabilite üzerine sadece VEGF-C'nin indükleyici etkisi vardır[94]. VEGF-C ve VEGF-D lenfanjiogenez üzerine etkilerini VEGFR3 reseptörü üzerinden göstermektedirler[88],[95].

2.5.1.4 Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)

Plasental Büyüme Faktörü (PIGF), tıpkı VEGF-A gibi homodimer yapıda bir glikoprotein olup köken itibariyle ilk insan plasentasında tanımlanmıştır[96]. İlk olarak plasenta da saptansa da, PIGF akciğer ve kalp dokusunda da belirli miktarda bulunabilmektedir[97]. Tıpkı VEGF-B gibi, PIGF de VEGFR-1'e selektif olarak bağlanır [98].

PIGF'nin mitojenite ve permeabilite üzerine etkileri oldukça sınırlıdır. Fakat VEGF-A sinyaliyle kombinasyonu durumunda endotelial hücrelerde proliferasyon ve permeabiliteyi artırıcı etkiler gösterir[98]. PIGF'nin belirgin etkisi endotelial hücrelerde migrasyonu artırma yönündedir[99]. Gen düzeyinde yapılan çalışmalar PIGF'nin fizyolojik anjiyogenez için esansiyel bir molekül olmadığı, fakat iskemi, inflamasyon, kanser gibi patolojik anjiyogenez süreçlerinde arttığı gösterilmiştir[100].

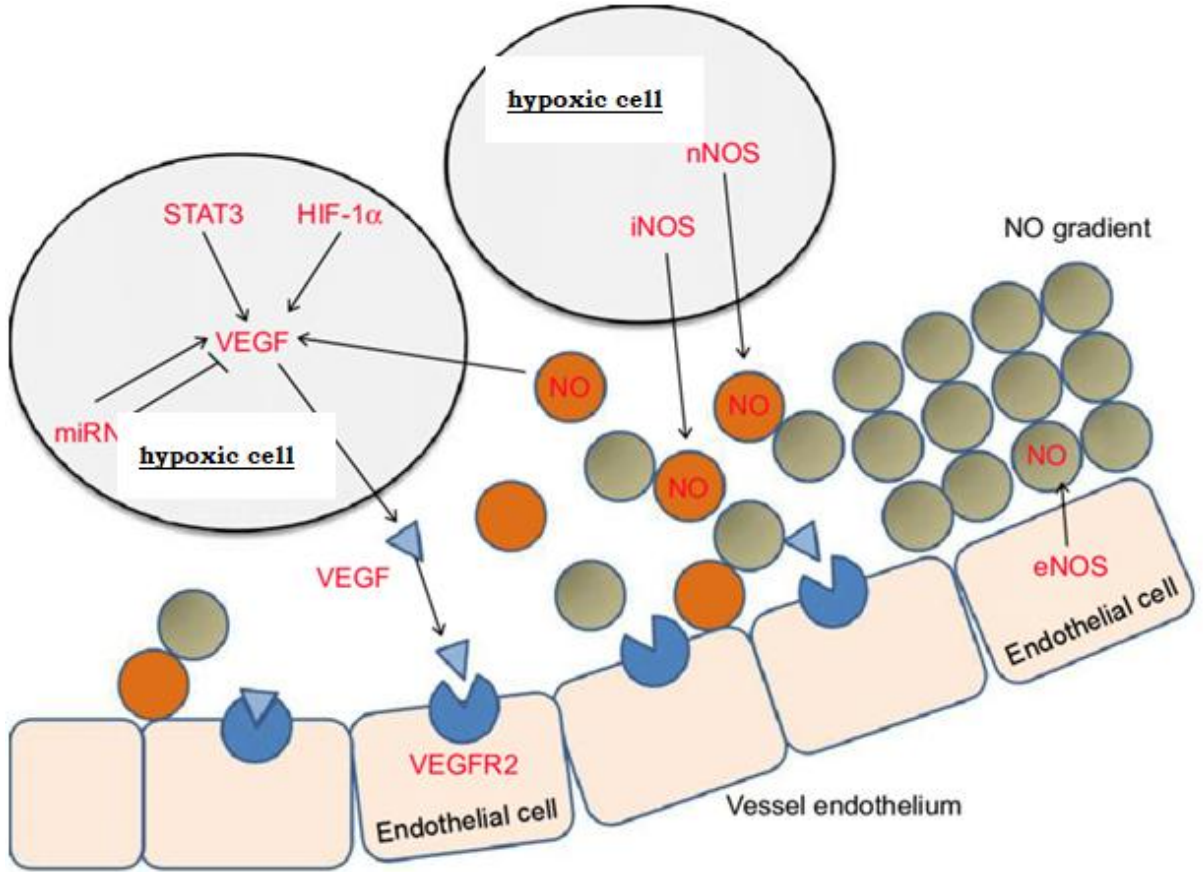
2.5.1.5 VEGF-A'nın Koroner Kollateral Dolaşım Üzerine Etkileri

Koroner arter hastalığının gerek vasküler bir süreç olması gerek ise patolojisinde iskeminin baskın olarak yer alması nedeniyle VEGF çok önemli bir molekül olarak karşımıza çıkmaktadır. Koroner kollateral dolaşım ve onu örgütleyen hücre-molekül akslarında VEGF-A önemli bir organizatör olarak karşımıza çıkmaktadır [101],[102].

Endotel hücrelerinin damar dışı alanda arteriyogenezi yapacak şekilde hareket etmeleri için bir çevre lazımdır. Bu çevre damar geçirgenliğinin artmasıyla plazma proteinlerinin ve fibrinojenin damar dışına çıkmasıyla mümkün olur. Bu sızma ve çevrenin oluşmasını sağlayan molekül VEGF-A'dır [103].

Öncelikle VEGF-A, vasküler düz kas hücreleri, miyokard hücreleri ve monositler tarafından hipoksiye yanıt olarak üretilir. VEGF-A'nın monositlerin kemotaksisini arttırmakta olduğu, şekil 14'te görüldüğü üzere nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyonu indüklediğini zamanda adezyon moleküllerinin ve proteazların çoğalmasını uyardığı bilinmektedir [101]. Yapılan hayvan çalışmalarında akut

miyokard enfarktüsünde de yüksek VEGF-A düzeyleri ile ilişki açık bir şekilde gösterilmiştir [104]. Gene benzer çalışmalarda VEGF-A'nın kollateral gelişimiyle belirgin korelasyonu gösterilmiştir [105].



Şekil 14 : Hipoksiye maruz kalmış hücreden salınan VEGF-A, endotel hücrelerindeki VEGFR2 reseptörlerinde algılanıp, aynı hücrelerden vazodilatasyon oluşturacak NO salınımını başlatmaktadır. Wu ve arkadaşlarının çalışmasından [106] alınmıştır.

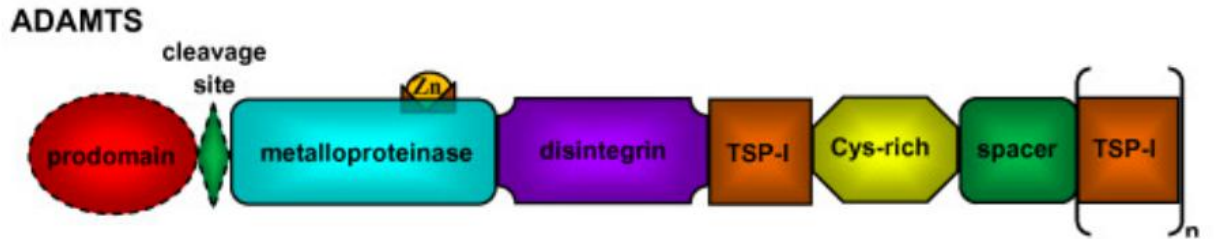
Kollateral oluşumundaki arteriyogenez sürecinde monositlerin faaliyetleri ve NO üretilmesi çok önemlidir. Diyabetik hastalarda ve sigara içenlerde normal popülasyona göre monositlerin VEGF-A'ya cevabının bozulduğu görülmüştür[107].Bu hastaların aynı zamanda ortak olarak yetersiz koroner kollateral dolaşıma sahip olduğu gözlenmektedir[108].

2.5.2 ADAMTS Enzim Ailesi

2.5.2.1 ADAMTS'lerin Genel Özellikleri

ADAMTS'ler (trombospondin motifleri taşıyan disintegrin ve metalloproteinaz) yapısında çeşitli üniteler barındıran 19 üyeli bir ekstraselüler çinko metalloproteinaz enzim ailesidir [109]. ADAMTS'ler metalloproteinazların M12B adamalisin alt ailesinin bir kolunu oluştururlar. ADAMTS yapısal olarak A disintegrin ve metalloproteinaz (ADAM) molekülüne benzese de, ADAM integral membran protein vazifesi görürken, ADAMTS'ler birçok alt ünitenin birleştiği proteolitik enzimler olarak karşımıza çıkmaktadır [110].

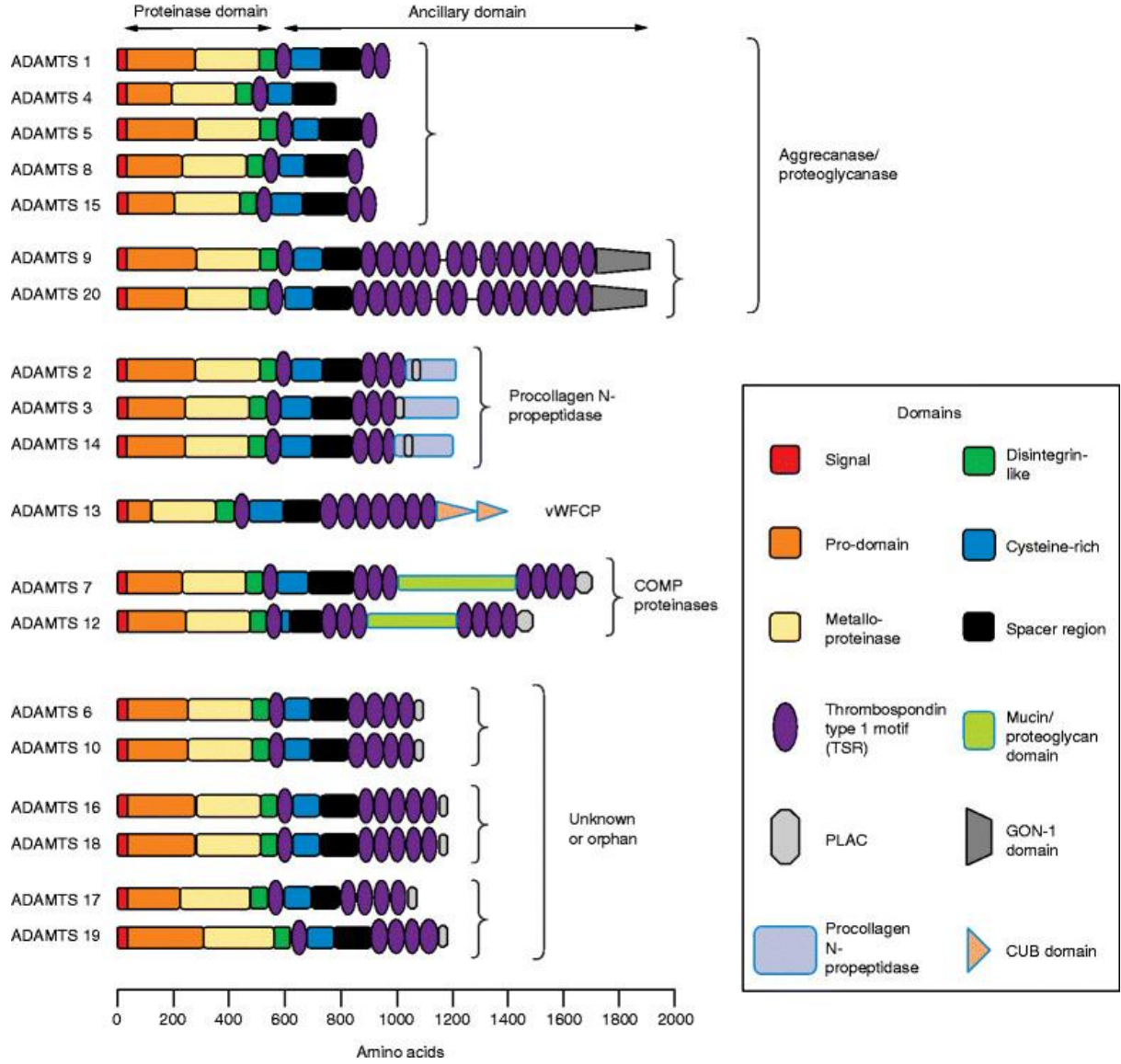
Tüm ADAMTS üyeleri(şekil 16)N terminal ucundan itibaren sırasıyla (i) sekretuar yollara yönelmesini sağlayacak bir sinyal peptid, (ii) enzimsel aktivitenin gecikmesini sağlayan ünite (ADAMTS9 ve ADAMTS13'te bulunmaz), (iii) çinko bağlayıcı metalloproteinaz ünite, (iv) disintegrin benzeri ünite (v) merkez TSR(trombospondin tekrarı) , (vi) sisteinden zengin bölge, (vii) spacer birimi, değişen miktarda C terminal bölge TSR'leri içerir.(şekil 15)



Şekil 15: ADAMTS molekülünün şematik gösterimi, Paulissen[111]'den alınmıştır.

ADAMTS'ler, proprotein olarak sentezlendikten sonra Golgi aparatından geçerken furin proprotein konvertazlarca parçalanıp aktif formlarına dönüşürler[109],[112],[113]. ADAMTS katalitik (metalloproteinaz) ünitesi 3 histidin kalıntısı tarafından koordine edilen katalitik çinkodan oluşur. Bu aktif bölge, ADAM ve Matriks Metallo Proteinaz (MMP)'lerde de gözlenen çok iyi korunmuş metionin kalıntısıyla takip edilmektedir. Katalitik üniteyi takiben disintegrin yer alır. Disintegrin, integrin ile etkileşime girmez. Disintegrini takiben trombospondin tekrar bölgesi yer alır. Bu trombospondin sekansları ADAMTS ye özgüdür ve ADAMTS'ye ekstraselüler matrikse ve heparine bağlanma özellikleri kazandırır[114]. Sisteinden zengin, sıkıca

korunmuş birim, TSR yi izler. Ardından, uzunluk ve sekans bakımından farklılık gösteren fakat genellikle N-terminal ucuna doğru birkaç hidrofobik kalıntı içeren bir ara(spacer reagen) bölge takip eder. ADAMTS-4 dışındaki tüm ADAMTS'lerde, 1 ile 14 tane TSR spacer(ara) bölgeyi takip etmektedir [112].



Şekil 16 : Bütün ADAMTS ailesinin alt birimleri ile birlikte gösterimi(*Genome Biology'den alınmıştır*)

ADAMTSler yapı ve fonksiyonel benzerliklerine göre 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlardan proteoglikanazlar, prokollajen-n-peptidazlar, von Willebrand yıkıcı faktör(ADAMTS-13) ve diğer ADAMTS'ler ki bu son grubun fonksiyonları bilinmemektedir. Bu nedenle bu gruptakilere orphan(yetim) ADAMTSler denir [115].

ADAMTS'lerin ekstraselüler matriksi parçalarken üzerinde etki gösterdiği geniş bir substrat spektrumu vardır. Bunlardan agrekan'ı parçalayan ADAMTS 1,4,5,8,9, 15 ve 20'ye agrekanaz alt grubu da denilmektedir. Bu gruptaki ADAMTS'ler büyük bir kıkırdak proteoglikanı olan agrekanın yanında brevikan ve versikan'ı da yıkıma uğratma özelliği taşırlar. Brevican ve agrekan'ın yıkma özelliğinden dolayı bunlara "hyalektanaz" da denir [116].

ADAMTS'lerin ekstraselüler matriks yapım-yıkımı, melanoblast gelişimi, interdiijital ağın gerilemesi, kan pıhtılaşması ve ovulasyon gibi fizyolojik etkilerinin yanında; artrit, ateroskleroz, kanser, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi patolojik süreçlerde de etkin olduğu gösterilmiştir [109].

