



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**“KORONER ANJİYOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA PROLİDAZ ENZİM
DÜZEYİ VE SYNTAX SKORU İLİŞKİSİ”**

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. GÜLİZAR SÖKMEN

DR. HÜSEYİN NACAR

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2016

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Arş. Gör. Dr. Hüseyin NACAR tarafından hazırlanan“Koronar Anjiyografi Yapılan Hastalarda Prolidaz Enzim Düzeyi ve Syntax Skoru İlişkisi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Gülizar SÖKMEN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi kardiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 10./11./2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı		Anabilim Dalı	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Gülizar SÖKMEN	KSU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı	
Üye	Prof. Dr. Sami ÖZGÜL	KSU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi	
Üye	Prof. Dr. Ahmet SOYLU	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 10./11./2016


DEKAN
Prof. Dr. Tufan MERT

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; eğitimimin yanı sıra özel hayatımda da, zor zamanlarımda, bana bilgi ve becerileriyle ile yol gösteren ve hep tam destek olan, hoşgörünün hiç eksik olmadığı bir ortamda çalışmamıza olanak sağlayan, tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gülizar SÖKMEN'e,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan, meslek hayatında ve her kulvarda, hep öğretim görevlisi sıfatının kibirden arınmış haliyle karşıma çıkan, bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sami ÖZGÜL, Doç. Dr. Ahmet AKÇAY, Doç. Dr. Abdullah SÖKMEN, Doç. Dr. Gürkan ACAR ve Doç. Dr. İdris ARDIÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca samimiyetlerinden hiç şüphe etmediğim, 4 yıl içinde birçok iyi anılarımı paylaştığım değerli iş arkadaşlarım Dr. Mehmet ÇELEBİ, Dr. Kemal GÖÇER, Dr. Ümit KURTARAN ve Dr. Murat KERKÜTLÜOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimine adım attığım ilk yıllarda tecrübelerinden faydalandığım ve şu anda uzman doktor olarak ülkemizin çeşitli yerlerinde mesleklerini icra eden değerli kıdemlilerim, Uzm. Dr. Muhammet Naci AYDIN, Uzm. Dr. Durmuş Eren CABİOĞLU, Uzm. Dr. Mehmet AKGÜNGÖR, Uzm. Dr. İmran DIRNAK ve Uzm. Dr. Murat AKKOYUN'a

Bu güzel süreci birlikte geçirdiğim mesai arkadaşlarım; tüm hemşire ve personellerimize,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda benden manevi desteğini hiç esirgemeyen aile üyelerime teşekkür ederim.

Dr.Hüseyin Nacar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.2. Ateroskleroz patogenezi.....	3
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Tanımı.....	6
2.1.4. Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi.....	7
2.1.5 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	7
2.1.6 Tanısal testler:.....	11
2.2. Syntax Skoru.....	12
2.3. Prolidaz Enzimi.....	18
2.3.1. Prolidazın yapısı.....	19
2.3.2. İnsan prolidazının primer yapısı ve gen lokalizasyonu.....	20
2.3.3 Kollojen doku ve prolidaz enzimi.....	22
2.3.4 Prolidaz inhibitörleri ve aktivatörleri.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı.....	27
3.2. Prolidaz Aktivitesi Ölçümü.....	27
3.3. Syntax Skoru Hesaplaması.....	28

3.3.1. Anjiyografik parametreler ve tanımları	28
3.3.2. Syntax skoru ve anjiyografinin değerlendirilmesi.....	28
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Demografik Ve Klinik Verileri	30
4.2. Çalışmaya Alınan Grupların Serum Prolidaz Aktivitesi (SPA) Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. KISITLILIKLAR.....	36
KAYNAKLAR	37

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<u>Tablo 1: AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması</u>	5
<u>Tablo 2. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri</u>	8
<u>Tablo 3: Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri</u>	15
<u>Tablo 4: Sytax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri</u>	16
<u>Tablo 5: Syntax skorlama algoritması</u>	18
<u>Tablo 6: Çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik verileri</u>	30
<u>Tablo 7: Çalışmaya Alınan Grupların Serum Prolidaz Aktivitesi (SPA) Değerlerinin Karşılaştırılması</u>	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<u>Sekil 1: Aterosklerotik plak evriminin şeması (12)</u>	6
<u>Sekil 2: Koroner arter segmentleri</u>	14
<u>Sekil 3: Prolin analogunun kimyasal yapısı</u>	21
<u>Sekil 4: Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri</u>	25



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

<u>Grafik 1: Syntax skorlarına göre hasta dağılımları</u>	31
<u>Grafik 2: Syntax skorlarına göre gruplar arasında serum prolidaz aktivitesi SPA karşılaştırılması</u>	32



KISALTMALAR

KAH	: Koroner arter hastalığı
SPA	: Serum prolidaz aktivitesi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LVDD	: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
MS	: Mitral darlığı
AF	: Atrial fibrillasyon
SYNTAX	: SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
ESM	: Ekstrasellüler matriks
IL-1 β	: İnterlökin1-beta
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
CRP	: C-reaktif protein (CRP)
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
MKP-1	: Monosit kemoatraktan protein
NO	: Nitrit Oksitin
AKS	: Akut koroner sendrom
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
LDL	: Low dansite lipoprotein
HDL	: High dansite lipoprotein
VLDL	: Very low dansite lipoprotein
Tg	: Trigliserit
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III
IVUS	: İntravasküler ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
KAG	: Koroner Anjiyografi
PCI	: Perkütan koroner girişim
CABGO	: Koroner arter bypas grefti
DES	: İlaç kaplı stent
LMCA	: Sol ana koroner arterde

LV	: Sol ventrikülün
RCA	: Sağ koroner arter
CX	: Sirkümfleks arter
AHA	: Amerikan kalp derneği
BMI	: Vucüt kitle indeksi
PEPD	: Prolidaz geni



ÖZET

“KORONER ANJİYOGRAFI YAPILAN HASTALARDA PROLİDAZ ENZİM DÜZEYİ VE SYNTAX SKORU İLİŞKİSİ

Giriş ve amaç: Aterosklerotik kaynaklı kardiyovasküler hastalık (KVH) sınıfında olan Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde mortalite ve morbitenin önde gelen nedenidir. KAH'ın özellikle gelişmiş toplumlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olması ve hastaların birçoğunda erken belirtiler vermeksizin ağır klinik formları ile ortaya çıkabilmesi, bu hastalığa yönelik tarama testleri geliştirme girişimleri artırmıştır. Bu testler yardımı ile belirtiler ortaya çıkmamış ancak riski yüksek hastaların saptanarak mevcut tanı ve tedavi yöntemleri ile istenmeyen olayların önüne geçilmesi amaçlanır.