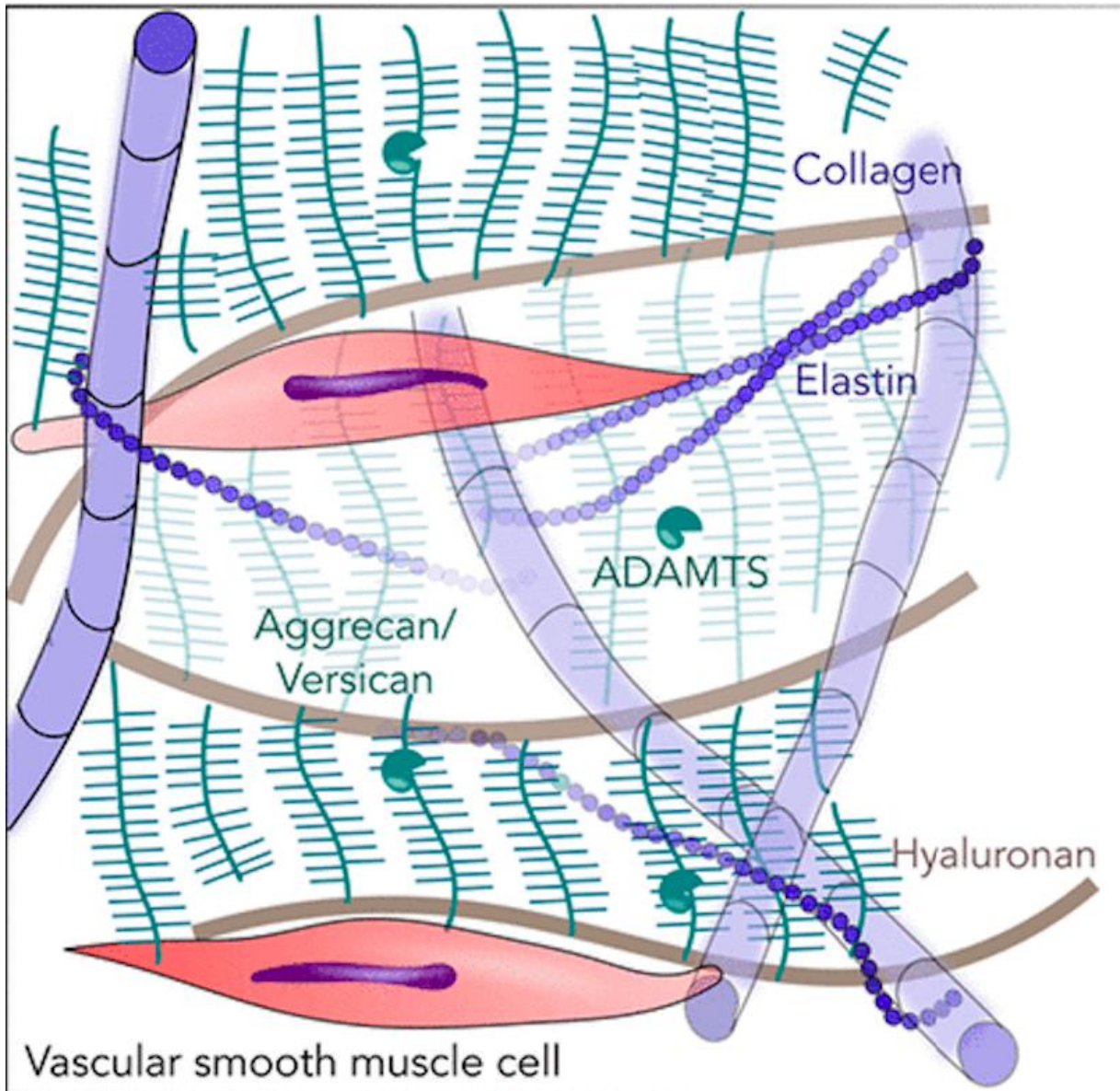
2.5.2.1.1 ADAMTS-1

ADAMTS-1, ADAMTS ailesinin ilk tanımlanmış üyesidir. İlk tespit edildiğinde metalloproteinaz aktivitesi ve thrombospondin içermesinden dolayı METH-1 olarak isimlendirilmiştir[117]. Endotel ve damar düz kas hücrelerinde lokalize olduğu gösterilen ADAMTS-1, ekstraselüler matrikse C terminal özel bölgesiyle bağlanır ve hem hücre-hücre, hem de hücre-ekstraselüler matriks arası etkileşimlere aracılık eder[112]. ADAMTS-1'in bilinen en temel etkisi kıkırdak proteoglikanları agrekan ve versikan'ı parçalamaya yöneliktir [118]. Rekombinant insan ADAMTS-1 proteininin tip I kollajeni yıkıcı aktivitesi olduğu da gösterilmiştir [119].

İnflamasyon ve kanser döneminde izlenen kaşeksi gelişimiyle ADAMTS-1 ilişkilendirilmiştir[112],[120]. Endotelden salındıktan sonra ADAMTS-1 molekülüşekil 17'de görüldüğü üzere, ekstraselüler matriksin komponentlerinden glikozaminglikanlara bağlanarak, büyüme faktörü ve endotel hücre adezyon aktivitesini düzenlemekte ve bu mekanizma ile mikroinvazyon ve hücre progresyonundan sorumlu tutulmaktadır [121].

2.5.2.1.2 ADAMTS-1 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

ADAMTS-1'in koroner arter hastalığı sürecinde gelişen; ateroskleroz, vasküler remodelling ve miyokard infarktüsü klinik antitelerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ateroskleroza duyarlı damarlarda ise versikan birikiminin gözlemlendiği bildirilmiştir[112],[122]. ADAMTS-1, damar yapısının önemli proteinlerinden versikanı Glutamik Asit-Alanin bağlarından yıkmaktadır. Aterosklerozun izlendiği aort segmentlerinde immunhistokimyasal metodlarla yapılan incelemelerde yüksek ADAMTS-1 seviyeleri izlenmiştir. ADAMTS-1, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) ürettiği ve vasküler intima-media tabakaları arasında plak gelişimine yol açan versikanı parçalamaktadır[122]. Bu süreçte ADAMTS-1'in inflamasyon ve VSMC migrasyonunu artırma yoluyla sürece katıldığı da gösterilmiştir[122],[123]. (Şekil 17)



Şekil 17 : Vasküler düz kas hücrelerinin ürettiği aggregan ve versikanın ADAMTS-1 tarafından parçalanması(*AHA Journals'dan alınmıştır.*)

2.5.2.1.3 ADAMTS-1'in Anjiogenez ve Arteriogenez Üzerine Etkileri

Her ne kadar pro-anjiogenik özellikler taşısa da ADAMTS-1 uzun bir müddet anjiogenez'in en potent inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Molekülün iç kısmında yer alan ve maskeli bir pozisyonla baskılanan Trombospondin tekrar birimleri (TSR), ADAMTS-1'in parçalanmasıyla serbestlenmekte ve VEGF'in reseptörüyle temasını keserek anjioinhibitör etkiler çıkarmaktadır [117]. Uzun yıllar ADAMTS-1'in sadece bu yönü üzerine durulmuş ve anjioinhibitör kimliği ön plana çıkmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar, ADAMTS-1'in anjiogenezi pek çok yoldan arttırabildiğini göstermiştir [124],[113]. ADAMTS-1'in TSR'leri maskeli olarak barındıran uzun formunun pro-anjiogenetik etkisi vardır. ADAMTS-1 bu etkiyi VEGF ve b-FGF gibi anjiogenez ve arteriogenez'de etkinliği ispatlanmış moleküller üzerinden göstermektedir [13],[110]. ADAMTS-1'in uzun yapısını mı koruyacağına yoksa parçalanıp alt birimlerine mi dönüşeceğine; mikroçevredeki heparin konsantrasyonu yön vermektedir. Heparin konsantrasyonu düştüğünde ADAMTS-1 yıkılmakta ve TSR'ler serbestlenmekte, yeterli heparin konsantrasyonunda ise molekül uzun ve tam yapısını korumaktadır [13].

VEGF'in ise ADAMTS-1 düzeyini arttırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir[12]. Bu arada ADAMTS-1'in negatif geri besleme ile VEGF'i inhibe etme olasılığından bahseden yayınlar da mevcuttur [109],[125].

ADAMTS-1'in arteriyogenezin pek çok noktasıyla ilişkili olabileceğini gösteren ipuçları mevcuttur. Yapılan deneysel çalışmalarda ADAMTS-1'in matrigel üzerinde endotel ve fibroblast hücrelerinin göçünü indüklediği ve damar çapını belirlemede kilit öneme sahip moleküllerden biri olduğu gösterilmiştir.

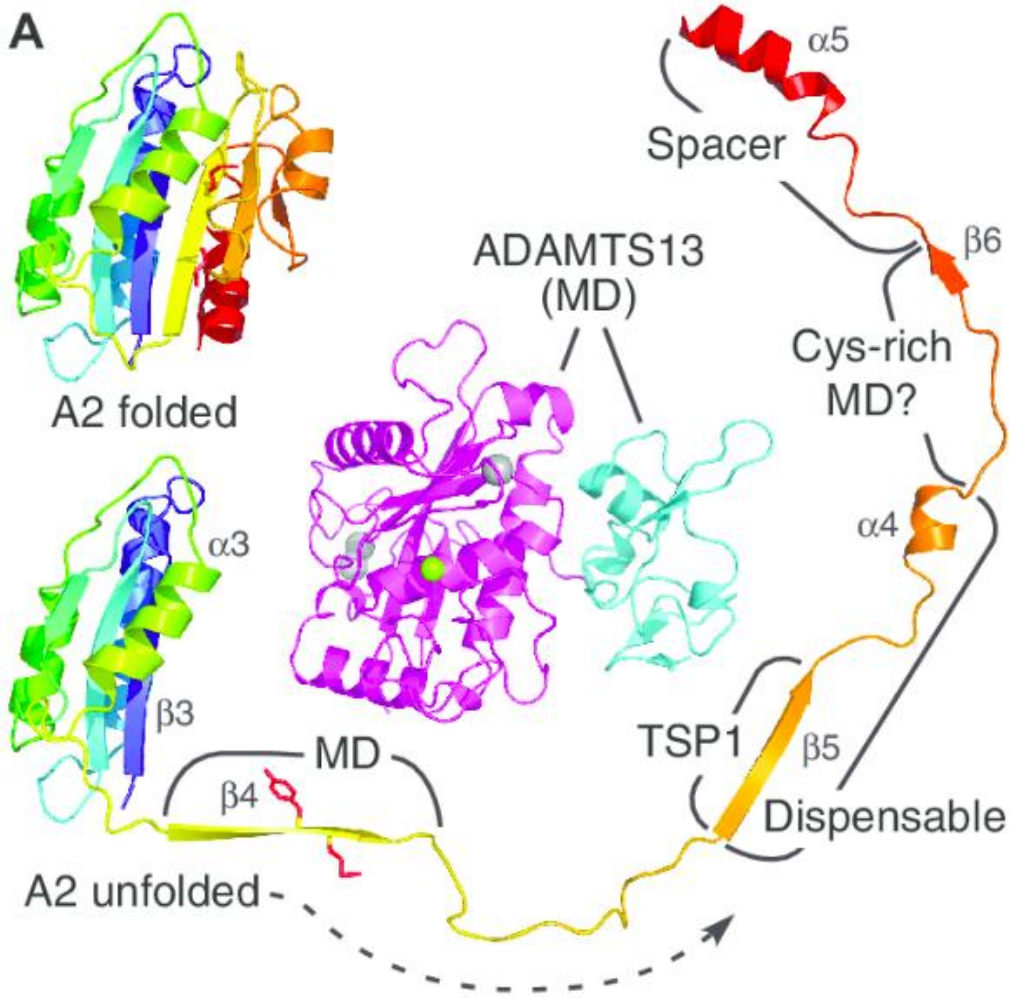
VEGF'in artık VPF olarak isimlendirilmese de, permeabiliteyi arttırma yönünde etkileri oldukça güçlüdür. VEGF-A'nın küçük damarlar üzerine permeabiliteyi arttırıcı etkisinin histaminden 50 bin kat daha potent olduğu tespit edilmiştir[107].

Kollateral gelişiminde VEGF'nin rol oynadığı düşünülmektedir fakat kesin patofizyoloji henüz ortaya konamamıştır. Kollateral gelişiminde hipoksi, büyüme faktörleri, NO, iskemiye maruziyetin süresi gibi bir çok faktör yer almakla nirengi noktasını, “shear stress” olarak ifade edilen damar duvarında gelişen gerilim oluşturmaktadır[126]. Damar içi akımın %90'ın üzerinde obstruksiyona ulaşması durumunda shear stress kritik eşiği aşar ve kollaterallerin gelişimi uyarılır. Bongrazio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada shear stress'in aynı zamanda ADAMTS-1 düzeyini de arttırdığı gösterilmiştir. Shear stress ve akım hızı arttıkça ADAMTS-1 düzeyi gittikçe artmakta çalışmada gerçekleştirilen obstrüksiyonun 4. saatinde ADAMTS-1 pik yapmaktadır. Bununla birlikte akım hızı düştüğünde ADAMTS-1 düzeyleri de belirgin olarak gerilemektedir[127],[122].

ADAMTS-1 düzeyinin akut miyokard infarktüsünde dramatik olarak arttığı da bilinmektedir [128]. İskemik koroner arter hastalığında ve akut miyokard infarktüsünde, ortak sonuç miyokardın hipoksik kalmasıdır. Hipoksi'nin ise tek başına ADAMTS-1 uyarılması için bir faktör olduğu gösterilmiştir. ADAMTS1'in promotör bölgesinde, 3 adet HIF bağlayıcı gen bölgesi tespit edilmiştir[129]. Rekombinant ADAMTS1'in ise hipoksik şartlarda human dermal vascular endotelial cells (HUVEC) migrasyonunu indüklemekte olduğu gösterilmiştir[130]. ADAMTS-1'de görülen polimorfizmlerin ise iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir[131].

2.5.2.1.4 ADAMTS-13

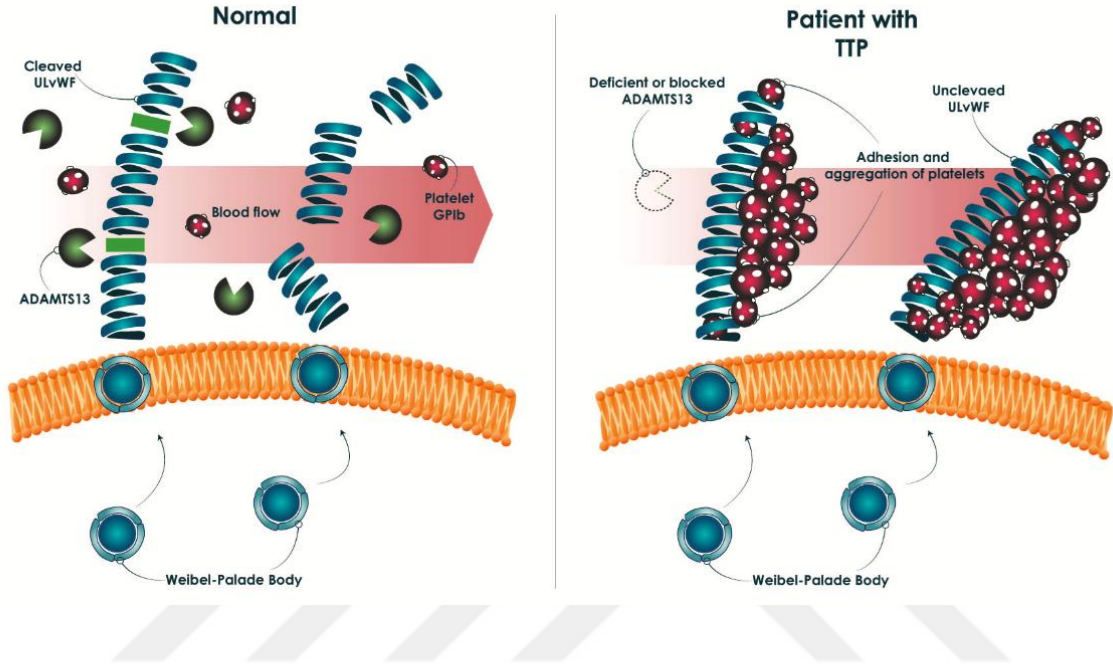
ADAMTS-13 ya da diğer adı ile “von Willebrand Faktör parçalayıcı enzim” de bir proteazdır. ADAMTS-13, C- uç bölgesinde birkaç trombospondin benzeri tekrar içeren ADAM proteinlerine benzer fakat transmembran domaini bulunmaz. ADAMTS-13 her ne kadar endotelde üretiliyor olarak bilinse de esas üretim merkezi hepatic stellat hücreler ve megakaryositlerdir[132],[133].



Şekil 18 : ADAMTS-13 molekülünün katlanmış ve açık formlarının (nükleer manyetik rezonans) NMR görüntüsü (*bloodjournal.hematologylibrary.org*'den alınmıştır.)

ADAMTS-13 tüm diğer ADAMTS'lerden farklı olarak sinyal peptidi, prodomain, metalloproteinaz alt birimi, disintegrin alt birimi, 1.nci thrombospondin motifi (TSP) , sisteinden zengin alt birime ek olarak Complement C1r/C1s, Uegf (EGF-ilişkili deniz urchin proteini) (CUB) domain içermektedir. Ve buna ek olarak vWF üzerine etkisini gösterdiği, 7 TSP i içeren distal C terminal ucu içerir[14]. ADAMTS-13'ün parçalanmasında rol oynayacağı von Willebraund Faktör (vWF) vasküler subendotelde üretilen multimerik bir glikoproteindir. Üretildikten sonra Weibel-Palade cisimciklerinde depolanan vWF'ler oldukça büyük bir formdadır[134],[135]. Ultra Large von Willebraund Faktör (ULVWF) ismini alan bu yeni form protrombotik aktivite gösteren bir moleküldür. Bu molekülün hızlıca parçalanıp etkin vWF'lere dönüştürülmesinde rol alan ise ADAMTS-13'tür[136],[137]. Sürecin bir noktasında tıkanıklık olması durumunda, ADAMTS-13 endotel hücrelerinin üzerinde ULVWF'yi

parçalayamamakta ve Trombotik trombositopenik purpura (TTP) isimli klinik tablo ortaya çıkmaktadır[138]. Uzun yıllar ADAMTS-13, vWF ile özdeşleştirildikten sonra aslında artrit, ekstraselüler matriksin yapım ve yıkımı, anjiogenez gibi birçok klinik süreçte de etkin bir molekül olduğu ortaya konulmuştur[114].

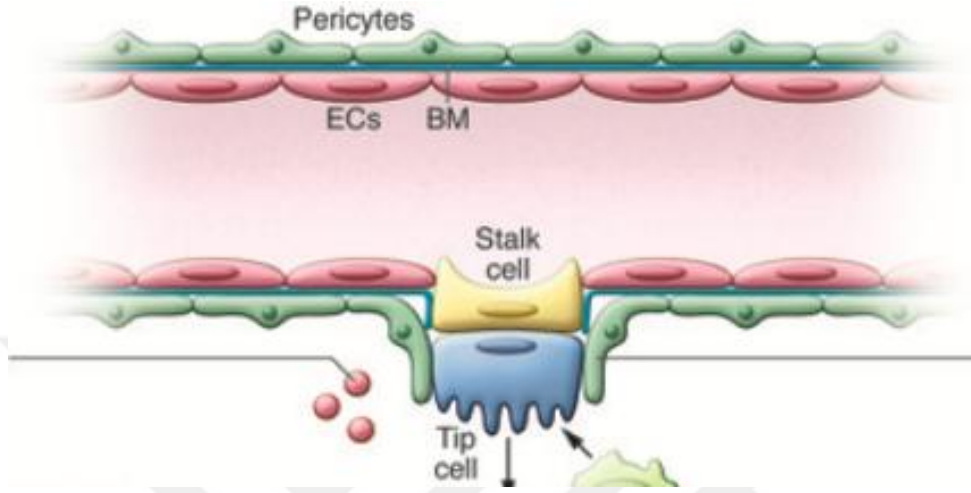


Şekil 19 : Üretilmiş ve Weibel Palade cisimciklerine bağlanmış LMVWF'ler ADAMTS13'ün varlığında kesilerek sağlıklı vWF'leri oluştururken, ADAMTS13'ün bulunmaması veya bloke edilmesi halinde, kesilememekte ve trombositlerin LMVWF'ye adezyonu ve aggregasyonu ile TTP tablosuna yol açmakta.(De Gruyter'den alınmıştır.)