Prolidaz sitozolik bir enzim olup kollojen döngüsünde önemli bir rol oynamaktadır. Kollojenin ise aterosklerotik plağın oluşumunda, stabilizasyonunda ve progresyonunda anahtar bir rolü olduğu bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda serum prolidaz aktivitesi (SPA) ile KAH varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. Biz bu çalışmada koroner arter hastalığının anjiyografik olarak ciddiyetini belirlemede kullanılan Syntax skoru ile SPA arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel Metod: Çalışmaya koroner anjiyografi kararı alınan 102 birey dahil edildi. Bu bireyler yapılan koroner anjiyografi sonrası Sytax skoru düşük olan ($Syntax < 23$, $n=80$) ve Syntax skoru orta-yüksek ($Syntax > 23$, $n=22$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. SPA spektrofotometrik olarak açlık kan örneğinden ölçüldü. İstatistiksel analiz; Mann-Whitney U testi, ki-kare testi ve Spearman rank korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Syntax skoru düşük olan ve syntax skoru orta/yüksek olan gruplar arasında; yaş, cinsiyet, BMİ parametreleri, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) hastalıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p > 0.05$). Syntax skoru düşük ve Syntax skoru orta/yüksek olan gruplar arasında serum prolidaz aktivitesi (SPA) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark izlenmedi ($p=0,844$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda Syntax skorlarına göre gruplandırılan düşük ve orta/yüksek skorlara sahip hasta grupları arasında SPA istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı (KAH), Syntax skoru, Serum prolidaz aktivitesi (SPA)

ABSTRACT

"EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SYNTAX SCORE AND PROLIDASE ENZYME ACTIVITY ON CORONARY ANGIOGRAPHY PATIENTS “

Introduction and aim: Coronary artery disease (CAD) which classified in atherosclerotic cardiovascular pathologies is a frequent cause of mortality and morbidity worldwide. Coronary artery disease (CAD) is the major cause of death especially in developed societies. This disease mostly occur without early symptoms and with severe clinical forms. Therefore to improve early diagnostic tests for this disease has increased initiatives. The aim of using these tests is to determine CAD in asymptomatic high risked population.

Prolidase is a cytosolic enzyme which plays major role in collagen turnover. Collagen has a key role on atherosclerotic plaque's formation, stability and progression. Previous studies had shown the relation between SPA and CAD. In this study we aimed to investigate the relationship between SPA and Syntax score which used to determine the angiographic severity of coronary artery disease.

Material and method: Our study made with the coronary angiography decision taken patients; including low (Syntax<23 n=22) and moderate-high (Syntax>23 n=80) Syntax score groups. SPA measured spectrophotometricly from fasting blood sample. Statistical analyse made by using Chi-square Test, Mann-Whitney U test and Spearman rank correlation analyze.

Results: Age, sex, BMI parameters, diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT) diseases were not statistically significantly different between groups ($p>0,05$). SPA between low and moderate-high Syntax score groups were not statistically significantly different ($p= 0,844$).

Conclusion: Consequently in our study, SPA did not differ significantly in patient groups classified according to syntax score.

Keywords: Coronary artery disease (CAD), Syntax score, Serum prolidase activity (SPA)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kaynaklı kardiyovasküler hastalık (KVH) sınıfında olan KAH, dünya genelinde mortalite ve morbitenin önde gelen nedenidir (1). KAH'ın özellikle gelişmiş toplumlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olması ve hastaların birçoğunda erken belirtiler vermeksizin ağır klinik formları ile ortaya çıkabilmesi, bu hastalığa yönelik tarama testleri geliştirmeye yönelik girişimleri artırmıştır. Bu testler yardımı ile belirtiler ortaya çıkmamış ancak riski yüksek hastaların saptanarak mevcut tanı ve tedavi yöntemleri ile istenmeyen olayların önüne geçilmesi amaçlanır.

Koroner arter hastalığının tanı ve tarama amacına yönelik klinik, serolojik, fonksiyonel ve/veya anatomik kriterlere dayalı çok sayıda yöntem kullanılmaktadır. Bu konu halen en popüler araştırma alanlarından biridir. Koroner arter hastalığının anatomik kriterler ile tanımlanması fonksiyonel testlere göre daha direkt ve ikna edici olduğundan görüntüleme yöntemleri üzerinde özellikle durulmuştur.

Sianos ve ark. Tarafından 2005 yılında KAH olanlarda hastalık düzeyinin belirlenmesi için Syntax skorlama sistemini geliştirmiştir. Bu skorlamanın en önemli özelliği tedavi planı değil, koroner revaskülarizasyon anatomisine odaklanmış olmasıdır. Esas amaç KAH'ın düzeyini belirleyecek bir anjiyografik araç yaratmak ve optimal revaskülarizasyon tekniği için kanıta dayalı kılavuz elde etmektir. Bu çalışmada koroner damarlardaki darlığın derecelendirmesini yapmak için; % 50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır (2).

Kollajen, ekstraselüler matrixin(ESM) ana proteinlerinden biridir. ESM turnoverinin artışı; ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonunun progresyon patofizyolojisinde rol oynayabilir. Kollajen biyosentezindeki enzimlerden biri prolidazdır. Prolidaz (manganez bağımlı) bir iminodipeptidazdır. C terminal prolin ve hidroksiprolin bulunan dipeptidlerin yıkımında görevlidir. Kollajen resentezi ve hücre büyümesinde rol alır Prolidaz enzimi; intestinal mukoza, bobrek, karaciğer, beyin, kalp, uterus, timus, eritrositler, lökositler, fibroblastlar ve plazma gibi pek çok dokuda bulunmaktadır. Enzim aktivitesindeki artış kollojen yıkımı ile yakın ilişkilidir (3-6).

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma kardiyovaskuler hastalıklarla serum prolidaz aktivitesi(SPA) arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. KAH'nın varlığı ve yaygınlık düzeyi, mitral stenozlu hastalarda atrial fibrilasyon varlığı, hipertansiyon ve hipertansiyonda sol ventrikul hipertrofisi ile SPA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (7-8).

Kronik hastalıklarda oksidatif stres ve SPA'nın ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı KAH'ın düzeyini belirleyecek bir anjiyografik araç olan syntax skoru ile kollejen turnoverından sorumlu enzimlerden olan serum prolidaz düzeylerinin karşılaştırılıp, SPA'nın KAH ciddiyetinin prediktif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını konusunu aydınlatmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz

2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, arterlerin yavaş seyreden ilerleyici bir hastalığıdır. Etkilenen arterler genel olarak orta boyutlu arterler (koroner ve karotis arterler gibi) ve alt ekstremitelerin iliak, süperfisiyal ve femoral arterlerinde gösterir. Daha büyük arterler (aorta ve iliak arterler gibi) de tutulabilir ve bu büyük arterlerdeki bulgular genellikle anevrizmal dilatasyon ve buna bağlı etkilerdir (9).