2.5.2.1.5 ADAMTS-13'ün Anjiogenez ve Arteriyogenez Üzerine Etkileri

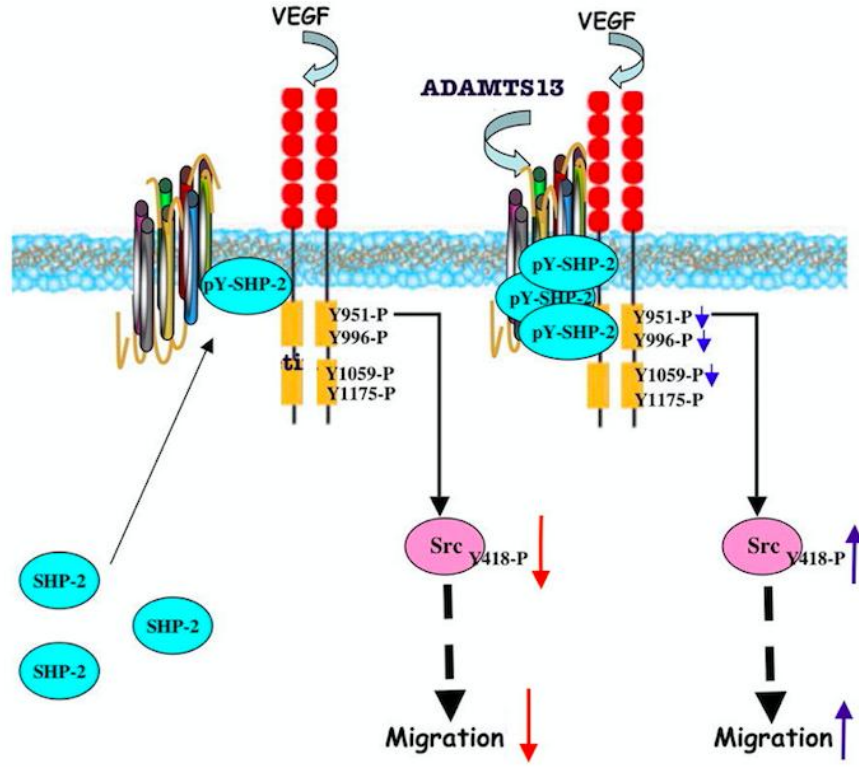
ADAMTS-13'ün bilinen etkisi dışında yeni tespit edilmiş etkilerinden birisi de anjiogenik süreçler üzerinedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ADAMTS-13'ün VEGF uyarısıyla birlikte işleyen anjiogenez sürecinde rolü olduğunu göstermektedir [14].

Yeni damar gelişiminde taslak halinde bulunan doku üzerine VEGF uyarısıyla endotel hücreleri, stalk cell olarak isimlendirilen hücreler, tip cell isimli bir öncü hücreyi takiben göç etmektedir[68]. (Şekil 20)



Şekil 20 : Endotelyal tomurcuklanmada öncü tip cell ve onu takip eden stalk cell'in şematik olarak gösterimi (*Oxford Journals'dan alınmıştır.*)

Bu göç modeli üzerine yapılan hücre kültürü deneylerinde İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri'nin (HUVEC) matrijel tabaka üzerinde ADAMTS-13 uyarısıyla tüp formasyonunda göç ettikleri ve damar oluşumunun daha sağlıklı geliştiği gösterilmiştir[14]. ADAMTS-13'ün bunu VEGF'i fosforilleyerek aktive VEGF formuna dönüştürerek başardığı gösterilmiştir[139]. (Şekil 21)



Şekil 21 : ADAMTS13'ün VEGF reseptörünü fosforillemesi ve migrasyonun artması

ADAMTS-13'ün anjiogenez üzerindeki etkisini araştırmak üzere siRNA üzerinden ADAMTS-13 proteininde defekt oluşturan Tang ve arkadaşları, ADAMTS-13 hasarlı grupta anjiogenezin anlamlı olarak azaldığını ortaya koymuşlardır[140].

2.5.3. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

C-reaktif protein (CRP) 5 alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır. Polisakkaritlere yüksek bir afinite duyar. Kalsiyum iyonlarının mevcut bulunması durumunda fosforilkolin, fosfotidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları ortamda bulunmadığı halde ise histonlar gibi polikasyonlarla bağ kurabilmektedir. CRP bu sayılan moleküllerden biri ile kompleks

oluşturduğunda klasik kompleman yolunun uyarılması için bir aktivatör olarak rol oynar[141].

CRP, inflamasyonun nonspesifik bir belirteçidir. Enflamasyon, enfeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok klinik tabloda CRP düzeyleri yüksek seyrederek. Akut inflamasyonun izlendiği hastalarda plazma CRP düzeyleri bin kat yüksek görülebilir. Otoimmün süreçlerin görüldüğü hastalıklarda ve malign süreçlerde CRP deki artış uzun süreli olabilmektedir. CRP uzun yıllar doku harabiyeti ve inflamasyonun tanısında yararlı bir marker olmasına rağmen son yayınlara birlikte kalp damar hastalıklarının tanısında yaygın bir kullanım sahası bulmaktadır.

Kalp damar hastalıklarının tanısı ve risk ortaya konulmasında CRP'nin kullanılabilmesi daha hassas ölçümleri gündeme getirmiştir. Zira klinik laboratuvarlarda kullanılan CRP metodları 3-5 mg/L ölçüm limitine sahiptir ve bu ölçümler CRP'nin akut faz reaktanı olarak ölçümüne imkan vermektedir. Fakat kardiyovasküler hastalıkların teşhis ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha düşük düzeyde CRP düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Bu amaçla yüksek sensitiviteli hs-CRP ölçüm metodu geliştirilmiştir. hs-CRP konsantrasyonu ilk miyokard infarktüsü (MI) riskini belirlemede güçlü bir göstergedir. Koroner kalp hastalığı riskini değerlendirmede hs-CRP kullanılırken, ölçümler metabolik olarak stabil olan hastalarda yapılır ve mutlaka hastanın bir önceki değerleriyle karşılaştırılır. Optimal kullanımı, risk değerlendirmesi için iki hafta arayla yapılan hs-CRP ölçümü sonuçlarının ortalaması alınarak yapılır [142]. hs-CRP değerlerinde görülen ani yükselme, infarktüs sonrası morbidite ve mortalite riski ile doğrudan ilişkilidir. Geçirilen ilk miyokard enfarktüsünü takiben hs-CRP konsantrasyonundaki yükseklik bir sonraki kardiyak problemlerin görülme sıklığı büyük bir korelasyon içindedir. hs-CRP seviyesindeki yükseklik, periferik arter hastalıkları ve strok ile de yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Aralık 2017 - Aralık 2018 tarihleri arasında Hastanemizin Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalardan konvansiyonel yöntemlerle iskemi gösterilip, ESC (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) kılavuzuna göre KAG (Koroner Anjiyografik Görüntüleme) endikasyonu olup, koroner anjiyografi uygulanan toplam 172 (104 erkek, 68 kadın) hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam formu edinilmiştir. Çalışma protokolü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 29.11.2017 tarih ve 2011-KAEK-27/2017-E.134309 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmamız kesitsel tarzda planlanmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastaların işlem sonrasında sosyodemografik veri formunda yer alan bilgileri kaydedilmiştir. Koroner Anjiyografi işlemi esnasında kontrast madde uygulanmadan önce Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) içeren 2 tüp ve 1 tüp jelli kan örneği alınmıştır. Bu numuneler soğutmalı santrifüjlemeden sonra kan alınmasından itibaren 1 saat içerisinde -80 dereceye kaldırılıp muhafaza edilmiştir.

3.2 Biyokimyasal Markerların Analizi

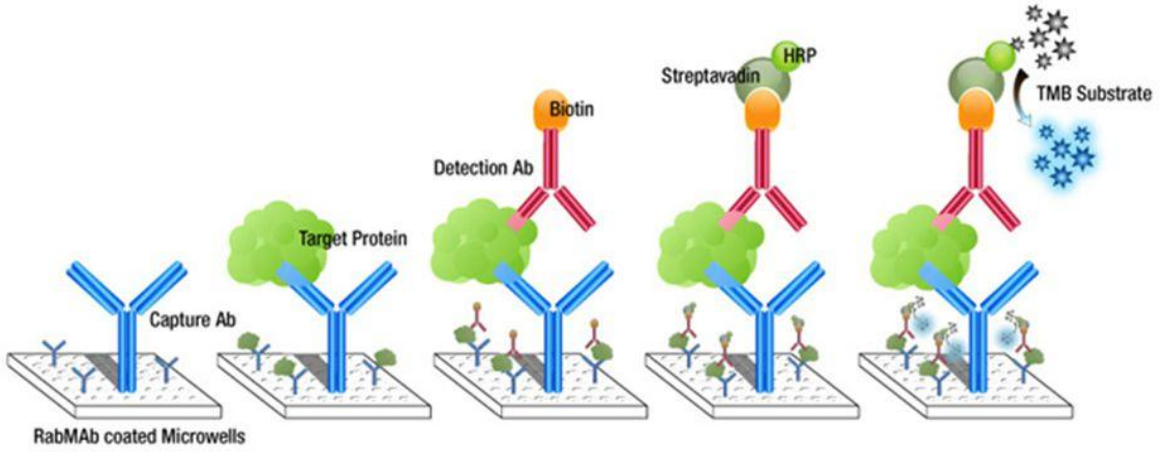
Hasta numunesi toplama işlemi tamamlanınca, hastaların VEGF, ADAMTS-1, ADAMTS-13 düzeyleri enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. HDL, LDL, TG, üre düzeyleri Roche Cobas 6000 cihazında kolorimetrik yöntemle ölçüldü. High Sensitive CRP düzeyleri ise Roche Cobas 6000 cihazında partikül yüzeyi genişletilmiş immünolojik aglütinasyon prensibiyle ölçüldü.

3.2.1 VEGF ADAMTS 1 ve ADAMTS 13 Düzeylerinin ELISA Metoduyla Analizi

Çalışmamızda kullanılan sandviç ELISA metodunda ölçüm öncesi hazırlıklar iki antikor üzerine temellendirilir(şekil 22).Ölçülen analite spesifik olarak üretilmiş olan antikorlarla kaplı kuyucuklara eklenen numunedeki analit şekil 22'de mavi ile gösterilen antikorlarla yakalanır. Ardından ortama biyotinle kaplanmış analite spesifik ikinci antikor eklenir. Analitin iki taraftan antikorlarla sarılmasıyla oluşan yapıya

sandviç kompleks denir. Ardından ortama biyotine yüksek düzeyde afinite gösteren streptavidin ile bağılı enzim eklenir. En son basamakta ise substrat eklenerek enzimatik reaksiyonun gerçekleşmesi beklenir. Her bir kuyucukta ortamdaki analit miktarınca renklenme gerçekleşir. Bu renk değişimi spektrofotometrik olarak çalışma protokolünde belirlenmiş dalga boyunda izlenir.

Sandviç ELISA

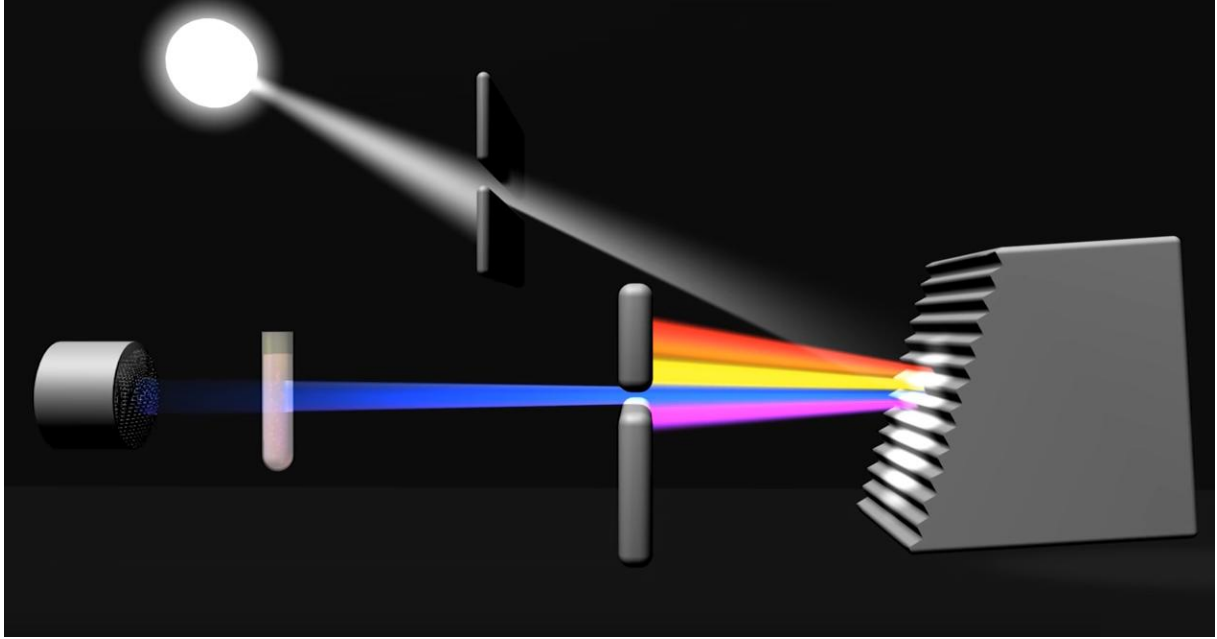


Şekil 22: Hedef molekülün kuyucukta sabit (mavi) ve biyotinle işaretli (kırmızı) moleküllerle tespit edilmesi, ardından streptavidinle bağılı enzimin ortama eklenmesi, ortama substratın eklenmesi, son olarak renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü. (Certara, *Ligand Binding Assays*'ten alınmıştır.)

3.2.2. HDL, LDL, TG ve Üre Düzeylerinin Kolorimetrik Tayini

Günlük biyokimya pratiğinde oldukça sık kullanılan kolorimetrik analizlerde ışığın insan gözüyle görülebilen 400-700 nm dalga boylarında ölçüm yapılır. Metod bir ışık kaynağından elde edilen doğrusal ışık demetinin prizmadan geçirilmesi

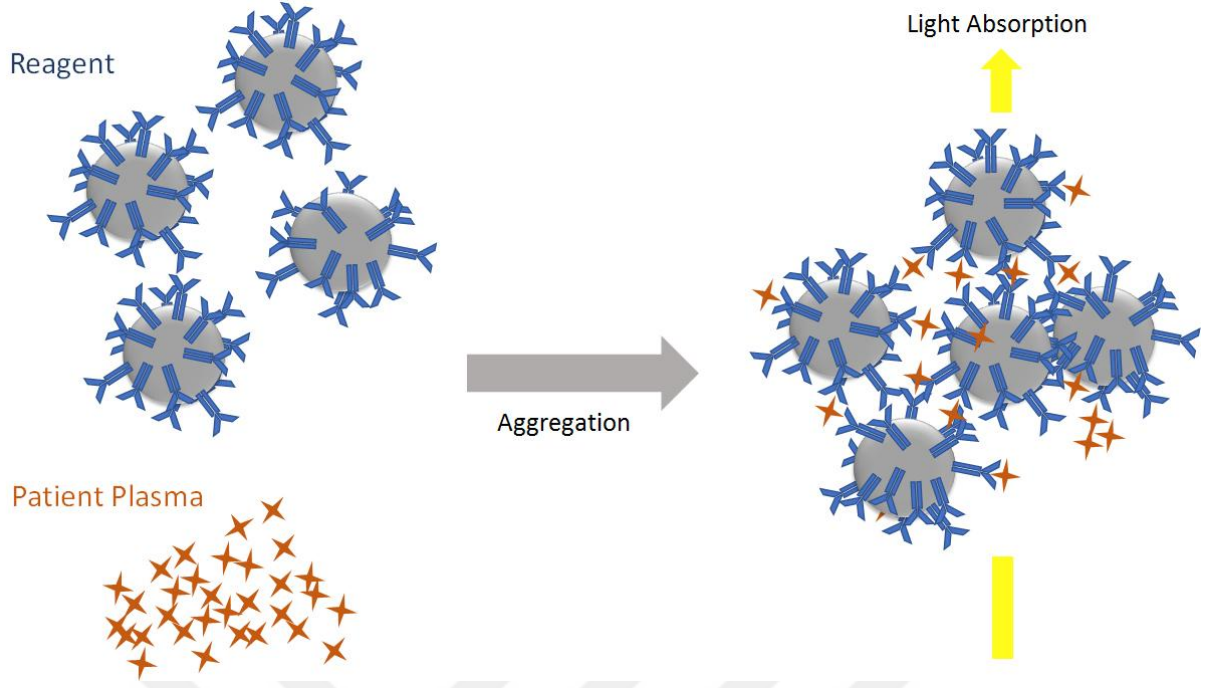
sonucu elde edilen ışık spektrumundan istenilen dalga boyunda ışığın seçilmesi esasına dayanır. Analit maddenin absorbe ettiği bu dalga boyundaki ışık sadece bu dalga boyundaki ışığı geçiren ikinci bir yarıktan geçerek numuneye ulaşır. Numune içerdiği madde miktarınca ışığı absorbe edip, absorblayamadığı ışığı transmitt eder. Bu kısım fotoresptöre ulaşır. Işığın şiddetindeki azalma ile doğru orantılı olarak ortamdaki madde konsantrasyonu hesaplanır. (Şekil 23)



Şekil 23: Spektrofotometrik Analiz (*BioNetwork NC Community Colleges'den alınmıştır.*)

3.2.3 hs CRP'nin İmmunolojik Aglütinasyon ile Analizi

hs-CRP'nin ölçümünde kullanılan metodların başında immunotürbidimetri gelmektedir. Bu metodta analit (CRP) monoklonal anti-CRP antikoru ile kaplı yüzey alanı genişletilmiş lateks partiküller ile birleşir. Bu birleşme immunolojik kompleksler içeren büyük lateks partiküller oluşmasına yol açar. Aglütine edilen immunolojik kompleksler sebebiyle oluşan çökelti ortamda bulanıklığa sebep olur. Bu bulanıklık bir ışık kaynağından gönderilen ışık demetinin, karşıda bulunan fotosele ulaşmasını engeller. Işık şiddetindeki azalma, ortamdaki analit düzeyi ile ters ilişkili olarak hesaplanır. (Şekil 24)



Şekil 24: İmmunotürbidimetrik Aglütinasyon (*LIAPHEN™'den alınmıştır*)

3.3.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Konvansiyonel yöntemlerle iskemi gösterilip, ESC (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) kılavuzuna göre KAG (Koroner Anjiyografik Görüntüleme) endikasyonu olup, koroner anjiyografik görüntüleme yapılması.
- 2) Çalışmanın yapılması için aydınlatılmış onam sonrası yazılı onam vermiş olması

3.3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Akut kardiyak olay: Başvurudan bir ay öncesine kadar kararsız anjina, Akut ST yükselmeli ya da ST yükselmez MI veya akut dekompanze kalp yetmezliği geçirilmiş olması
- 2) İnme
- 3) Aktif infeksiyon ya da inflamasyon (vaskülitler ve otoimmün hastalıklar dahil)
- 4) Hematolojik hastalıklar
- 5) Bilinen malignite varlığı
- 6) Son dönem böbrek yetmezliği(diyaliz programında olanlar)

- 7) Bilinen iskemik olmayan kardiyomiyopati
- 8) Orta-ciddi kalp kapak hastalığı olması

3.4. Koroner Kollateral Gelişimin Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografi görüntüleri, çalışmaya aldığımız bireylerin klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları hakkında hiçbir şekilde bilgi sahibi olmayan iki yetkin kardiyolog tarafından incelendi. Koroner kollateral dolaşım, Rentrop yöntemi kullanılarak gösterildi ve hastaların görüntüleri arterdeki kontrast maddenin görülmesine göre tasnif edildi.