2.1.2. Ateroskleroz patogenezi

Ateroskleroz; makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri, lipidler ve hücre dışı maddeleri içeren intimada plak gelişimi ile sonlanan, sonrasında lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içeren dinamik bir süreçtir. Bu sürecin ilk basamağı endotel disfonksiyonu ve hasarıdır. Endotelyal disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını; fakat inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu gösterilmiştir. Endotelyal disfonksiyon; endotelin seçici geçirgenliğini, bariyer olma özelliğini ve antitrombosit fonksiyonunu bozar. Bunu sonrasında lipid birikimi, trombosit ve lökosit adezyonları izlenmiştir. Hasara uğramış endotel yüzeyinde yerleşen hücreler inflamatuvar bir süreç başlatarak endotel hasarını hızlandırır. Bu süreç içerisinde hasarlı endotel hücreleri aktive olarak adhezyon moleküllerini üretirler. Böylece endotelde sitokinler, kemokinler ve endotel kaynaklı büyüme faktörleri salınarak düz kas hücrelerinde proliferasyon ve inflamatuvar yanıtın artışına neden olurlar. Salgılanan bu kemotaktik maddeler mononükleer hücrelerin hasarlı intima tabakasına göçünü hızlandırır. Hasarlı alana göç eden mononükleer hücreler dokuya geçerek makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar interleukin-1-beta (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), c-reaktif protein (CRP) gibi sitokinler salgılayarak endotele daha çok düşük dansiteli lipoprotein (LDL) bağlanmasına ve daha çok lökosit ve platelet göçüne neden olurlar. Sitokinler lökositlerin bağlanması için gerekli adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükledikleri yanında intima içine göç etmeleri için kemoatraktan molekülleri de

aktive etmekte. Dolaşan monositler, bu monosit kemoatraktan protein (MKP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak intima içine göç ederler. Endotel kaynaklı Nitrit Oksitin (NO) salınımı hasarlı damar bölgesinde azalır. Kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi NO üretiminin azalması ile yakından ilişkilidir. Makrofajların intimada okside LDL'yi fagosite etmesiyle birlikte köpük hücrelerine dönüşür. Makrofaj köpük hücreleri ileri dönemdeki salgılanan sitokinlerin kaynağıdır. Mediadan intima tabakasına göç eden düz kas hücreleri proliferatif özellik kazanır ve hücre dışı matriksi oluşturarak plakta proliferasyonu hızlandırır. Daha sonraki evrelerde fibröz devam eder ve kalsifikasyon oluşabilir. Bazen bu duruma düz kas hücre ölümü eşlik edip lipitten zengin, ölen hücreler ve döküntülerini içerebilen bir çekirdek etrafında, hücreden yoksun kapsüle yol açarlar (şekil 1). Sonuç olarak endotel disfonksiyonu, yani endotelin kan ile damar duvarı arasındaki seçici geçirgen bariyerliği, antitrombotik ve antiagregan tabaka olma fonksiyonunu sürdürememesi durumu, vazodilatasyon ile vazokonstriksiyon, trombojenite ile trombolizis, antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozukluğu ile sonuçlanır (10-12).

Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar (fatty streaks) ve bu şekilde başlayan ateroskleroz sürecini fibröz plak gelişimi izler (Tablo 1). Trombüs gelişimine yol açacak olan fissür, ülserasyon, anevrizma gelişimi ve sekonder kalsifikasyon gelişimi; bu plakların neden olduğu komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlara bağlı olarak damar lümeninde daralma ile kronik ya da akut olarak uç organ perfüzyonu bozulur (10). Koroner ateroskleroza bağlı gelişen koroner lümendeki daralma miyokartın ihtiyaç-sunum dengesini bozduğu takdirde iskemi ile sonuçlanır. Bu olay, akut olarak lümendeki kısmi ya da tam oklüzyon nedeni ile olursa akut koroner sendrom (AKS)'dan bahsedilir. Miyokartın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda daralmış lümen ve/veya endotel disfonksiyonu ile miyokarta yeterince perfüzyon sağlanamadığı durum ise stabil bir süreçtir. Burada olay lümenin tıkanması değil; miyokarta ihtiyacı olan oksijenin, koroner arterlerce, gerek yapısal gerekse fonksiyonel bozukluklar nedeni ile yeterince karşılanamamasıdır (13).

Tablo 1: AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması.

Plak Tipi	Plak Karakteristiği	İlişkili Klinik Sendrom
I -İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
II -Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	
III -Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	
IV -Aterom	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle Asemptomatik, Stabil Anjina ile birlikte olabilir
Va -Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil Anjina Pektoris veya Asemptomatik
Vb	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	
Vc	Fibröz aterom veya organize mural pıhtı	
Komplike Lezyon	İntramural hemoraji ve/veya pıhtı olan yırtılmış, tip IV veya V lezyon	Akut Koroner Sendromlar veya Asemptomatik Lezyon Gelişimi

2.1.4. Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi

Framingham kalp çalışmasında, KAH'nın klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH'ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılmadığı bir dönemde başlamıştır. KAH'nın önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış hastalıktan myokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, değiştirilebilir, önlenebilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır (14-15). ABD'de 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin % 54'ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır, her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur (16). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur (15). Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, myokard enfarktüsü geçiren bayanların, genellikle daha yoğun risk faktörlerine sahip olmalarındandır (17). İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir(18), ve gelecek on yılda beklenen KAH oranı toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır (19). Dünya sağlık örgütü, 2020 yılında KAH'na bağlı ölüm sayısının 2002' deki 7,1 milyondan 11.1 milyona yükselmiş olacağını tahmin etmektedir (20).

Ülkemizde de ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında; erişkin nüfusta KAH'nın % 3.8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14'un üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (21). Yine konu ile ilgili Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır (22).

2.1.5 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur (23).

Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel aktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi). Bazıları da değiştirilemez faktörlerdir (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi)(Tablo 2) (24).

Tablo 2. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri

Geleneksel Risk faktörleri		Yeni Risk faktörleri
Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler	
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Cinsiyet	Dislipidemi	CRP
Aile öyküsü	Sigara	Fibrinojen
	Diyabetes Mellitus	D-dimer
	Obezite	Lipoprotein (a)
	Sedanter yaşam	

Major Risk Faktörleri:

2.1.5.1 Yaş:

Ateroskleroz oluşumu ve KAH gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biri yaştır. Erkeklerde ≥ 45 yaş, kadınlarda ise ≥ 55 yaş üstünde olmak KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (25). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, yaşın en önemli bağımsız risk faktörü olduğu ve her bir yaş artışında KAH riskinin erkeklerde %6.6, kadınlarda ise %4.7 arttığı belirtilmiştir(22).

2.1.5.2 Cinsiyet:

Erkek cinsiyet bir çok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirtilmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır (25). Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda genç kadınlarda da mortalite ve morbidite sebepleri arasında koroner arter hastalıklarının giderek arttığı

izlenmektedir. Bunun sebebinin kadınlar arasında obezite, metabolik sendrom ve sigara içiciliğinin giderek artması olduğu düşünülmektedir (26).

2.1.5.3 Aile Hikayesi:

Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Erken yaşta KAH olan akraba sayısı arttıkça ve koroner arter hastalığının saptanma yaşı azaldıkça, risk daha çok artar (27).

2.1.5.4 Sigara:

Sigara tüketimi koroner arter hastalığı için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi artırır, bunun sonucunda protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığını farketmekteyiz (28). Sigara, AMI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Bu etkiler doz bağımlıdır ve 1 ile 4 sigaradan başlayarak risk artmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk 36% azalmaktadır (29). Diyabetli olan ve kadınlarda sigara kullanımı koroner arter hastalığı ve inme riskini özellikle artırmıştır (30).

2.1.5.5 Hiperlipidemi:

Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasındaki ilişki günümüzde geniş kabul görmektedir(31). Yüksek kolestrol seviyeleri istikrarlı şekilde insan populasyonlarında gelecekteki kardiyovasküler riski tahmin etmektedir(32). Kolesterol hipoteziyle ile LDLK 'nın (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır. 2001'de yayımlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlere göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te

yayımladığı Avrupa Klavuz'undaki lipid değerleri ise daha farklıdır: Total kolesterol <190 mg/dl (5 mmol/L) ve LDL <115 mg/dl (3 mmol/L) düşük olarak değerlendirilir. KKH ve diyabeti olanlarda; total kolesterol <175 mg/dl (4,5 mmol/L), LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/L) olması gerektiği belirtilmiştir.

HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1.0 mmol/L), kadınlarda <46 mg/dl (1.2 mmol/L) olması ve trigliseridlerin >150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması artmış KKH riskiyle ilişkilidir (33). TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir (22). Son olarak, çeşitli yollarla (safra asidi bağlayan resinler, ince bağırsak bypas cerrahisi, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) LDL kolestrolü düşürmek için büyük çaplı klinik denemelerdeki girişimler kardiyovasküler olaylardaki azalma olduğu gösterilmiştir.

2.1.5.6 Hipertansiyon:

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu sistolik ve diastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen KAH olanlarda mortalite ve inmeyi artırıcı etkisi daha belirgindir (34). Framingham kalp çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncı (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) bile düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (35). Diyastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inmede %63, KAH riskinde %46 düşüş izlenmektedir (36).

2.1.5.7 Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom:

Tip 2 diyabet ve prematüre aterotromboz için giderek artan bir risk olan obezite ile birlikte görülen bir rahatsızlıktır. Yaş ve ırk olarak denk , diyabetli olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabetlilerin gelecekteki kardiyovasküler hastalık oranları iki ila sekiz kat daha yüksektir(32). Yani diyabet varlığı KAH eşdeğeri olarak görülmektedir. KAH riski klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı KAH açısından major risk faktörü olarak görülmektedir. Hipertrigliseridemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, düşük HDL, mikroalbuminüri, santral obesite, hipertansiyon olarak tanımlanan metabolik sendrom da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. NCEP ATP III klavuzuna göre belirtilen kriterlerden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Bu kriterler; glukoz intoleransı (>110 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150

mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg) ve santral obezite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm) varlığıdır. Kuopio'nun iskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında metabolik sendromu olan hastalarda, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalite gösterilmiştir (37).

Minör Risk Faktörleri arasında obezite, fiziksel aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir.

2.1.6 Tanısal testler:

Anjina sırasında çekilen EKG'nin incelenmesi ve EKG değişiklikleri iskeminin yaygınlığı ve lokalizasyonunu değerlendirmede olanak verir.

Eğimli egzersiz stres testi bilinen veya şüpheli stabil anjina pektorisli hastalarda tanısal testlerin köşe taşları oluşturur. Bu test hastaların tümünde daha detaylı veya invaziv işlemler yapılmadan önce uygulanmalıdır. Bu test aracılığı ile en az 4 önemli amaca ulaşılabilir (38).

1. Hastanın semptomlarının iskemi ile ilişkisi.
2. Risk belirlenmesi.
3. İskeminin geliştiği aktivite düzeyini ve kalp hızı, kan basıncını düzeyini Değerlendirmek
4. İskeminin objektif ve subjektif bulgularını değerlendirilerek farmakolojik ve/veya revaskülarizasyon tedavisini değerlendirmek.

Yeterli bir egzersiz testi miyokardiyal nükleer görüntüleme veya iki boyutlu ekokardiyografi (EKO) ile birleştirilirse çok etkin ve tanısal olarak da doğru bir test olur (39).

Diğer tanısal testleri şöyle sıralayabiliriz:

- Fiber optik görüntüleme (Anjiyoskopi)
- İnvaziv intravasküler ultrasonografi (IVUS)

- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- Optik tomografi
- Koroner Anjiyografi (KAG)

2.1.6.1 Koroner anjiyografi

Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı darlıkların varlığı veya yokluğunu tanımlamada, koroner anjiyografi hala altın standarttır. İskemik kalp hastalığında perkütan koroner girişim(PCI) , koroner arter bypas grefti (cabgo) cerrahisi veya medikal tedavinin uygunluğunu belirlemede en güvenilir anatomik bilgileri verir(40). İlk selektif KAG 1959 yılında Ohio'daki Cleveland Klinik'te kardiyolog olarak çalışan Dr. F. Mason Sones, Jr. Tarafından yapılmıştır (41).

Koroner anjiyografinin en önemli avantajı girişimsel uygulamalara da izin veren bir yöntem olmasıdır. Periferik bir arterden yerleştirilen kateterin koroner arter orijinine ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak maddeler ile x-ray altında koroner arter lümen ve anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. KAG primer olarak obstrüktif koroner arter hastalığının tanısında ya da klinik olarak doğrulanmışsa tedavi yöntemine karar vermede kullanılır (42).

Koroner anjiyografide temel amaç koroner arterleri, yan dallarını, KAH varsa tedavi planına yönelik olarak damar dallanmaları, yan dal orjinleri, ciddi lezyon bulunan bölge proksimal ve lezyonların uzunluk, kenar düzensizliği gibi karakteristik özellikleri görüntülemektir (43).