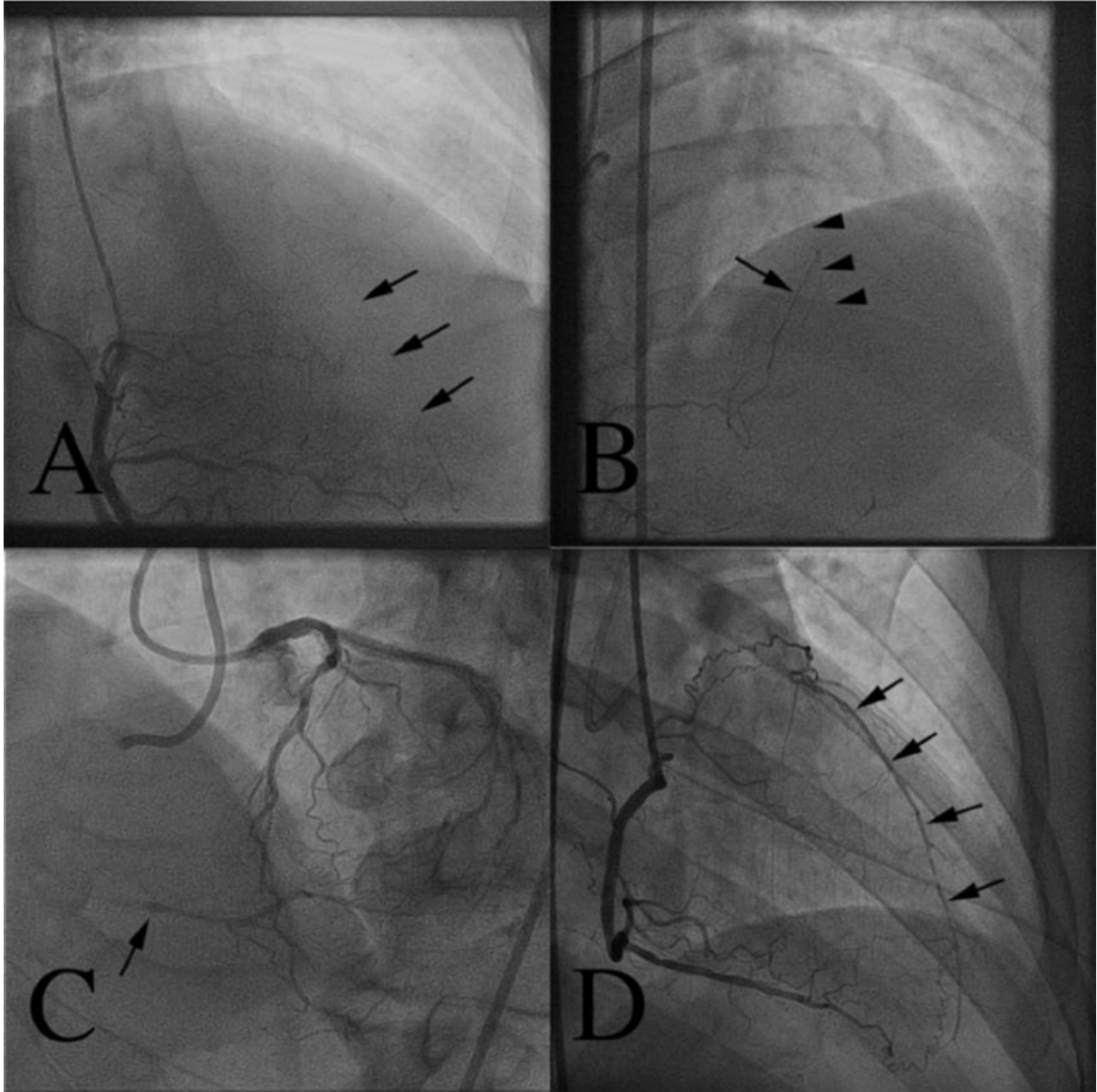
Evre 0: Kontrast madde ile dolan kollateral olmaması;

Evre 1: Arterin yan dallarının epikardiyal segment doluşu olmadan görüntülenmesi;

Evre 2: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla kısmen doluşu;

Evre 3: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla tam doluşu.

Hastalar kollateral gelişim derecelerine göre, Rentrop evre 0-1 ve evre 2-3 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Koroner Anjiyografik Görüntüleme yapılan hastaların işlem kayıtları ve koroner kollateral dolaşım bilgileri Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan iki klinisyen hekim tarafından çift kör inceleme sonucu kaydedildi. Hastalara ait koroner darlıklar hasta raporları üzerinden Gensini Skorlamasına göre kaydedildi (Şekil 26).



Şekil 25 : Rentrop Sınıflandırması. (Amir Ravandi ve ark'ın çalışmasından alınmıştır.)

(A) Rentrop Derece 0 (Sol İnen Arter(LAD)'nin kronik total tıkanıklığı, Sağ koroner arterden gelmesi gereken kollateral akım izlenmiyor.

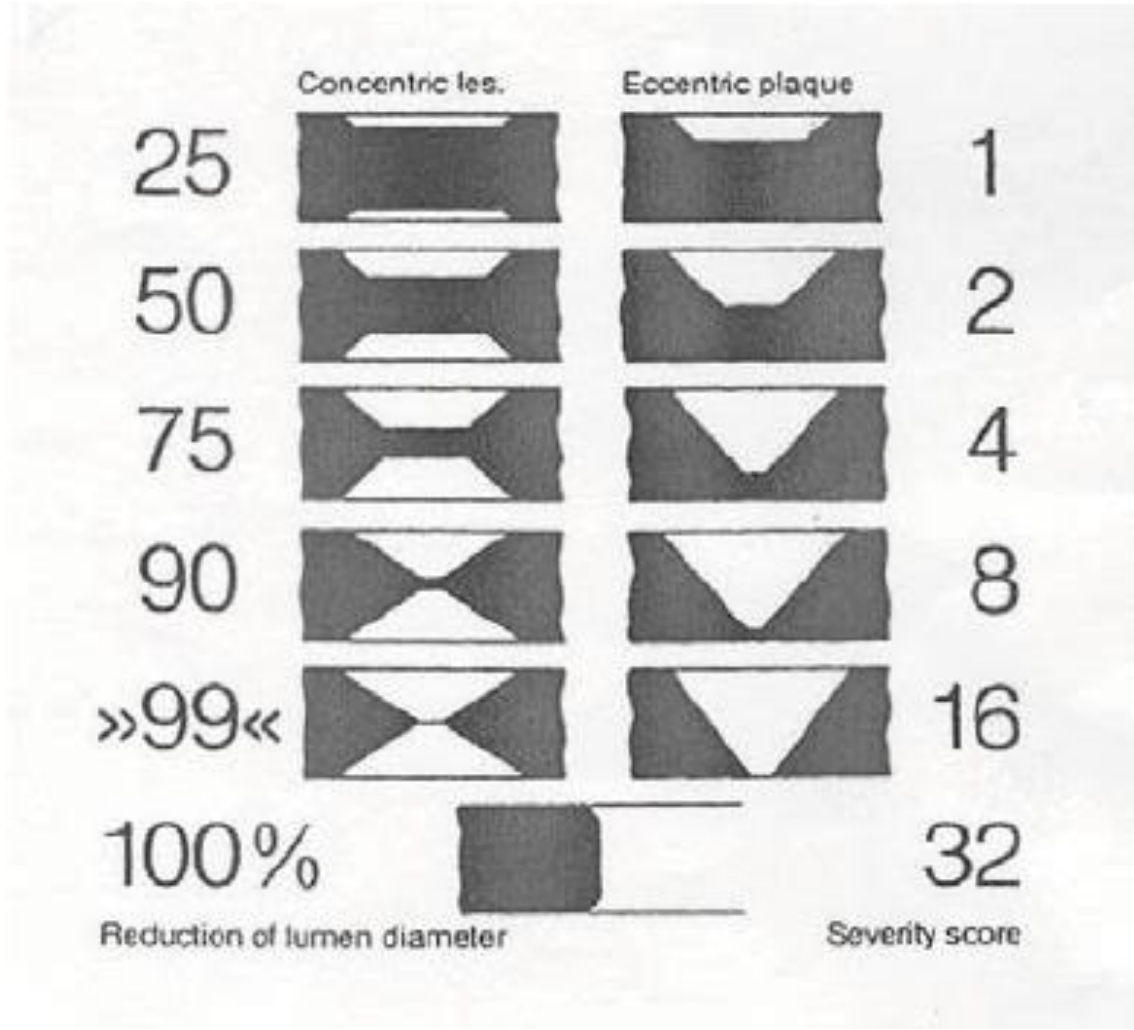
(B) Rentrop Derece 1 ok ile RCA'dan LAD'ye kollateral akım işaretlenmiştir.

(C) Rentrop Derece 2 RCA'nın total oklüzyonunda, LAD'den RCA'ya kısmi doluşun izlendiği kollateral akım ok ile işaretlenmiştir.

(D) Rentrop Derece 3 LAD'nin total oklüzyonunda, RCA'dan LAD'ye tam doluş ile neticelenen kollateral akım ok ile işaretlenmiştir.

3.5 Gensini Skorlaması

Gensini skorlaması Koroner Arter Hastasının maruz kaldığı aterosklerotik yükü gösteren bir skorlamadır. Burada, koroner arter darlığının ciddiyeti derecelendirerek, %1–25 darlığa 1, %26–50 darlığa 2, % 51–75 darlığa 4, %76–90 darlığa 8, %91–99 darlığa 16 ve % 100 tıkanıklığa 32 puan vererek ve daha sonra her bir sonuç lezyonun bulunduğu bölgeye göre belirlenmiş katsayılar (LMCA lezyonu ise x5, LAD ve CFX proksimal lezyon x2.5,LAD orta bölge x1.5, LAD distal, birinci diyagonal, RCA proksimal, orta ve distali, birinci optus marginalis ve CFX orta lezyonlar x1), ikinci diyagonal ve posterolateral dal için x0,5) ile çarpılıp toplanmaları sonucunda nihai Gensini skoru belirlenmektedir (Şekil 2 ve 26)



Şekil 26: Gensini skorlamasında lümen darlığı ve plağın oluşturduğu şiddet skoru(Central Asian Journal of Medical Sciences'dan alınmıştır.)

3.6 İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin prezentasyonunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve nonparametrik test olarak da Mann-Whitney U testi ile Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanıldı. Kruskal Wallis Varyans Analizi testi sonuçlarında istatistiksel anlamlılık saptanmaması nedeniyle Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulanmadı. Verilerin korelasyon ile analizinde normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre Spearman Korelasyon Analizi uygulandı. Korelasyon katsayısının

değerlendirilmesinde r:0-0,24-zayıf; r:0,25-0,49-orta; r:0,50-0,74-güçlü; r:0,75-1,0 çok güçlü olarak değerlendirilmiştir. İstatiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

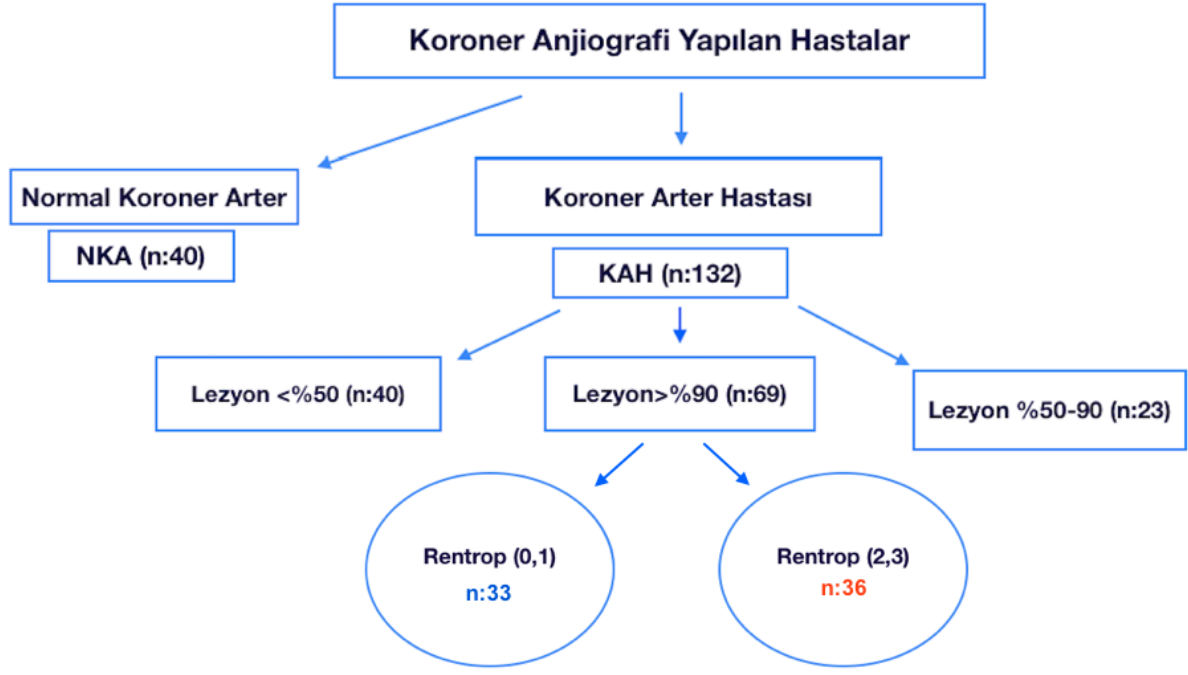
4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 172 hastadan 40'ı Normal Koroner Arter(NKA) grubunda yer alırken 132 hasta Koroner Arter Hastası(KAH) grubunda yer almaktadır. Çalışmadaki kadın hastaların ortalama yaşı $64,2 \pm 11,8$ iken erkek hastaların ortalama yaşı $65,1 \pm 11,9$ olarak bulundu. Hastaların %39,5'i (68) kadın ve %60,5'i (104) erkekti. Hastaların Boratav sınıflamasına göre meslek dağılımı, cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımları Tablo 3a ve 3b'de gösterilmektedir.

Tablo 3a Çalışma Hastalarının Meslek Dağılımı	
Değişkenler	n (%)
Meslek	
Yüksek eğitilmiş kendi hesabına çalışan	4 (2,3)
Küçük esnaf, Sanatkar	4 (2,3)
İş buldukça çalışan	6 (3,5)
Yüksek eğitilmiş ücretli çalışan	1 (0,6)
Memur, büro çalışanı (Beyaz yakalı)	31 (18,0)
Sanayi işçisi (Mavi yakalı)	74 (43,0)
Niteliksiz işlerde çalışan	5 (2,9)
Ev Hanımı	47 (27,3)

Tablo 3b Çalışma Hastalarının Cinsiyet Dağılımı ve Vücut Kitle İndeksleri	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	68 (39,5)
Erkek	104 (60,5)
Vücut Kitle İndeksi ()	
<18,5 (düşük)	10 (5,8)
18,5-24,99	25 (14,5)
25,0-29,99	71 (41,3)
>30	66 (38,4)
n: Sayı, %: Sütun yüzdesi	

Koroner Arter Hastalarının 132 tanesinden 69'unda %90 üzeri darlık, 23'ünde %50-90 arası darlık, 40'ında %50'nin altında darlık vardı. Hastaların kollateral dolaşım değerlendirilmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı. Kollateral dolaşımın izlenebildiği %90 üzeri darlığa sahip gruptaki hastaların, %48'inde (33) kötü KK dolaşım (Rentrop 0-1) görülürken, %52'sinde (36) iyi KK dolaşım (Rentrop 2-3) izlendi. Çalışma akış şeması şekil 27'de özetlendi. NKA ve KAH olarak değerlendirilen hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4, 5, 6 ve 7'de verildi.



Şekil 27: Çalışma Akış Şeması

Tablo 4: Yaş ve Vücut Kitle indekslerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Normal Koroner Arter		Koroner Arter Hastası		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	60,9±12,6	59,0 (30,0-88,0)	66,0±11,4	67,0 (37,0-88,0)	0,018*
Vücut kitle endeksi (kilo/boy ²)	30,0±6,2	29,4(17,0-43,3)	28,7±5,6	29,2 (15,0-45,3)	0,460

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, p: Mann-Whitney U Testi

Tablo 5a: Temel Karakteristik Özellikler ve Sosyodemografik Bulguların Karşılaştırılması

Değişkenler	Normal Arter n (%)	Koroner Koroner Hastası n (%)	Arter p
Cinsiyet			
Kadın	25 (62,5)	43 (32,6)	0,001
Erkek	15 (37,5)	89 (67,4)	
Vücut Kitle Endeksi ()			
<18,5	1 (2,5)	9 (6,8)	0,587
18,5-24,99	5 (12,5)	20 (15,2)	
25,0-29,99	16 (40,0)	55 (41,7)	
>30	18 (45,0)	48 (36,4)	
Sigara kullanımı			
Var	15 (37,5)	75 (56,8)	0,032
Yok	25 (62,5)	57 (43,2)	
Alkol kullanımı			
Yok	29 (72,5)	80 (60,6)	0,315
Sosyal	7 (17,5)	38 (28,8)	
İçici	4 (10,0)	14 (10,6)	

n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi

Tablo 5b: Temel Karakteristik Özellikler ve Sosyodemografik Bulguların Karşılaştırılması

Fizik aktivite			
Var	14 (35,0)	47 (35,6)	0,944
Yok	26 (65,0)	85 (64,4)	
Anjina durumu			
Var	29 (72,5)	72 (54,5)	0,061
Yok	11 (27,5)	60 (45,5)	
n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi			

Tablo 6: Eşlik Eden Hastalıkları ve Preoperatif Dönemde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması

Değişkenler	Normal Koroner Arter n (%)	Koroner Arter Hastası n (%)	p
Diyabetes mellitus	11 (27,5)	37 (28,0)	0,948
Hipertansiyon	26 (65,0)	90 (68,2)	0,707
Hiperlipidemi	23 (57,5)	87 (65,9)	0,332
Metformin kullanımı	3 (7,5)	31 (23,5)	0,026
ACEİ/ARB kullanımı	16 (40,0)	65 (49,2)	0,305
Beta bloker kullanımı	18 (45,0)	71 (53,8)	0,330
Aspirin kullanımı	18 (45,0)	76 (57,6)	0,162
Statin kullanımı	8 (20,0)	56 (42,4)	0,010

n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi

Tablo 7: Biyobelirteç ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Değişkenler	Normal Koroner Arter		Koroner Arter Hastası		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
HDL (mg/dL)	52,1±15,3	49,0(22,6-92,5)	47,8±12,8	46,5(10-100)	0,169
LDL (mg/dL)	114,3±36,7	116(40-197)	125,7±43,8	125(40-343,8)	0,183
Trigliserid (mg/dL)	131,3±49	130,5(44-248)	152,9±86,6	132,5(56-690,8)	0,337
Üre (mg/dL)	35,4±18,3	29,5(16-105)	40,1±18,5	36,0(3,3-158)	0,018
ADAMTS-1 (ng/mL)	5,4±4,0	4,8(1,1-28)	7,9±9,7	4,7(1-59)	0,308
VEGF (ng/L)	366,0±299,2	263,5(23-1714)	662,9±800,1	507(20-5204)	0,001
ADAMTS-13 (ng/mL)	3,55±3,0	3,0(1-21)	4,5±5,1	3,0(0,5-38)	0,244
hs-CRP (mg/L)	6±10,4	2,3(0,3-54)	16,5±67,3	3,2(0,17-538)	0,466

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, p: Mann-Whitney U Testi

Demografik ve biyokimyasal açıdan Normal Koroner Arter ve Koroner Arter Hastalığı grupları arasında yaş ($60,9 \pm 12,6$ vs $66,0 \pm 11,4$ $p=0,018$), cinsiyet ($p=0,001$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı(Tablo 2-3). Sigara kullanımı ($p=0,032$), metformin kullanımı($p=0,026$) ve statin kullanımı ($p=0,010$) KAH grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu (Tablo 4). Biyokimyasal analizler ve biyobelirteçler değerlendirildiğinde NKA grubu ile KAH grupları arasında Üre ($p=0,018$) ve VEGF (0,001) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. NKA grubuna göre, KAH grubunda ADAMTS-13 ($p=0,244$) ve hs-CRP ($p=0,466$) düzeyleri yüksek olmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, ADAMTS-1 düzeyleri iki grup arasında birbirine yakın düzeylerde bulundu (Tablo 7). KAH grubundaki hastaların 56'sı(%42.4) NKA grubundaki hastaların 8'i (%20) statin kullanmaktaydı.

Tablo 8: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Sosyodemografik Verileri			
Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu n (%)	İyi Kollateral Grubu n (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	16(39,9)	11(26,8)	0,240
Erkek	25(61,0)	30(73,2)	
Vücut Kitle Endeksi (kilo/boy²)			
<18,5	1 (2,4)	1 (2,4)	0,905
18,5-24,99	3 (7,3)	5 (12,2)	
25,0-29,99	19 (46,3)	18 (43,9)	
>30	18 (43,9)	17 (41,5)	
Sigara kullanımı			

Var	21 (51,2)	20 (48,8)	0,825
Yok	20 (48,8)	21 (51,2)	
Alkol kullanımı			
Yok	23 (56,1)	26 (63,4)	0,141
Sosyal	15 (36,6)	8 (19,5)	
İçici	3 (7,3)	7 (17,1)	
Fizik aktivite			
Var	11 (26,8)	16 (39,0)	0,240
Yok	30 (73,2)	25 (61,0)	
Anjina durumu			
Var	18 (43,9)	33 (80,5)	<0,001
Yok	23 (56,1)	8 (19,5)	

n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi

Tablo 9: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Kronik Hastalık ve Preoperatif Dönemde İlaç Kullanımı Açısından Kıyaslanması

Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu n (%)	İyi Kollateral Grubu n (%)	p
Diyabetes mellitus	13 (31,7)	11 (26,8)	0,627
Hipertansiyon	30 (73,2)	33 (80,5)	0,432
Hiperlipidemi	29 (70,7)	28 (68,3)	0,810
Metformin kullanımı	14 (34,1)	10 (24,4)	0,332
ACEİ/ARB kullanımı	26 (63,4)	25 (61,0)	0,820
Beta bloker kullanımı	23 (56,1)	28 (68,3)	0,255
Aspirin kullanımı	23 (56,1)	29 (70,7)	0,169
Statin kullanımı	18 (43,9)	20 (48,8)	0,658

n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi

Tablo 10a: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Biyomarkerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu		İyi Kollateral Grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
hs-CRP (mg/L)	20±84,7	2,3(0,4-535,0)	24,1±83,7	4,1(0,26-538)	0,138
HDL (mg/dL)	43,5±12,6	41,9 (12-91)	48,1±12,2	45,0 (25,0-81)	0,078
LDL (mg/dL)	121,1±44,0	118,4 (42-240)	132,1±52,4	130(41-343)	0,286
Trigliserid (mg/dL)	165,12±75,4	150(56-465)	160,65±103,4	134(71-690)	0,321
Üre (mg/dL)	44,5±24,2	36 (23-158)	38,8±18,4	34 (3-92)	0,237
ADAMTS-1 (ng/mL)	9,6±11,9	4,8(1,1-59)	6,6±6,4	4,8 (1-38)	0,428
VEGF (ng/L)	711,3±787,3	532 (23-4699)	632±802,8	518(21-4734)	0,450
ADAMTS-13 (ng/mL)	5,8±6,4	4 (1-31)	4,9±6,1	3 (0,5-38)	0,577

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, p: Mann-Whitney U Testi

Tablo 10b: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Yaş, VKİ, Fiziksel Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu		İyi Kollateral Grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	64,4±8,9	65,5(42-84)	67,0±11,5	67(37-87)	0,265*
Vücut kitle endeksi ()	30,8±5,5	29,4 (6-17)	29,9±5,3	29,4(17-45)	0,437*
Fiziksel aktivite (gün)	1,2±2,2	0 (0-7)	1,8±2,45	0 (0-7)	0,245

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, p: Mann-Whitney UTesti

Tablo 10c: İyi ve Kötü Kollateral Gelişen Grupların Gensini Skorlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu		İyi Kollateral Grubu		p
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Gensini Skoru	56,2±33,1	55,0(0,0-140,0)	59,3±35,9	52,0(0-158)	0,897

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, p: Mann-Whitney U Testi

Tablo 11: İyi ve Kötü Kollateral Grupları'nın Total Oklüzyon ve Gensini Skoru Karşılaştırılması

Değişkenler	Kötü Kollateral Grubu n (%)	İyi Kollateral Grubu n (%)	p
Gensini (ortalama)	56,2±33,1	59,3±35,9	0,897

Total Oklüzyon Olan Damar

RCA	5 (35,7)	15 (36,6)	0,328
CX	2 (14,3)	13 (31,7)	
LAD	7 (50)	13 (31,7)	

RCA: Sağ Koroner Arter, CX: Sirkumfileks Arter, LAD: Sol İnen Arter, n: Sütun Yüzdesi, p: Ki-kare testi

Rentrop 0-1'in bulunduğu Kötü Kollateral ve Rentrop 2-3'ün bulunduğu iyi kollateral gruplarının klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 6,7,8 ve 9'da gösterilmektedir. Anjının bulunması($p<0,001$) iyi kollateral gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8). İlaç kullanımı ve eşlik eden komorbid hastalıklar açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9). Koroner arterlere binen aterosklerotik yükü gösteren Gensini skoru Kötü Kollateral grubunda $56,2\pm33,1$ ve iyi kollateral grubunda $52,0\pm35,9$ olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,897$).

Her iki grup hs-CRP, VEGF, ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 düzeyleri kıyaslandığında ortalamalar arasında fark olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. hs-CRP düzeylerinin iyi kollateral gelişen grupta, kötü kollateral gelişen gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 10a, 10b, 10c). Kronik total oklüzyonu olan damar tipi de gruplar arasında farklılık göstermekte idi. LAD tıkanıklığı(%50) kötü kollateral gelişimi olan grupta en sık görülürken, RCA tıkanıklığı iyi kollateral gelişimi olan grupta en sık(%36) bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 12: Rentrop 0kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar			
	ADAMTS-1		
ADAMTS-13	$r=0,792$ $p<0,001$	ADAMTS-13	
VEGF	$r=0,549$ $p=0,004$	$r=0,455$ $p=0,020$	VEGF
hs-CRP	$r=-0,149$ $p=0,468$	$r=0,074$ $p=0,720$	$r=0,039$ $p=0,849$
r: Spearman korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi			

Rentrop 0 grubunda ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok güçlü korelasyon saptandı($r=0,792$ $p<0,001$). ADAMTS-1 ve VEGF arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı($r=0,549$ $p=0,004$). ADAMTS-13 ve VEGF düzeyleri arasında pozitif yönde orta korelasyon saptandı($r=0,455$ $p=0,020$).

Tablo13: Rentrop 1 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar			
	ADAMTS-1		
ADAMTS-13	$r=0,897$, $p<0,001$	ADAMTS-13	
VEGF	$r=0,661$ $p=0,007$	$r=0,662$ $p=0,007$	VEGF
hs-CRP	$r=-0,286$ $p=0,302$	$r=-0,219$ $p=0,432$	$r=-0,254$ $p=0,362$
r: Spearman korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi			

Rentrop 1 grubunda ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok güçlü korelasyon saptandı($r=0,897$ $p<0,001$). ADAMTS-1 ve VEGF arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı($r=0,661$ $p=0,007$). ADAMTS-13 ve VEGF düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı($r=0,662$ $p=0,007$).

Tablo14: Rentrop 2 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar			
	ADAMTS-1		
ADAMTS-13	r=0,286 p=0,266	ADAMTS-13	
VEGF	r=0,733 p= 0,001	r=0,331 p=0,194	VEGF
hs-CRP	r=-0,235 p=0,363	r=-0,359 p=0,157	r=-0,287, p=0,264
r: Spearman korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi			

Rentrop 2 grubunda ADAMTS-1 ve VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı(r=0,733 p=0,001).

Tablo15: Rentrop 3 kollateral grubunda biyobelirteçler arasında korelasyonlar			
	ADAMTS-1		
ADAMTS-13	r=0,835 p< 0,001	ADAMTS-13	
VEGF	r=0,644 p= 0,001	r=0,434 p=0,34	VEGF
hs-CRP	r=0,440 p=0,31	r=0,393 p=0,057	r=0,285 p=0,177
r: Spearman korelasyon katsayısı, p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi			

Rentrop 3 grubunda ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok güçlü korelasyon saptandı(r=0,835 p<0,001). ADAMTS-1 ve VEGF arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı(r=0,644 p=0,001).

5.TARTIŞMA

Günümüzde gelişmiş ülkelerde meydana gelen ölümlerin en sık nedeni kalp damar hastalıklarına bağlı gelişmektedir. Ateroskleroz üzerine yapılan en geniş çalışmalardan biri olan Herrington ve arkadaşlarının çalışmasına göre tüm dünyada görülen mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olarak Aterosklerotik Kalp Hastalığı yer almaktadır[143]. Koroner kollaterallerin varlığı gelişebilecek komplikasyonlar açısından aterosklerotik kalp hastalığına sahip hastalara avantajlar sağladığı bilinmektedir[144].

Koroner kollateral dolaşımın miyokardiyal iskeminin azaltılmasına, infarkt sahasının sınırlanmasına, sol ventrikül fonksiyonlarının olumlu yönde korunmasına ve ventriküler anevrizma oluşum riskinin azaltılmasına yönelik olumlu katkıları yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konulmuştur [116],[117]. Koroner Kollateral akımın (KK) , genellikle koroner arterdeki darlığın % 90 üzerine çıkana kadar görüntülenmesi mümkün değildir[2]. Epikardiyal koroner damarın proksimalinde kritik darlık ya da tam tıkanma gelişmesi durumunda, KK dolaşım akım desteği vererek, tıkanıklığın distalinde hipoksiyi giderecek alternatif bir perfüzyon kaynağı olur. Koroner arter akımının %100 kesilmesi halinde, KK' ler antegrad akımın % 50'ye yakını temin edip, miyokardın artan fonksiyon ve canlılığına katkıda bulunur.[36],[37].

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 shear stress (mekanik kayma kuvveti) sorumludur. Koroner kollateral gelişimi için en önemli uyarının iskemi olduğu düşünülse de sadece iskeminin sorumlu tutulamayacağı, kollateral gelişimine etkili birçok etmenin rol oynayacağı düşünülmektedir. Bireyin kalıtsal özellikleri, koroner arterdeki darlığın ciddiyeti, süresi ve lokalizasyonu, Diyabetes Mellitus, Arteriyel

Hipertansiyon gibi birçok faktörün koroner kollateral dolaşımı etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur[56],[145], [146].

Koroner kollateral dolaşımı etkilediğinden bahsedilen koroner arterdeki darlığın ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olan anjina pektoris'in, kollateral gelişiminde önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir [118]. Fulton ve ark. incelediği post mortem serilerde, ölüm öncesi anginal şikayetlerin şiddeti ve süresi ile koroner kollateral dolaşım gelişmesi arasında belirgin bir ilişki saptanmış ve anginal şikayetleri daha uzun süreli olan hastalarda kollateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu gösterilmiştir[58]. Fujita ve arkadaşları ise iyi gelişmiş koroner kollateral damar sıklığını akut miyokard enfarktüsü öncesinde anginası olanlarda %5 olmayanlarda ise %2 olarak bulmuşlardır[49]. Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMİ öncesinde kısa süreli angina atağı geçiren hastalar ile karşılaştırıldığında AMİ öncesi uzun süreli anginaya maruz kalan hastalarda nekroz sahalarının daha ılımlı ve küçük olduğu, bunun da kronik hipoksiye bağlı gelişen koroner kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir[120]. Bizim çalışmamızda da anjina tarifleyen grubun anjina tariflemeyen gruba göre kollateral gelişmişlik düzeyininin yüksek olduğu tespit edildi, fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca anjina tarifleyen ve tariflemeyen hastaların ADAMTS-1, ADAMTS-13 ve VEGF düzeyleri arasında istatistiki bir fark da gözlenmedi.

Koroner kollateral gelişiminde etkili sebeplerden olan Diyabetes Mellitus'un uzun dönem komplikasyonlarından biri de ateroskleroza yaptığı katkı ile karakterize büyük ve orta ölçekli damarların tutulumu ve sağlıklı damar yapısının bozulmasıdır[147]. Bu durumu göz önünde bulunduran araştırmacılar Diyabetik KAH hastalarında koroner kollateral dolaşımın etkisini incelemiş ve bu hastaların diyabetik olmayan KAH hastalarına göre artmış kötü koroner kollateral dolaşıma sahip olduklarını göstermişlerdir [148], [149], [150]. Bizim çalışmamızda da Diyabetik KAH hastalarında kötü kollateral gelişimi non-diyabetik KAH hastalarından yüzde olarak daha yüksek bulundu. Fakat bu fark istatistiksel bir anlama sahip değildi ($p=0,627$).

Koroner Arter Hastalığına eşlik eden en önemli hastalıklardan biri de Arteryal Hipertansiyon'dur. Hipertansiyonun uzun vadeli olarak yol açtığı iskemi, kalp dokusunda kollateral dolaşımın büyük bir uyararı olarak ortaya çıkmaktadır[151].