2.2. Syntax Skoru

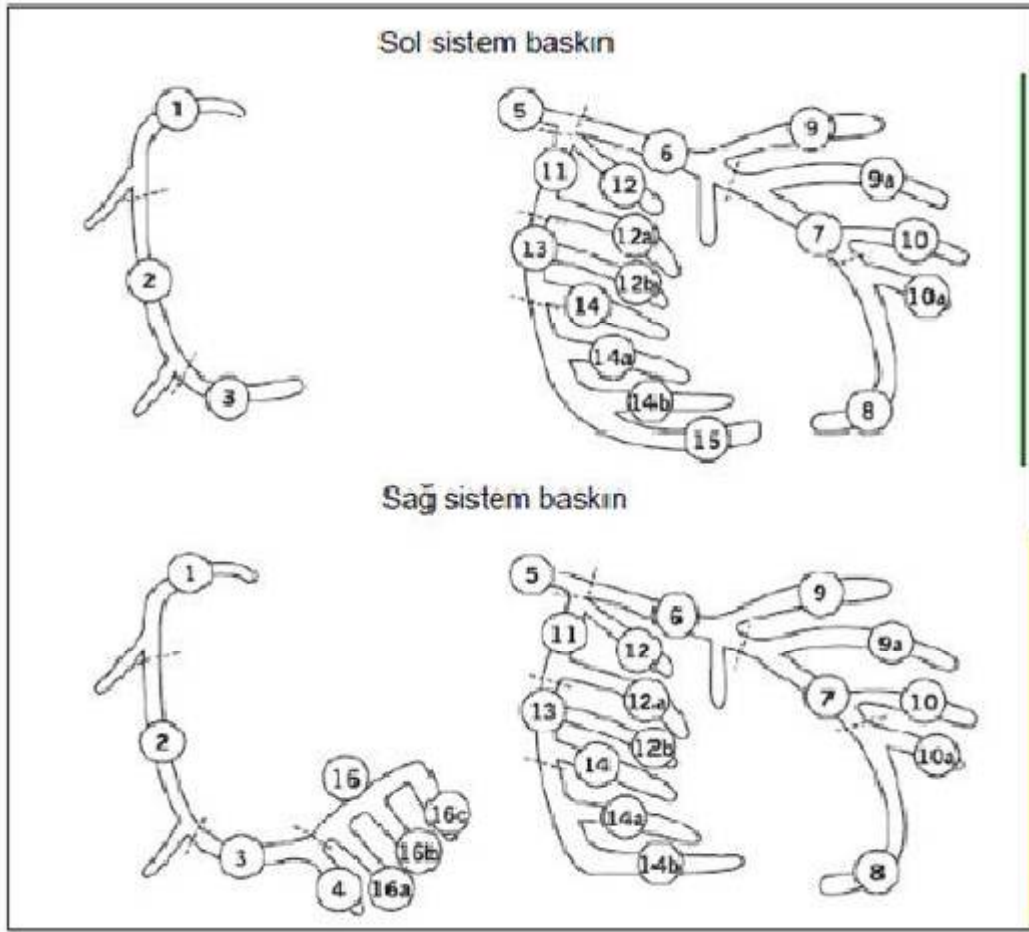
Çoklu damar hastalığı olan hastalarda optimal revaskülarizasyon stratejisi planlanması açısından girişimsel kardiyologlar ve cerrahlar arasında halen fikir ayrılığı mevcuttur. Koroner arter hastalığında PCI ile CABG karşılaştıran çok sayıda geniş kapsamlı randomize çalışma mevcuttur. Önceleri çalışmalar çoklu damar balon anjioplasti ile yapılırken, son dönemdeki çalışmalarda çıplak metal stentler ile CABG karşılaştırılmış, tedavi modaliteleri arasında mortalite ve ölümcül olmayan MI açısından belirgin fark bulunmamakla birlikte PCI yapılan hastalarda restenoz ile ilişkili olarak tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimi daha yüksek bulunmuştur (44-47). En son

olarak ilaç kaplı stentlerle (DES) karşılaştırma çalışmaları yapılmış ve restenozda ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksiniminde azalma açısından etkili oldukları kanıtlanmıştır (48-49). Koroner arter hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesi ve farklı gruplar arasında tedavi öncesi anjiyografik kriterler ile lezyon karmaşıklığının karşılaştırılması eksikliği, bu çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını ciddi olarak zorlaştırmıştır. Bu ihtiyaçların sonucunda kardiyologlar ve kardiyovasküler cerrahlar arasında tedavi planı açısından fikir birliği oluşturması amacı ile anjiyografik olarak lezyon sayısı, bu 11 lezyonun yerleşimi, fonksiyonel önemi gibi özellikler gözönünde bulundurularak koroner arter yatağının değerlendirilmesinde kullanılan Syntax skorlama sistemi geliştirilmiştir (50). Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arterde (LMCA) anlamlı lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery” (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (51). Syntax skoru altı ana ölçütü temel olarak geliştirilmiştir;

1. “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA koroner damar segment sınıflama sistemi
2. Leaman skoru
3. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi
6. Uzman görüşleri

Bu sınıflama sistemleri ve görüşler lezyonların kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özelliklerini belirlemek için kullanılmaktadır. Syntax skorlama sisteminde ise gerekli tüm bu değişkenler sınıflamaya katılarak kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır.

Koroner damar segmentlerinin sınıflaması: AHA tarafından belirlenen (52) ve ARTS I ile ARTS II çalışmaları için yeniden düzenlenen şekliyle koroner damar segmentleri tanımlanmıştır (53). Bu sistem ile koroner arter yatağı on altı segmente ayrılmış ve SYNTAX skorlama sistemine dahil edilmiştir (şekil 2).