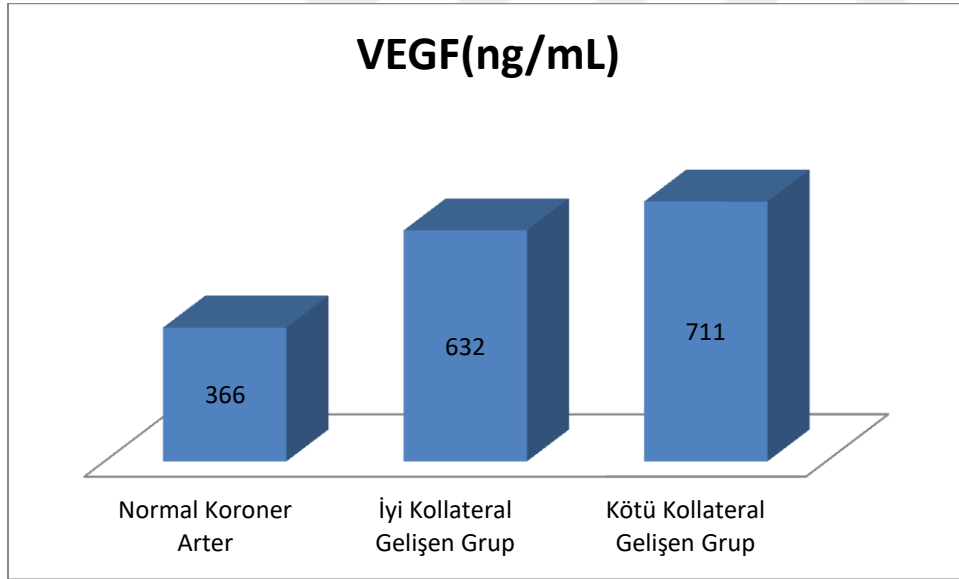
Hipertansiyonun yol açtığı iskeminin koroner kollateral dolaşımın üzerine etkisini araştıran de Marchi ve ark ile Zenon ve ark. hipertansiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre koroner kollateral dolaşımın daha iyi düzeyde olduğunu göstermişlerdir [152], [153]. Bizim çalışmamızda da hipertansiyonu olan hastalarda koroner kollateral dolaşımı, olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun sebebi örneklemimizin yeterince geniş olmaması olabilir.

Kollateral gelişimi sürecinde yeni damar gelişimi için gerekli olan vasküler sızıntı ve ekstrasvaze plazmanın üzerinde gelişen endotel hücrelerinin migrasyonda, VEGF'in rol oynadığı düşünülmektedir [121]. Damar duvar geçirgenliğini artırmada VEGF'in potent bir madde olduğu bilinmektedir[107]. Çalışmamızda ESC kılavuzuna göre iskemi bulguları olup anjiyografi yapılan hastalar seçildi. Böylelikle elde edilen hastalardan önce Koroner Arter Hastası grup ile Normal Koroner Artere sahip olan bireyler kıyaslandı. Burada iki grup arasında, VEGF düzeylerinde Koroner Arter Hastaları lehine anlamlı bir fark olduğu görüldü($p=0,001$). Frick ve arkadaşları ile Aydoğdu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında VEGF düzeyinin normal koroner artere sahip hastalara göre yüksek olduklarını kaydetmektedir [154], [155]. Yaptığımız çalışmada koroner arter hastalarında görülen VEGF yüksekliğinin, Ateroskleroza bağlı gelişen yeni damar yapımı buna paralel gelişen kollateral akımı ve mikroçevreye bağlı olabileceğidüşünüldü.

Çalışmamızda KAH grubunda görülen yüksek ADAMTS1 düzeyleri, akut miyokard enfarktüsü sonrasında gelişen remodelling, aterosklerotik plağa ait matriksin degrade olması[128]ile ilgili olabileceği düşünüldü. NKA'ya göre KAH grubunda ADAMTS1 ve VEGF ile birlikte ADAMTS-13 düzeylerinde de yükseklik gözlenmekte idi. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

T. Henry ve arkadaşlarının koroner arterlerde darlık oluşturdukları bir deneysel model çalışmasında, VEGF verilen grupta kollateral oluşumunun meydana geldiği görülmüştür[156]. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları post mortem bir çalışmada, miyokard dokusundan aldıkları örneklerde akut miyokard infarktüsü sonrası kollateral

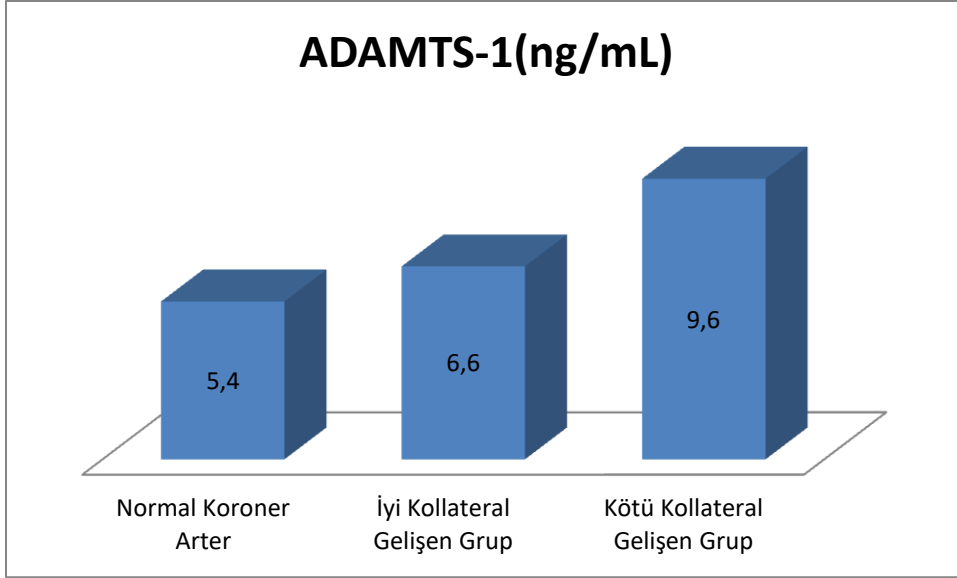
gelişen grupta VEGF mRNA düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir [157]. Akboğa ve arkadaşları da iyi kollateral gelişimi ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir [158]. Öte yandan Seiler ve arkadaşları VEGF ve FGF gibi angiogenez sürecinde etkin olan moleküllerin koroner kollateral dolaşımında düşünülen rolü oynamadığını göstermişlerdir. Koroner kollateral gelişimine VEGF'in etkisini inceleyen bir dizi araştırmacı çalışmalarında anlamlı bulgulara erişemediklerini kaydetmişlerdir [126],[159],[160]. Bizim çalışmamızda Rentrop 0 ve 1 olan kötü kollateral grubu ile Rentrop 2 ve 3 olan iyi kollateral grupları karşılaştırdığında VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. VEGF'in kollateral gelişim sürecine yönelik yapılan çalışmalarda çıkan farklı sonuçlar, VEGF'in farklı izoformları (VEGF 145, VEGF 165, VEGF 167, VEGF 189 vb.) olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda koroner anjiyografi esnasında teknik olarak sadece kan numunesi alınabilmekte olup dokudaki VEGF düzeyi ölçülemediği için VEGF'in kollateral dolaşım üzerine etkisi net olarak ortaya konamamaktadır.



Grafik 1: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda VEGF düzeyleri

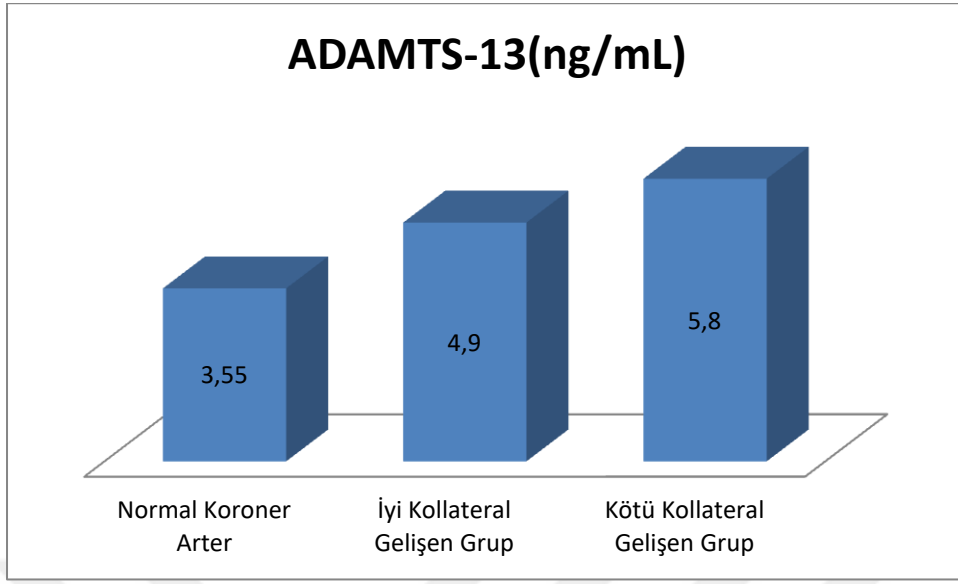
Çalışmamızda incelediğimiz ADAMTS-1 molekülü VEGF ve EGF ile ilişkisi gösterilmiş bir metalloproteaz enzimdir. ADAMTS-1 proteoliz migrasyon, angiogenez gibi endotel bağımlı süreçlerinde önemli roller oynamaktadır. Metastaz ve tümör angiogenezi sürecinde yapılan çalışmalarda dikkati çeken ADAMTS-1'in pro-angiogenik ve anti-angiogenik davranış paternleri sergilediği gösterilmiştir [161]. Liu ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada ADAMTS-1'nin full length form denilen tüm yapısını koruduğunda pro-anjiyogenik, parçalanıp trombospondin motifleri serbest kaldığında ise anti-anjiyogenik bir molekül olduğunu göstermişlerdir[13]. ADAMTS-1'in hipoksik koşullarda ekspresyonunun artması ve VEGF'in ADAMTS-1 düzeyini arttırırken ADAMTS-1'in VEGF'in fosforilasyonunu inhibe etmesi, iki molekülün arasında negatif geri besleme mekanizması olduğunu gösterip, ADAMTS-1'in vasküler yapım sürecindeki rolünü pekiştirmektedir[131], [124], [162]. Prostat tümörü olan hastalarda damar çaplarını kıyaslayan Gustavsson ve arkadaşları ADAMTS-1 düzeyi yüksek hastalarda damar çapının büyük olduğunu, ADAMTS-1 düzeyi düşük hastalarda ise damar çapının küçüldüğünü kaydetmişlerdir[163]. Lafleur ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada fibrin jel üzerinde gelişen endotelial tubulogeneziste ADAMTS-1 seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlardır[164]. Yara iyileşmesinde ADAMTS-1 düzeylerini inceleyen Krampert ve arkadaşları ADAMTS-1'in düşük konsantrasyonlarda, endotel hücre migrasyonunu indüklediğini, yüksek düzeylerde ise FGF2 ve VEGF'in indüklediği endotel hücre migrasyonunu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir[165]. Bizim çalışmamızda da Rentrop 0-1 gruplarının bulunduğu KK dolaşımın kötü olduğu grupta, ADAMTS-1 seviyeleri yüksek bulunurken, Rentrop 2-3 gruplarının bulunduğu KK dolaşımın iyi olduğu grupta daha ADAMTS-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Fakat bu gruplar aralarında istatistiksel bir fark tespit edilememiştir. Mevcut veriler ışığında ADAMTS-1 düşük konsantrasyonda kollateral dolaşımı indükleyip, yüksek konsantrasyonlarda kollateral dolaşım gelişmesini inhibe ediyor olabilir. Bizim çalışmamızda VEGF düzeyleri ile ADAMTS-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktaydı. Ancak ADAMTS-1'e dair VEGF üzerinden kurduğumuz ilişkiyi çalışmamız sonuçlarında gösteremedik. Bu durum ADAMTS-1'in etkisini en önemli vasküler büyüme faktörlerinden FGF-2 üzerinden göstermesiyle açıklanabilir[165].



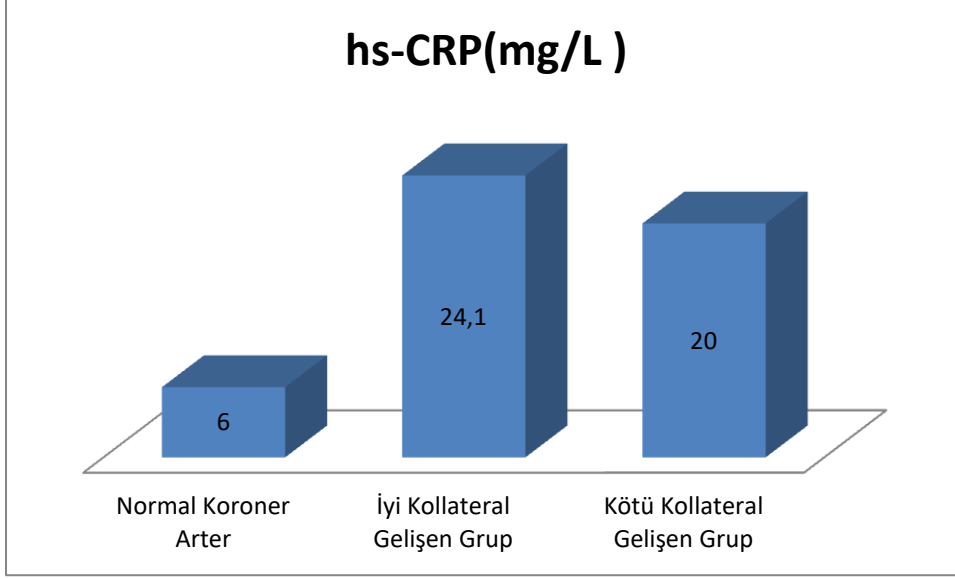
Grafik 2: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda ADAMTS-1 düzeyleri

ADAMTS-13 her ne kadar Trombotik Trombositopenik Purpura hastalığındavon Willebraund Faktör'ü kesmesiyle gündemde olsa da, yakın zamanda ekstraselüller matriks yapım-yıkımı ve anjiogenez süreçlerinde de aktif rol oynadığı gösterilmiştir. ADAMTS-13 ile ilgili yapılan ilk çalışmalar onkolojik hasta popülasyonunda tümör anjiogenezine yönelik olmuştur. Burada molekül yapısında barındırdığı trombospondin tekrarları ile anti-anjiyogenik fonksiyonlar üstlenirken, full length yani tam yapısını muhafaza ettiğinde ise pro-anjiyogenik olduğu gösterilmiştir[109]. ADAMTS-13'ün pro-anjiyogenik etkisini VEGFR-2 üzerinden gösterdiği saptanmıştır, ADAMTS-13'ün HUVEC'i(Human Umbilical Vein Endothelial Cells) de stimule ettiği gösterilmiştir[139]. Literatürde Koroner kollateral gelişimi ile ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 ilişkisine yönelik daha önce yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle, çalışmamız özgün nitelik taşımaktadır. ADAMTS-13'ün koroner kollateral dolaşım üzerine etkisini inceleyen literatürde bizim çalışmamıza benzer herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle çalışmamız bir ilk niteliği taşımaktadır. Çalışmamızda, iyi ve kötü kollateral gelişim grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum kollateral gelişiminin ADAMTS-13'ün rol aldığı anjiogenez sürecinden bağımsız, arteriyogenez sürecine bağlı gelişmesinden dolayı olabilir. Ayrıca örneklemimizin yeterince geniş olmaması da bir başka neden olabilir.



Grafik 3: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda ADAMTS-13 düzeyleri

Koroner Arter Hastalığında önemli bir klinik kullanım alanı kazanan hs-CRP, aynı zamanda kollateral dolaşımın fizyopatolojisinde yer alan inflamasyonun da aktif bir elemanıdır. Schneeweis ve arkadaşları çalışmalarında kronik (minimum 2 hafta aralıklara bakılan hs-CRP ölçümlerinde gösterilen) olarak hs-CRP düzeyinin yüksek seyrettiği hastalarda, kötü kollateral gelişiminin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır[166]. Koroner arter hastalarında yapılan çalışmalarda, kötü kollateral gelişen gruplarda hs-CRP düzeylerini yüksek olarak bulduklarını kaydetmişlerdir[167]. Bizim çalışmamızda kollateral gelişiminin yetersiz olduğu Rentrop 0-1 hastalar ile kollateral gelişiminin yeterli olduğu Rentrop 2-3 hastaları arasında hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır(Grafik 4). Bizim hs-CRP bulgularımızın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, klinik işleyiş esnasında çalışma popülasyonundaki hastalara ait tespit edilememiş hastalıklara bağlı faktörler ve örneklemimizin yeterince geniş olmamasına bağlı olabilir.



Grafik 4: Normal Koroner artere sahip, kötü ve iyi kollateral gelişen gruplarda hs-CRP düzeyleri

Koroner arterdeki darlığın derecesi koroner kollateral gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Stenoz ne kadar ciddi ise KK'lerin görülmesi ihtimali o derece yükselmektedir. Kollateral gelişimi için darlığın en az % 80, anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az % 90 düzeyine ulaşması gereklidir[168]. Zoll ve arkadaşları post mortem yaptıkları çalışmada normal bireylerde %9, belirgin koroner arter hastalarında %63 ve total darlığı olanlarda %95 oranında kollateral dolaşım saptadıklarını belirtmişlerdir[169]. Aterosklerotik lezyonun uzun bir süre boyunca valığını koruduğu durumlarda koroner kollateral gelişim daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KK ağı olduğu gösterilmiştir [56].

Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir[168]. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında Samim ve ark.'nın yaptığı çalışmada koroner arter hastalığının şiddetini gösteren ortalama Gensini skorları ve total oklüzyonu olan hasta sayısı belirgin derecede yüksektir.[170] Gensini skorunun yanısıra tutulan damarın da kollateral gelişimi ile ilgisi olabilir. Nitekim Güray ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada RCA'nın

total oklüzyonunun yani başka bir ifade ile kollateral veren sistemin sol sistem olmasının daha iyi kollateral gelişimi ile ilişkili olmasına neden olduğu saptanmıştır [171] Seyfeli ve arkadaşlarının yaptığı AMİ'li hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada RCA tıkanmalarında kollateral dolaşım varlığı %48 oranı ile, Cx ve LAD tıkanmalarına göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Antonucci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut RCA tıkanmalarında kollateral gelişiminin diğer damar tıkanmalarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [172]. Tatlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da LAD ve Cx'e göre RCA'da total darlığının bulunduğu hastalarda koroner kollateral gelişiminin anlamlı düzeyde daha iyi olduğu belirtilmiştir[173]. Bu durum Levin'in savunduğu [174] gibi RCA darlıklarında daha fazla sayıda potansiyel kollateral yol bulunmasıyla ilgili olabilir. Bizim çalışmamızın sonuçları da daha önceki yapılan bahsi geçen çalışmaların sonuçları ile uyumlu olup RCA arterin total tıkalı olduğu durumlarda koroner kollateral gelişiminin daha iyi olduğu ve çalışma grubumuzda bu popülasyonun daha geniş yer aldığı görüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri, koroner kollaterallerin anjiyografik değerlendirilmesinde kullandığımız yöntemden kaynaklanıyor olabilir. Kollateral akımlar vizüel olarak semikantitatif olarak değerlendirilmiş, rutin çalışmalarda yer almadığından dolayı akım indeksi veya intravasküler ultrason gibi objektif yöntemler kullanılamamıştır. Aynı zamanda Koroner Anjiyografi'de 100 µm ve altındaki kollateral akımların görüntülenememesi de bir diğer kısıtlayıcı unsur olarak sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızı kısıtlayan bir diğer nokta örneklemimizin maddi endişelerle daha geniş tutulamaması olabilir. Aynı zamanda klinik işleyiş esnasında çalışma popülasyonundaki hastalara ait tespit edilememiş hastalıklara bağlı moleküler faktörler sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

6.SONUÇ

Bizim çalışmamız sonunda normal popülasyona göre Koroner Arter Hastalığına sahip bireylerde VEGF düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Buna karşılık elde edilen VEGF düzeylerinin, koroner kollateral dolaşımın (KKD) gelişimi ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı. Bu çalışmada ADAMTS1 VE ADAMTS13 moleküllerinin klinisyenler için hastanın koroner kollateral dolaşımına dair önceden bilgi verici bir prediktör marker olup olamayacağı incelendi. ADAMTS-1'in iyi ve kötü koroner kollateral dolaşım gelişiminde etkili olabileceği, bu etkinin ADAMTS-1 düzeyindeki değişikliklere bağlı gelişebileceği düşünüldü. Literatürde ADAMTS-13'ün iyi ve kötü koroner kollateral dolaşım üzerine etkisini inceleyen bizim çalışmamıza benzer herhangi bir çalışmaya rastlanamamış olup, çalışmamız bu konuda bir ilk olma niteliği taşımaktadır. Bununla birlikte bu çalışmada ADAMTS-13 düzeylerinin iyi ve kötü koroner kollateral dolaşım gelişiminde etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı. Eldeki veriler ışığında ADAMTS-1 VE ADAMTS-13 moleküllerinin henüz bir prediktör marker olarak kullanılamayacağı ancak hasta sayısının genişletilmesi ile yeni çalışmalar yapılmasının bu konuya ışık tutacağı kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- [1] WHO, "Global status report on noncommunicable diseases 2014," 2014.
- [2] P. JJ., *Coronary Angiography and intravascular imaging*. 2008.
- [3] et al. Fukai M, li M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, "Angiographically demonstrated coronarycollaterals predict residualviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study," *J Cardiol*, vol. 35, p. 103–111., 2000.
- [4] K. S. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, "An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction," *N Engl J Med*, vol. 327, pp. 1825–1831, 1992.
- [5] T. Traupe, S. Gloekler, S. F. De Marchi, G. S. Werner, and C. Seiler, "Assessment of the human coronary collateral circulation," *Circulation*, vol. 122, no. 12, pp. 1210–1220, 2010.
- [6] G. D. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, "Coronary collaterals: an important and under exposed aspect of coronary artery disease," *Circulation*, vol. 107, pp. 2507–2511, 2003.
- [7] H. A. Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, "Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis," *EurHeart J*, vol. 14, no. 6, pp. 484–491, 1993.
- [8] D. I. Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H, "Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development," *Eur J Clin Invest*, vol. 36, p. 369 –375., 2006.
- [9] P. M. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, "C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review," *J Intern Med*, vol. 264, p. 295–314., 2008.
- [10] J. I. Venugopal SK, Devaraj S, "Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential forparacrine/autocrine effects," *Am J Pathol*, vol. 166, pp. 1265–1271, 2005.
- [11] W. M. Chilian *et al.*, "Coronary collateral growth-Back to the future," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 52, no. 4, pp. 905–911, 2012.
- [12] Y. Fu *et al.*, "Proteolytic Cleavage of Versican and Involvement of ADAMTS-1 in VEGF-

- A/VPF-Induced Pathological Angiogenesis," *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 59, no. 5, pp. 463–473, 2011.
- [13] Y.-J. Liu, Y. Xu, and Q. Yu, "Full-length ADAMTS-1 and the ADAMTS-1 fragments display pro- and antimetastatic activity, respectively.," *Oncogene*, vol. 25, no. 17, pp. 2452–67, Apr. 2006.
- [14] M. Lee, E. S. Rodansky, J. K. Smith, and G. M. Rodgers, "ADAMTS13 promotes angiogenesis and modulates VEGF-induced angiogenesis," *Microvasc. Res.*, vol. 84, no. 2, pp. 109–115, 2012.
- [15] Y. Hojo *et al.*, "Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients With Acute Myocardial Infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, pp. 968–973, 2000.
- [16] Z. D. Libby P, Bonow RO, Braunwald E, *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2004.
- [17] I. Ogobuiro and F. Tuma, "Anatomy , Thorax , Heart Coronary Arteries Blood Supply and Lymphatics," pp. 1–3, 2018.
- [18] E. Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Zipes DP, *The Vascular Biology of Atherosclerosis in: HeartDisease: A Textbook of CardiovascularMedicine, 7th ed.* 2004.
- [19] at al. Stuhlinger MC, Conci E, Haubner BJ, Stocker EM, Schwaighofer J, Cooke JP, "Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury," *Cardiovasc Res*, vol. 75, p. 417–425., 2007.
- [20] "Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu," 2002.
- [21] J. P. Bassand and C. W. Hamm, "ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromların Tanı ve Tedavi Kılavuzu," *Kardiologia*, vol. 17, no. 6, pp. 241–287, 2008.
- [22] A. ABACI, "Kronik koroner arter hastalığı," pp. 41–42, 2016.
- [23] T. H. S. Kurumu, "TÜRKİYE KALP ve DAMAR HASTALIKLARI ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI 2015-2020," 2015.
- [24] J. W. Jukema *et al.*, "The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Statin Study.," *Circulation*, vol. 94, no. 8, pp. 1913–8, 1996.
- [25] A. Onat *et al.*, "TEKHARF 2009 taramasi: Kirsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski," *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 38, no. 3, pp. 159–163, 2010.

- [26] B. E. et al Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, "Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association.," 2013.
- [27] "Ulusal Hastalık Yüğü Ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Raporu," 2004.
- [28] "Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı. Birincil, İkincil ve Üçüncül Korumaya Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı," 2014.
- [29] "Prevalence of coronary heart disease," United States, 2011.
- [30] W. O. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR *et al.*, "The Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).," *Eur Hear. J*, vol. 32, p. 1769–1818., 2011.
- [31] F. A. Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, M. P. Arden, Chris, Andrzej Budaj, Raffaele Bugiardini, Filippo Crea, Thomas Cuisset Di, Carlo, Mario, J Rafael Ferreira, Bernard J Gersh, Anselm K Gitt, Jean-sebastien Hulot, Nikolaus Marx, Lionel H, and Ark., "Q 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu," 2014.
- [32] U. S. (Başkan) Gilles Montalescot* (Başkan) (Fransa) *et al.*, "2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu," 2013. .
- [33] J. Kalra, A. K. Chaudhary, and K. Prasad, "Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers.," *Int. J. Exp. Pathol.*, vol. 72, no. 1, pp. 1–7, 1991.
- [34] H. J. MeyersDG, Neuberger JS, "Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic reviewand meta-analysis.," *J AmColl Cardiol*, vol. 54, p. 1249–1255., 2009.
- [35] C. S. Critchley J, "Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. C," *Ochr. Database Syst Rev*, vol. (1), 2004.
- [36] A. F. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, L.-R. R. Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, and M. M. Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, "Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet.," *N Eng J Med*, vol. 368, no. 14, pp. 1279–90, 2013.
- [37] S. H. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, "Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease:AMeta-analysis of Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trials.," *Arch Intern Med*, vol. 172, no. 9, p. 686–94., 2012.

- [38] A. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M *et al.*, “European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by rep,” *Eur Hear. J*, vol. 33, pp. 1635–1701, 2012.
- [39] S. J. Kohler M, “Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea,” *Nat Rev Cardiol*, vol. 7, pp. 677–685, 2010.
- [40] W. E. Boden, S. K. Padala, K. P. Cabral, I. R. Buschmann, and M. S. Sidhu, “Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 9, pp. 4793–4805, 2015.
- [41] R. J. Bache and X. Z. Dai, “Myocardial oxygen consumption during exercise in the presence of left ventricular hypertrophy secondary to supraaortic stenosis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 15, no. 5, pp. 1157–1164, 1990.
- [42] H. Solomon, “Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator,” *Heart*, vol. 89, no. 3, pp. 251–253, 2003.
- [43] M. G. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M and E. S. Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G, “Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline,” *J Clin Endocrinol Metab .*, vol. 97, pp. 16–38, 2012.
- [44] M. Fioranelli, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli, M. Bianchi, M. Rovesti, and M. G. Rocchia, “Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based,” *Front. Immunol.*, vol. 9, no. SEP, pp. 1–26, 2018.
- [45] W. O. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR *et al.*, “Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).,” *Eur Hear. J*, vol. 32, pp. 1769–1818, 2011.
- [46] J. J. Wykrzykowska and R. J. Laham, “Atherosclerosis: Epidemiology and Pathophysiology Atherosclerosis:,” pp. 1–5, 2007.
- [47] V. M. Subbotin, “Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: A hypothesis,” *Theor.*

- Biol. Med. Model.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–27, 2012.
- [48] B. E. Libby P. BR, Mann DL., Zipes DP., *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2012.
- [49] D. C. P. Faruqi RM, "Mechanism of monocyte recruitment and accumulation.," *Br Hear. J*, vol. 69:, p. 19–29.
- [50] P. Libby, M. DiCarli, and R. Weissleder, "The Vascular Biology of Atherosclerosis and Imaging Targets," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. Supplement_1, p. 33S–37S, 2010.
- [51] G. S. Kzhyshkowska J, Neyen C, "Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis.," *Immunobiology*, vol. 217, no. 5, pp. 492–502, 2012.
- [52] "Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 55, no. 1, pp. 183–198, 2008.
- [53] W. Schaper, "Collateral circulation: past and present.," *Basic Res. Cardiol.*, vol. 104, no. 1, pp. 5–21, Jan. 2009.
- [54] C. MV., "The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow," *Am Hear. J*, vol. 95, pp. 396–404, 1978.
- [55] S. C. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, "Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries?," *Circulation*, vol. 107, pp. 2213–2220, 2003.
- [56] C. Seiler and P. Meier, "Historical aspects and relevance of the human coronary collateral circulation.," *Curr. Cardiol. Rev.*, vol. 10, no. 1, pp. 2–16, 2014.
- [57] I. Buschmann and W. Schaper, "Arteriogenesis Versus Angiogenesis: Two Mechanisms of Vessel Growth.," *News Physiol. Sci.*, vol. 14, pp. 121–125, Jun. 1999.
- [58] C. J. LONGLAND, "The collateral circulation of the limb; Arris and Gale lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 4th February, 1953.," *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 13, no. 3, pp. 161–76, Sep. 1953.
- [59] W. Schaper, "Development of the collateral circulation: History of an idea," *Exp. Clin. Cardiol.*, vol. 7, no. 2–3, pp. 60–63, 2002.
- [60] W. Schaper and I. Buschmann, "Arteriogenesis, the good and bad of it.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 43, no. 4, pp. 835–7, Sep. 1999.
- [61] I. Buschmann and W. Schaper, "The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis)," *J. Pathol.*, vol. 190, no. 3, pp. 338–342, Feb. 2000.

- [62] E. M. Conway, D. Collen, and P. Carmeliet, "Molecular mechanisms of blood vessel growth.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 49, no. 3, pp. 507–21, Feb. 2001.
- [63] P. Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, "The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis," *Int J Cardiol*, 1997.
- [64] et al. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, "Prevalence, and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct," *Z Kardiol*, vol. 91, pp. 243–248, 2002.
- [65] C. Meier, P., Hemingway, H., Lansky, A.J., Knapp, G., Pitt, B., and Seiler, "The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis," *Eur Hear. J*, vol. 33, pp. 614–621, 2012.
- [66] P. Rentrop, KP, Feit, F, Sherman, W, Stecy, "Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: Primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial.," *J Am Coll Cardiol*, p. 14:58, 1989.
- [67] H. Hirai, T, Fujita, M, Nakajima, "Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction.," *Circulation*, vol. 79, p. 151, 1989.
- [68] M. Lohela, M. Bry, T. Tammela, and K. Alitalo, "VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis."
- [69] M. Simons, E. Gordon, and L. Claesson-Welsh, "Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 17, no. 10, pp. 611–625, 2016.
- [70] T. KA., "VEGF, a potent and selective angiogenic agent," *J Biol Chem.*, vol. 271, pp. 603–6, 1996.
- [71] M. Shibuya, "Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases.," *J. Biochem.*, vol. 153, no. 1, pp. 13–9, Jan. 2013.
- [72] Y. Yamazaki and T. Morita, "Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors," *Mol. Divers.*, vol. 10, pp. 515–527, 2006.
- [73] T. Z. Mcglothen and R. R. Gonzalez-perez, "Regulation of Angiogenesis in Human Cancer via Vascular Endothelial Growth Factor," vol. 2, no. Ferrara 1999, pp. 3–7, 2006.

- [74] Y. A. Muller, B. Li, H. W. Christinger, J. A. Wells, B. C. Cunningham, and A. M. de Vos, "Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 14, pp. 7192–7, 1997.
- [75] S. Soker, S. Takashima, H. Q. Miao, G. Neufeld, and M. Klagsbrun, "Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform- specific receptor for vascular endothelial growth factor," *Cell*, vol. 92, no. 6, pp. 735–745, 1998.
- [76] J. Henzel and I. A. Press, "Pituitary Growth Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Factor Specific for Vascular," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 425, no. 3, pp. 540–547, 1989.
- [77] Z. Gluzman-Poltorak, T. Cohen, Y. Herzog, and G. Neufeld, "Neuropilin-2 and neuropilin-1 are receptors for the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF) and of placenta growth factor-2, but only neuropilin-2 functions as a receptor for the 145-amino acid form of VEGF," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 24, pp. 18040–18045, 2000.
- [78] E. Ikeda, M. G. Achen, G. Breier, and W. Risau, "Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells," *J. Biol. Chem.*, vol. 270, no. 34, pp. 19761–19766, 1995.
- [79] D. Shweiki, A. Itin, D. Soffer, and E. Keshet, "Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis," *Nature*, vol. 359, no. 6398, pp. 843–845, Oct. 1992.
- [80] L. D'Ignazio, D. Bandarra, and S. Rocha, "NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses," *FEBS J.*, vol. 283, no. 3, pp. 413–424, 2016.
- [81] J. C. LaManna, "Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain," *J. Exp. Biol.*, vol. 207, no. 18, pp. 3163–3169, 2004.
- [82] D. J. Hicklin, "Vascular Endothelial Growth Factor Family and Its Receptors," *Antiangiogenic Agents Cancer Ther.*, vol. 13, no. 1, pp. 3–26, 2008.
- [83] N. Ferrara, "Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.," *Endocr. Rev.*, vol. 25, no. 4, pp. 581–611, 2004.
- [84] T. TAMMELA, B. ENHOLM, K. ALITALO, and K. PAAVONEN, "The biology of vascular endothelial growth factors," *Cardiovasc. Res.*, vol. 65, no. 3, pp. 550–563, Feb. 2005.
- [85] J. Waltenberger, L. Claesson-Welsh, A. Siegbahn, M. Shibuya, and C. H. Heldin,

- “Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor,” *J. Biol. Chem.*, vol. 269, no. 43, pp. 26988–26995, 1994.
- [86] D. Mukhopadhyay, “Vascular permeability factor (VPF)/ vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 down-modulates VPF / VEGF receptor-2- mediated endothelial cell proliferation , but not migration , through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways .,” vol. 276, no. 29, pp. 1–2, 2019.
- [87] S. Hiratsuka, O. Minowa, J. Kuno, T. Noda, and M. Shibuya, “Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 16, pp. 9349–54, 1998.
- [88] T. T. Rissanen *et al.*, “VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses,” *Circ. Res.*, vol. 92, no. 10, pp. 1098–1106, 2003.
- [89] D. H. Nagy JA , Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Manseau EJ, Dvorak AM, “VEGF-A induces angiogenesis, arteriogenesis, lymphangiogenesis, and vascular malformations.,” p. 12858545, 2002.
- [90] B. Olofsson *et al.*, “Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no. 6, pp. 2576–81, 1996.
- [91] J. S. Silvestre *et al.*, “Vascular endothelial growth factor-B promotes in vivo angiogenesis,” *Circ. Res.*, vol. 93, no. 2, pp. 114–123, 2003.
- [92] A. K. Joukov V , Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, “A novel vascular endothelial growth factor , VEGF-C , is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases,” vol. 4, no. 2, p. 8617204, 1996.
- [93] T. Veikkola *et al.*, “Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice .,” vol. 20, no. 6, pp. 2–3, 2001.
- [94] S. Sa *et al.*, “A mutant form of vascular endothelial growth factor (VEGF) that lacks VEGF receptor-2 activation retains the ability to induce vascular permeability .,” vol. 274, no. 49, pp. 1–2, 1999.
- [95] K. Stacker SA , Stenvers K, Caesar C, Vitali A, Domagala T, Nice E, Roufail S, Simpson RJ, Moritz R, 1, and A. M. T, Alitalo K, “Biosynthesis of vascular endothelial growth factor-D involves proteolytic processing which generates non-covalent homodimers .,” vol. 274, no. 45, p. 10542248, 1999.

- [96] D. Maglione, V. Guerriero, G. Viglietto, and M. G. Persico, "Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor .," vol. 88, no. 20, pp. 3–6, 1991.
- [97] D. T. Persico MG , Vincenti V, "Structure , expression and receptor-binding properties of placenta growth factor (PIGF).," p. 9893344, 1999.
- [98] P. Je, C. Hh, J. Winer, H. Ka, and N. Ferrara, "Placenta growth factor . Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity , in vitro and in vivo , and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1 / KDR .," vol. 269, no. 41, pp. 1–2, 1994.
- [99] M. Migdal *et al.*, "Neuropilin-1 is a placenta growth factor-2 receptor .," vol. 273, no. 35, pp. 1–2, 1998.
- [100] D. Mol, P. Kh, F. Jm, H. Dj, H. Jm, and P. Mg, "Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions .," vol. 7, no. 5, pp. 1–2, 2001.
- [101] B. Oosthuysen *et al.*, "Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration.," *Nat. Genet.*, vol. 28, no. 2, pp. 131–138, 2001.
- [102] T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara, H. Tanaka, K. Bando, and N. Fukuda, "Role of circulating vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in patients with coronary artery disease.," *Heart Vessels*, vol. 15, no. 3, pp. 105–11, 2000.
- [103] Y. Fu *et al.*, "Proteolytic cleavage of versican and involvement of ADAMTS-1 in VEGF-A/VPF-induced pathological angiogenesis.," *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 59, no. 5, pp. 463–73, May 2011.
- [104] D. Shweiki, A. Itin, G. Neufeld, H. Gitay-Goren, and E. Keshet, "Patterns of Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Receptors in Mice Suggest a Role in Hormonally Regulated Angiogenesis," *J.Clin.Invest*, vol. 91, no. 5, pp. 2235–2243, 1993.
- [105] J. A. Clayton, "Role of Vascular Endothelial Growth Factor-A in Collateral Growth and Development," 2008.
- [106] J. B. Wu, Y. L. Tang, and X. H. Liang, "Targeting VEGF pathway to normalize the vasculature: An emerging insight in cancer therapy," *Onco. Targets. Ther.*, vol. 11, pp. 6901–6909, 2018.

- [107] K. Shulman, S. Rosen, K. Tognazzi, J. Manseau, and L. F. Brown, "Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 5, pp. 661–666, 1996.
- [108] A. Abaci *et al.*, "Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels.," *Circulation*, vol. 99, no. 17, pp. 2239–42, May 1999.
- [109] S. Kumar, N. Rao, and R. Ge, "Emerging Roles of ADAMTSs in Angiogenesis and Cancer," vol. 4, no. 4, pp. 1–35, 2017.
- [110] Y. Sun *et al.*, "The roles of ADAMTS in angiogenesis and cancer," pp. 1–44, 2017.
- [111] G. Paulissen *et al.*, *Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases*, vol. 10. 2009.
- [112] R. C. Salter, T. G. Ashlin, A. P. L. Kwan, and D. P. Ramji, "ADAMTS proteases: key roles in atherosclerosis?," *J. Mol. Med.*, vol. 88, no. 12, pp. 1203–1211, Dec. 2010.
- [113] P. Wang *et al.*, "Proprotein convertase furin interacts with and cleaves pro-ADAMTS4 (Aggrecanase-1) in the trans-Golgi network.," *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 15, pp. 15434–40, Apr. 2004.
- [114] G. C. Jones and G. P. Riley, "ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis.," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 7, no. 4, pp. 160–9, 2005.
- [115] A. Ss, "A disintegrin-like and metalloprotease (reprotysin type) with thrombospondin type 1 motifs : the ADAMTS family .," vol. 36, no. 6, pp. 7–8, 2017.
- [116] G. Gao, J. Westling, V. P. Thompson, T. D. Howell, P. E. Gottschall, and J. D. Sandy, "Activation of the Proteolytic Activity of ADAMTS4 (Aggrecanase-1) by C-terminal Truncation," *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 13, pp. 11034–11041, Mar. 2002.
- [117] F. Vázquez *et al.*, "METH-1 , a Human Ortholog of ADAMTS-1 , and METH-2 Are Members of a New Family of Proteins with Angio-inhibitory Activity *," vol. 23349, no. 16, pp. 1–19, 2017.
- [118] K. Kuno *et al.*, "ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan."
- [119] T. Lind, M. A. Birch, and N. Mckie, "Purification of an insect derived recombinant human ADAMTS-1 reveals novel gelatin (type I collagen) degrading activities," *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 281, pp. 95–102, 2006.
- [120] K. Kuno, N. Kanada, E. Nakashima, F. Fujiki, F. Ichimura, and K. Matsushima, "Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin

- family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene.," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 1, pp. 556–62, 1997.
- [121] K. Kuno and K. Matsushima, "ADAMTS-1 protein anchors at the extracellular matrix through the thrombospondin type I motifs and its spacing region.," *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 22, pp. 13912–7, May 1998.
- [122] A. C. Jönsson-Rylander *et al.*, "Role of ADAMTS-1 in atherosclerosis: Remodeling of carotid artery, immunohistochemistry, and proteolysis of versican," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 25, no. 1, pp. 180–185, 2005.
- [123] D. Wågsäter *et al.*, "ADAMTS-4 and -8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques," *Atherosclerosis*, vol. 196, no. 2, pp. 514–522, 2008.
- [124] Y. Fu *et al.*, "Proteolytic Cleavage of Versican and Involvement of ADAMTS-1 in VEGF-A / VPF-Induced Pathological Angiogenesis," vol. 59, no. 5, pp. 1–10, 2017.
- [125] Z. Xu, Y. Yu, and E. J. Duh, "Vascular Endothelial Growth Factor Upregulates Expression of ADAMTS1 in Endothelial Cells through Protein Kinase C Signaling," *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 47, no. 9, p. 4059, Sep. 2006.
- [126] P. Meier, S. H. Schirmer, A. J. Lansky, A. Timmis, B. Pitt, and C. Seiler, "The collateral circulation of the heart.," *BMC Med.*, vol. 11, p. 143, Jun. 2013.
- [127] M. Bongrazio, C. Baumann, A. Zakrzewicz, A. R. Pries, and P. Gaehtgens, "Evidence for modulation of genes involved in vascular adaptation by prolonged exposure of endothelial cells to shear stress," *Cardiovasc. Res.*, vol. 47, no. 2, pp. 384–393, 2000.
- [128] S. Pehlivan *et al.*, "The Role of ADAMTS1 and Versican in Human Myocardial Infarction: A Postmortem Study," *Lab. Med.*, vol. 47, no. 3, pp. 205–212, 2016.
- [129] S. Misra, U. Shergill, B. Yang, R. Janardhanan, and K. D. Misra, "Increased expression of HIF-1 α , VEGF-A and its receptors, MMP-2, TIMP-1, and ADAMTS-1 at the venous stenosis of arteriovenous fistula in a mouse model with renal insufficiency," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1255–1261, 2010.
- [130] T. A. Silva *et al.*, "Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion," *Mol. Cancer*, pp. 1–20, 2013.
- [131] O. F. Hatipoglu *et al.*, "ADAMTS1 is a unique hypoxic early response gene expressed by endothelial cells," *J. Biol. Chem.*, vol. 284, no. 24, pp. 16325–16333, 2009.
- [132] K. Sj, J. Ca, W. Kb, and R. Gm, "Regulation of ADAMTS13 expression in proliferating

- human umbilical vein endothelial cells .,” vol. 36, no. 5, p. 19996632, 2008.
- [133] N. Turner, L. Nolasco, Z. Tao, D. Jf, and J. Moake, “Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13 .,” vol. 4, no. 6, p. 16706987, 2006.
- [134] J. L. Moake, N. A. Turner, N. A. Stathopoulos, L. H. Nolasco, and J. D. Hellums, “Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation .,” vol. 78, no. 6, pp. 1457–1459, 1986.
- [135] L. J. Arya M, AnvariB, RomoGM, Cruz MA, Dong JF, McIntire LV, Moake JL, “Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers.,” vol. 2019, pp. 1–45, 2019.
- [136] F. K. Zheng X , Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, “Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura.,” vol. 276, no. 44, p. 11557746, 2001.
- [137] G. G. Levy, “Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura,” no. October 2001, pp. 1–17, 2001.
- [138] D. Jf, M. JI, S. Cn, S. Aj, and M. Lv, “ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions .,” vol. 100, no. 12, pp. 12–13, 2002.
- [139] M. Lee, J. Keener, J. Xiao, X. Long Zheng, and G. M. Rodgers, “ADAMTS13 and its variants promote angiogenesis via upregulation of VEGF and VEGFR2,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 72, no. 2, pp. 349–356, Jan. 2015.
- [140] H. Tang, M. Lee, E. H. Kim, D. Bishop, and G. M. Rodgers, “siRNA-knockdown of ADAMTS-13 modulates endothelial cell angiogenesis,” *Microvasc. Res.*, vol. 113, pp. 65–70, 2017.
- [141] D. C. T. Mold C, Gewurz H, “Regulation of complement activation by C-reactive protein. Immunopharmacology.,” *Immunopharmacology*, vol. 42, no. 1–3, pp. 23–30, 1999.
- [142] S. S. Habib and A. A. Al Masri, “Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease,” *Pakistan J. Med. Sci.*, vol. 29, no. 6, pp. 1425–1429, 2013.
- [143] W. Herrington, B. Lacey, P. Sherliker, J. Armitage, and S. Lewington, “Epidemiology of

- Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease," *Circ. Res.*, vol. 118, no. 4, pp. 535–546, 2016.
- [144] A. Kerner *et al.*, "Relation of C-Reactive Protein to Coronary Collaterals in Patients With Stable Angina Pectoris and Coronary Artery Disease," *Am. J. Cardiol.*, vol. 99, no. 4, pp. 509–512, 2007.
- [145] W. Schaper and I. Buschmann, "Collateral Circulation and Diabetes," *Circulation*, vol. 99, no. 17, pp. 2224–2226, May 1999.
- [146] A. Abaci *et al.*, "Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels.," *Circulation*, vol. 99, no. 17, pp. 2239–42, May 1999.
- [147] C. Rask-Madsen and G. L. King, "Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors.," *Cell Metab.*, vol. 17, no. 1, pp. 20–33, 2013.
- [148] R. Zbinden, S. Zbinden, M. Billinger, S. Windecker, B. Meier, and C. Seiler, "Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: An answer to an old controversy," *Heart*, vol. 91, no. 10, pp. 1289–1293, 2005.
- [149] R. Desk, L. Williams, and K. Health, "Effect of Diabetes Mellitus on Formation of Coronary Collateral Vessels," pp. 2239–2242, 1999.
- [150] P. Meier *et al.*, "Coronary collaterals and risk for restenosis after percutaneous coronary interventions: a meta-analysis," *BMC Med.*, vol. 10, no. 1, p. 62, 2012.
- [151] W. Shu *et al.*, "The relationship between diastolic pressure and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion," *Am. J. Hypertens.*, vol. 26, no. 5, pp. 630–635, 2013.
- [152] T. D. MD, Zenon S. Kyriakides, Dimitrios T. Kremastinos MD , Nickolas A. Michelakakis MD , Evangelos P. Matsakas MD and P. K. T. M. MD, "Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension Zenon," no. 141, pp. 1–2, 2019.
- [153] S. F. De Marchi *et al.*, "Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease," *Cardiology*, vol. 118, no. 3, pp. 198–206, 2011.
- [154] H. F. Alber *et al.*, "Vascular endothelial growth factor (VEGF) plasma concentrations in coronary artery disease," *Heart*, vol. 91, no. 3, pp. 365–366, 2005.
- [155] Y. Kucukardali *et al.*, "The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor," *Cardiovasc. Revascularization Med.*, vol. 9, no. 2, pp. 66–70, 2008.
- [156] T. D. Henry, "Therapeutic angiogenesis Potential of therapeutic angiogenesis," vol.

- 318, no. 7197, pp. 1536–1539, 2017.
- [157] Y. Fu *et al.*, “Proteolytic Cleavage of Versican and Involvement of ADAMTS-1 in VEGF-A/VPF-Induced Pathological Angiogenesis,” *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 59, no. 5, pp. 463–473, 2011.
- [158] G. Tacoy, G. Taçoy, C. Yılmaz Demirtaş, S. Türkoğlu, B. Boyacı, and A. Çengel, “Can Ghrelin as a cardioprotective and angiogenic biomarker predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis?,” *Turk Kardiyol. Dern. Arsivi-Archives Turkish Soc. Cardiol.*, vol. 45, no. 4, pp. 316–323, Jun. 2017.
- [159] J. Wang, Y. Yan, D. Song, and B. Liu, “Reduced Plasma miR-146a Is a Predictor of Poor Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease.,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, p. 4285942, 2016.
- [160] H.-J. Park *et al.*, “Coronary collaterals: the role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction.,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 130, no. 3, pp. 409–13, Nov. 2008.
- [161] J. C. Rodríguez-manzaneque, R. Fernández-rodríguez, F. J. Rodríguez-baena, and M. L. Iruela-arispe, “ADAMTS proteases in vascular biology,” *Matrix Biol.*, vol. 44–46, pp. 38–45, 2015.
- [162] A. Luque, D. R. Carpizo, and M. L. Iruela-Arispe, “ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 26, pp. 23656–23665, 2003.
- [163] H. Gustavsson *et al.*, “ADAMTS1 alters blood vessel morphology and TSP1 levels in LNCaP and LNCaP-19 prostate tumors.,” *BMC Cancer*, vol. 10, p. 288, 2010.
- [164] M. Obika, R. B. Vernon, M. D. Gooden, K. R. Braun, C. K. Chan, and T. N. Wight, “ADAMTS-4 and biglycan are expressed at high levels and co-localize to podosomes during endothelial cell tubulogenesis in vitro.,” *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 62, no. 1, pp. 34–49, 2014.
- [165] M. Krampert, S. Kuenzle, S. N.-M. Thai, N. Lee, M. L. Iruela-Arispe, and S. Werner, “ADAMTS1 proteinase is up-regulated in wounded skin and regulates migration of fibroblasts and endothelial cells.,” *J. Biol. Chem.*, vol. 280, no. 25, pp. 23844–52, Jun. 2005.
- [166] C. Schneeweis, M. Gräfe, A. Bungenstock, C. Spencer-Hänsch, E. Fleck, and S. Goetze, “Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration.,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 17, no. 2, pp. 203–212, 2010.

- [167] A. Börekçi *et al.*, “Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; Its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score,” *Perfus. (United Kingdom)*, vol. 30, no. 6, pp. 457–464, Sep. 2015.
- [168] C. Seiler, “The human coronary collateral circulation.,” *Heart*, vol. 89, no. 11, pp. 1352–7, Nov. 2003.
- [169] S. M. ZOLL PM, WESSLER S, “Interarterial coronary anastomoses in the human heart , with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia .,” vol. 4, no. 6, p. 14879489, 1951.
- [170] Samim Emet, “KRONİK TOTAL OKLÜZYONU OLAN HASTALARDA KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNİ ÖNGÖRMEDE SERUM ENDOCAN DÜZEYİNİN ÖNEMİ,” 2015.
- [171] R. Cooper *et al.*, “Trends and disparities in coronary heart disease , stroke , and other cardiovascular diseases in the United States : findings of the national conference on cardiovascular disease prevention .,” vol. 102, no. 25, pp. 1–2, 2000.
- [172] D. E. Antonucci D , Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, “Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction .,” vol. 89, no. 2, pp. 1–2, 2002.
- [173] G. Ö. Ersan TATLI, Mustafa YILDIZ, Çetin GÜL, Meryem AKTÖZ, Fatih ÖZÇELİK, “Total tıkalı tek damar hastalığı bulunan koroner arter hastalarında koroner kollateral damar gelişimi.,” *T Klin J Cardiol*, 2001.
- [174] D. C. LEVIN, “Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation,” *Circulation*, vol. 50, no. 4, pp. 831–837, 1974.

EKLER



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 18920478-050.01.04/E.141099
Konu : Başvuru İncelemesi

01.12.2017

Sayın Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "İskemik Kalp Hastalarında Koroner Kollateral Dolaşım İle ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 Düzeyleri ve Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişki" başlıklı 2011-KAEK-27/2017-E.134309 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 29/11/2017 tarih ve 19-09 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :29.11.2017 14:00
Karar No :2017-19

Karar-09)2011-KAEK-27/2017-E.134309 no'lu araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir; Proje araştırmacılarından Arş. Gör. Dr. Abdülhakim Hasan GÜL'ün sunumunun dinlenmesinin ve raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR.**" kararı verilmiştir. (Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR projede yeraldığından dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)

 e-imzalıdır

Prof.Dr. Hakkı Engin AKSULU
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanuna gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 18920478-604.02.04-E.1800042495
Konu : Dilekçeniz Hk.

20/03/2018

Sayın Doç. Dr. Dilek Ülker ÇAKIR

"İskemik Kalp Hastalarında Koroner Kollateral Dolaşım ile ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 Düzeyleri ve Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişki" başlıklı çalışmanız ile ilgili olarak Etik kurula sunmuş olduğunuz 06.03.2018 tarihli dilekçeniz 07.03.2018 tarihli toplantıda değerlendirilmiş olup; çalışmanın başlığının "İskemik Kalp Hastalarında Koroner Kollateral Dolaşım ile ADAMTS-1 ve ADAMTS-13 Düzeyleri Arasındaki İlişki" olarak değiştirilmesi ve Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'in projeden çıkarılması talebiniz, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun görülmüştür.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU
Kurul Başkanı

[Belge Doğrulamak İçin: https://ybyy.com.tr/ERMS/Recom/Confirmation/uzo/Index](https://ybyy.com.tr/ERMS/Recom/Confirmation/uzo/Index) adresinden EM9974A kodu girerek belgeyi doğrulayabilirsiniz.

Adres : Onsekiz Mart Üniversitesi Terzioğlu Yerleşkesi Çanakkale
Bilgi İçin İrtibat : Faize Oturan - Sekreter
Telefon :
Belgegeçer No :
e-posta : İnternet Adresi :



1800042495 numaralı belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince Hakkı Engin Aksulu tarafından 20.03.2018 tarihinde güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/1