Şekil 2: Koroner arter segmentleri

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu damar segmentinin sol ventriküle olan kan akımına katkısı gözönüne alınarak belirlenir (54). Sağ baskın bir sistemde, sol ventrikülün (LV) % 16' sı sağ koroner arter (RCA), %84' ünü sol koroner sistem tarafından beslenmektedir. Bu %84' ün ise % 66' sı sol ön inen koroner arter (LAD) ve % 33' ü sirkümfleks arter (Cx) tarafından oluşturulmaktadır. Sol baskın bir sistemde ise RCA sol ventriküle kan akımı sağlamaz, bu nedenle sol ventrikülün % 58' ini LAD, % 42' sini ise Cx besler. Bu oranlara dayanarak her bir segment için ağırlık faktörleri belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri

Segment no	Sağ baskın sistem	Sol baskın sistem
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA orta	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0.5	-
16a RCA posterolateral dalı	0.5	-
16b RCA posterolateral dalı	0.5	-
16c RCA posterolateral dalı	0.5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3.5	3.5
7 LAD orta	2.5	2.5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diagonal	0.5	0.5
10a İkinci diagonal (yan dal)	0.5	0.5
11 Cx proksimal	1.5	2.5
12 Intermediate arter	1	1
12a Obtuse marginal dalı	1	1
12b Obtuse marginal dalı	1	1
13 Cx distal	0.5	1.5
14 Sol posterolateral	0.5	1
14a Sol posterolateral	0.5	1
14b Sol posterolateral	0.5	1
15 Arka inen arter	-	1

Her bir koroner segmentin LV kan akımına katkısı (ağırlık faktörü) Leaman skorunun hesaplanması için çarpım faktörü olarak kullanılır. 1.5mm' den geniş damarlarda, lümen çapında % 50' den fazla daralmaya neden olan lezyonlar kritik olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere uymayan daha az ciddi lezyonlar Syntax skorlamasına dahil edilmemektedir. Skorlamaya alınan lezyonlar tam tıkanmaya (% 100 darlık) neden olan ve olmayanlar (% 50-99 darlık) olarak ikiye ayrılır. Tam tıkalı lezyonların çarpım faktörü 5 iken tam tıkalı olmayanların 2' dir. Syntax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve skorlamaya katkıları Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4: Sytax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri

Özellikler	Skorlamaya katkısı
Çaptaki daralma	
- Tam tıkanma	x5
- Kritik lezyon (%50-%99)	x2
Tam tıkanma (Total oklüzyon)	
- Süre >3 ay veya bilinmiyor	+1
- Kör sonlanma	+1
- Köprüleşme	+1
- Tam Tıkanma sonrası görünen ilk segment	+1/görünmeyen her segment için
- Yan dal	+1
Trifurkasyon	
- 1 hastalıklı segment	+3
- 2 hastalıklı segment	+4
- 3 hastalıklı segment	+5
- 4 hastalıklı segment	+6
Bifurkasyon	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma < 70	+1
Aorta osteal darlık	+1
Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+2
Lezyon uzunluğu > 20 mm	+1
Ciddi kalsifikasyon	+2
Trombüs (pıhtı)	+1
Yaygın hastalık/küçük damarlar	+1/her segment için

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sistemi, uzunluk, egzantrisine, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, pıhtı varlığı ve darlığın ciddiyeti gibi parametreler kullanılarak oluşturulmuştur (55). Lezyonlar ise Tip A (yüksek başarı

ve düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı ve yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu bireysel parametrelerin çoğunluğu Syntax skorlama sistemine dahil edilmiştir (Tablo 4).

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akım gözlenmediğinde lezyon tam tıkanma olarak nitelendirilmektedir (56). Bununla birlikte tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı kollateral damarlar ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (> 3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme, kollaterallerin varlığı ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametreler Syntax skorlamasında kullanılmaktadır (Tablo 4). Tıkalı segment uzunluğu, tıkanıklık bölgesi ile tıkanıklık ötesindeki anterograd ya da retrograd kollateral akımla gözlenen segment arasındaki uzaklık ölçülerek hesaplanır.

Syntax skorlama algoritmi: Syntax skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritim oniki temel sorudan oluşmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: Syntax skortlama algoritması

1) Baskın damar sistemi (dominans)
2) Lezyon sayısı
3) Lezyon başına düşen segment sayısı
4) Tam tıkanma
- Etkilenen segment sayısı
- Süre (> 3 ay veya bilinmiyor)
- Kör sonlanma
- Köprüleşme
- Tam tıkanma sonrası görünen ilk segment (anterograd veya retrograd)
- Yan dal tutulumunun varlığı
5) Trifurkasyon
- Hasta segment sayısı
6) Bifurkasyon
- Tipi
- Ana damar ve yan dal arasındaki açılma < 70
7) Aorta osteal darlık
8) Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9) Lezyon uzunluğu > 20 mm
10) Ciddi kalsifikasyon
11) Trombüs (pıhtı) varlığı
12) Yaygın hastalık/küçük damarlar
- Etkilenen segment sayısı

Skortlama sistemindeki sorular esas olarak iki gruptan oluşmaktadır;

- İlk üç soru; baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını tanımlamaktadır.
- Son dokuz soru ise lezyon niteliklerini sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular tekrarlanmaktadır.

Syntax skortlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam Syntax skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Algoritmanın tamamlanmasından sonra bilgisayar programı tarafından hesaplama, her lezyonun özelliklerini, puanını ve toplam Syntax skorunu belirten bir tablo ile birlikte kullanıcıya verir. Syntax skoru 1-22 arası düşük, 23-32 arası orta, 33 ve üzeri yüksek olarak değerlendirilir (57).

2.3. Prolidaz Enzimi

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarakta bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir (58). Prolidaz birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik,

homodimerik bir metalloenzimdir. Mn^{+2} ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için ortamda arginin ve anyonik amino asit artıklarının bulunması gerekir. Mn^{+2} ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler . Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (59).

Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini katalize ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bağlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. 1937 yılında Bergmann ve Fruton glisil-prolin'in önceden bilinen peptidazlardan farklı intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır. O tarihten itibaren prolidaz adı verilen bu enzimin pek çok memeli dokusunda varlığı gösterilmiştir(60).

2.3.1. Prolidazın yapısı

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal enzim, sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Mn^{+2} 'e ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir. Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (. Mock WL, Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinly an Carbokxylate Groups Within The Active site of prolidase Biochem biophy Res Com. 180(1): 401-406, 1991). Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Prolidazın saptanan sekonder yapısında α -heliks tabaka (%33), β -tabaka (%41) ve % 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır. Enzimin primer sırası bilinen proteinlere benzemez fakat bazı sıraları (%29'dan fazlası) F1-ATP az'ın α ve β subünitelerinin sırasına benzerlik göstermektedir (61).

Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum pH 7,6-7,8'dir ve izoelektronik nokta pH'sı 4,4-4,5 olarak

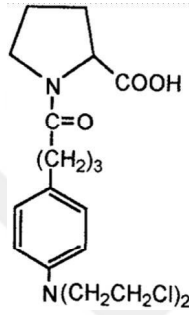
saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir. Enzimin karakteristiği araştırıldığında DEAE (Dietilaminetil) selüloz dizi kromatografisinde prolidazın iki pik verdiği görülür (61). Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım göstermektedir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metaloenzim olan prolidazın aktivitesi Mn^{+2} ile 5-10 kat artmaktadır. Bunun yanında enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir (62). Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (61). Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Prolidazın sekonder yapısında α -heliks (%33), β -tabakalı (%41) ve 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit bir şekilde dağılmış hidrofobik ve hidrofilik alanlar bulunmaktadır (63).

2.3.2. İnsan prolidazının primer yapısı ve gen lokalizasyonu

Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize şeklindedir. İnsan cDNA 'sı 1482 baz çiftinin okunmasıyla oluşur bu da 493 amino aside karşılık gelmektedir. Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğeri ve plasental cDNA bankalarında izole edilmiştir. Prolidazın nükleotid sırası araştırılmış ve belirlenmiştir. Enzim amino asit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır. Prolidaz geni (PEPD) polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve bazı alleller prolidaz eksikliğine sebep olmaktadır. Amino asit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalıkların temelinin anlaşılması bakımından önemlidir (61).

Prolin: Prolin ve hidroksiprolin prolidino halkasındaki azot atomuna bir hidrojen atomunun girmesi ile oluşmaktadır. Bunlar genelde iminoasit ismiyle adlandırılır. Amino grup asitlerin iminoasitler sınıfında yer alan esansiyel olmayan glutamatın halka yapısındaki bir türevidir. Bu aminoasit diğer amino asitlerden yan zinciri radikal grubunun hem amino grubu hem de α -karbon grubuna bağlı olarak siklik bir yapıya yol açması yönünden farklıdır. Bu anlamda nitrojen atomunun kimyasal modifikasyonu prolin amino asitinin genel polaritesini ve basitliğini etkilemektedir. Dahası bu amino asitin siklik yapısı polipeptid omurganın yapısal yönlerine temel sınırlamalar getirmektedir. Prolin siklik yapısının ikinci bir sonucu hiçbir fonksiyonel grup

içermemesidir ki bu durumda hidrojen bağına veya peptid bir bağına rezonans stabilizasyonuna katılmayı engeller. Bu nedenle prolin α helix veya β tabakalı sekonder yapılarıyla uyumlu olmayan tek aminoasittir. Ancak prolin multipl prolin amino asidinin bir protein içinde birikimli olduğu zaman sol elli bir helikal yapı ortaya koyar(Şekil 4). Bu çok yaygın bir durum olmasına rağmen bovin pankreas tripsin inhibitöründe 5-7 aminoasitleri için rapor edilmiştir. Prolin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde bağlı olan ikinci bir helikal formasyon da kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajendir (64).



Şekil 3: Prolin analogunun kimyasal yapısı

Prolidaz, C- terminal prolin ile imidodipeptidlerin olduğu[EC 3.4.13.9] sitosolik egzopeptidazdır (65). Prolidaz (RC 3.4.13.9) C terminalinde prolin (pro)veya hidroksiprolin (Hyp) bulunan dipeptidlere spesifik bir hidrolazdır. Kollajenin yapısında yüksek miktarda (%25 pro ve Hyp)bulunduğu için bu enzim kollajen ve prokollajen yıkımında önemli rol oynar. Ancak prolidazın kemik yıkımının biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Fibroblastlardan ekstre edilen prolidazın I diye adlandırılan formun mol ağırlığının 105000 ve prolidaz II diye adlandırılan formun mol ağırlığının 151000 olduğu bildirilmiştir. Bunlardan sadece prolidaz I formunun insan plazmasında bulunduğu, Mn^{2+} iyonları ile uzun süreli preinkübasyonun prolidaz II aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda serum prolidaz aktivitesinin karaciğer sirozunda ve hasarında arttığı bildirilmiştir. Kronik etanol ve selenyum verilen sıçanların karaciğerlerinde prolidaz I aktivitesi kontrollere oranla artmış bulunmuştur. Aynı şekilde CCl_4 uygulanan sıçanların karaciğerlerinde prolidaz I aktivitesinin arttığı belirlenmiştir. Osteokalsin osteoblastlarda sentezlenen, kemik dokusu için spesifik olan nonkollajen küçük bir proteindir. Bu protein, menopozda kemik yapım- yıkım hızı ile artar.

Postmenopozal kadınlarda serum BGP açılımı nedir düzeyi normal, düşük veya yüksek bulunmuştur. Menopoz sonrası ortalama serum bone gla protein artışı, kırık riskinin arttığını gösterir. Osteokalsin düzeyleri sirkadiyen bir ritim göstererek sabahdan öğleye kadar azalır. Gece yarısından sonra ise artar. Aynı şekilde serum serum BGP düzeyleri menstruel siklus sırasında değişir. Luteal fazda en yüksek değerlere rastlanmıştır. Total alkali fosfataz enzimi kemik yapının biyokimyasal ölçütlerinden biridir. Hücre mebranlarının ekstra selüler yüzeyindeki glikozil-fosfatidilinozitol kalıntılarına bağlan bir glikoproteindir. Enzim membrana bağlıyken tetramer, dolaşımda iken dimerdir. TALP'ın çeşitli izoformları vardır ve aktivitesinin yaşlanma ile özellikle postmenopozal kadınlarda arttığı gösterilmiştir (66).

2.3.3 Kollojen doku ve prolidaz enzimi

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Mn⁺² ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik aminoasit artıklarının bulunması gerekir. Mn⁺² ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (59.). Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (59).

2.3.4 Prolidaz inhibitörleri ve aktivatörleri

Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn⁺² iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır. Fe⁺², Co⁺², Ni⁺², Cu⁺², Zn ⁺², Cd⁺², Ag⁺¹, Hg⁺², Pb⁺² ve Pt⁺⁴ iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001–0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (67-68) İnterstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla kollajen yıkımı başlamaktadır. Kollajen molekülüne etkili enzim orijinal

kollajen molekülünün üçlü sarmal yapıdaki %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük 26 moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük petitler veya serbest aminoasitlere yıkılmaktadır. Prolidazın bütün bu biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğu düşünülmektedir. Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye katılır ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (68).

Kollajen dokudaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularını ana bileşeni olan kollajen prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde ilişkilidir. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımdöngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır (66).

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmak yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük petitler veya serbest amino asitlere yıkılmaktadır (69).

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde aminoasidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Kollajen dokudaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (70).

Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır (71). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup imminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya

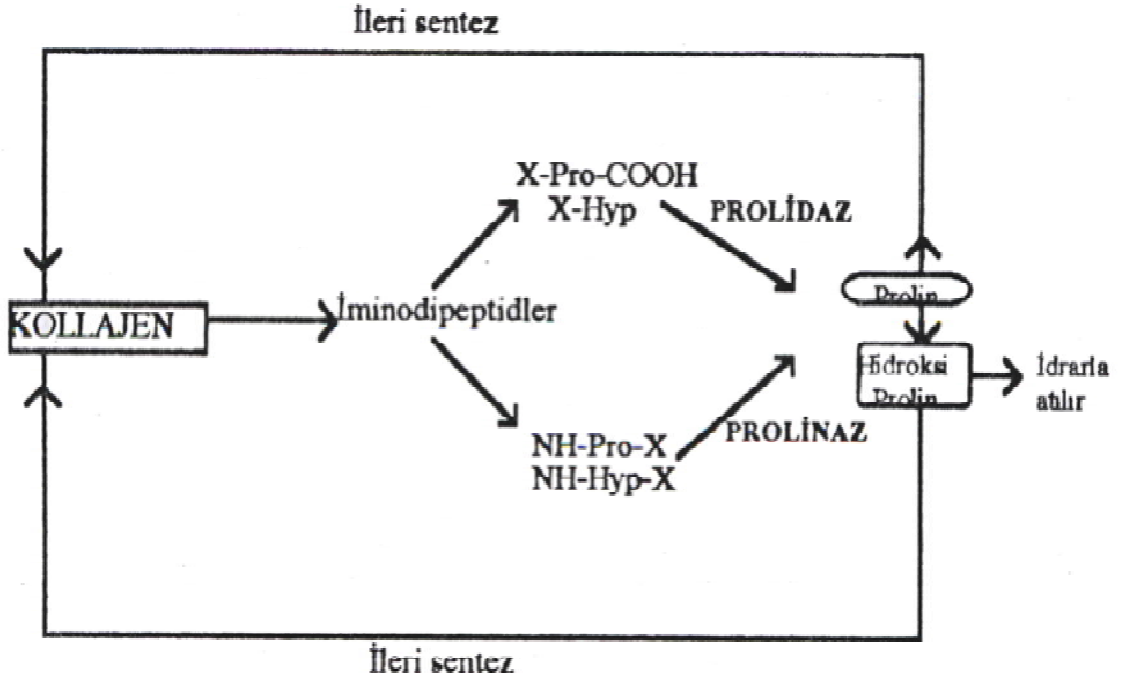
çıkmaktadır (72). Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar (73). Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir (74).

Prolidaz eksikliğinde prolinin normal döngüsü bozulur, fazla miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. Sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur (Endo ark, 1982). Prolidaz eksikliği kronik deri ülserleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, zihinsel gerilik, splenomegali, karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar, yassı burun, düz alın, kalın dudaklar, hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgularla ilişkilidir (75).

Kardiyak matrikste en yoğun bulunan ekstraselluler matriks proteinleri olan tip I ve tip III kollajen total kollajen miktarının yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Miyokardiyal fibrozis, hipertrofi ve infarktüsle ilgili kardiyak hasar durumunda tip I/III kollajen oranı değişir (76). Aterosklerozda kollajen yapımı enflamatuar hücrelerin bu alana göçü ve salgıladıkları sitokinlere (transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) ve interlekin-1 β (IL-1 β) bağı olarak uyarılır ve kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Kardiyak ileti sistemindeki yapısal değişiklikler ise iletim bozukluklarına neden olmaktadır.

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Normal serum prolidaz değerleri 1000U/L'nin altındadır. 1500 U/L'yi aşan değerler kronik karaciğer hastalıklarında görülür. Diyabetiklerde serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (77). Siroz hastalarında serum prolidaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu ve kollajen turnoverinin insan karaciğerinde siroz gelişimi ile değiştiği ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabileceği ortaya konmuştur (77). Kronik etanol ve selenyum verilen sıçanların karaciğerinde prolidaz I aktivitesi kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental retardasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (73,78). Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İmino peptidler gibi amino asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Etkilenen hasta

bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda rasitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesiftir. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir(66, 79)



Şekil 4: Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri

Prolidazın İzoenzimleri; prolidazın substrat spesifitesi ile kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösteren 2 formundan (prolidaz I ve prolidaz II) oluşmaktadır. Prolidaz I birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56kDa) bulunmuştur(67). Prolidaz II ise birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir. Prolidaz I tüm dokularda oluşur. Tüm iminodipeptitlerle reaksiyona girmesine rağmen gly-pro-dipeptide afinitesi daha yüksektir. Aksine prolidaz II ise gly-pro dipeptidine karşı düşük bir afinite gösterir. Prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi gly-pro yerine metproya karşı gösterdiği saptanmıştır (79). Cosson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (80).

Prolidaz aktivasyonu için Mn^{+2} iyonu gereklidir. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} iyonları prolidaz aktivasyonunu inhibe ederler. Ortalama 0,001- 0,0004 M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyonun optimal stabilizasyon ve aktivite sağladığı, yüksek konsantrasyonunun ise inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Ayrıca iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinmişlerdir (81).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizayını

Bu çalışmaya Ocak 2016 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvurup koroner anjiyografi kararı alınan 102 birey dahil edildi. Hasta ve hasta yakınlarına çalışma protokolü anlatılarak kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruluna sunulularak onay alınmıştır.

Daha öncesine ait CABG öyküsü bulunan hastalar, akut koroner sendromla başvuran hastalar, enfeksiyon, otoimmün hastalık, neoplastik hastalık ve yakın zamanda geçirilmiş cerrahi uygulama olanlar çalışmaya alınmadı.

3.2. Prolidaz Aktivitesi Ölçümü

Tüm hastalardan bilgileri dahilinde vakumlu vacutainer tüplere 5 cc kan örnekleri alındı. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Prolidaz enzim düzeyi çalışmak amacıyla kanların serumları -80 C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra serumlar çözülerek biyokimya laboratuvarında manuel olarak modifiye Chinard metodu ile prolidaz enzim düzeyleri çalışıldı.

Prolidaz aktivitesi ölçümünde serum 2.5 mmol/L Mn²⁺ ile 40 kez dilue edildi ve trizma HCl ile tamponize edildi (pH 8.0) . Preinkübasyon 2 saat 37 C de yapıldı. Örnek ile glisil - prolinin içeren karışım 37 C de 30 dakika inkübe edildi. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak modifiye (optimize) chinard metodu ile ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak ifade edildi (82).

Serum prolidaz aktivitesinin formülü Prolidaz aktivite düzeyi : (A-B) x [S] x Faktör: S olarak hesaplandı.

A:İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S: Standart absorbans değeri

(A-B) x [S] x Faktör : 1 litrede 1 dakikada oluşan S mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı: 1µmol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

3.3. Syntax Skoru Hesaplaması

3.3.1. Anjiyografik parametreler ve tanımları

Koroner anjiyografi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı anjiyografi laboratuvarında, standart Judkins tekniği kullanılarak femoral veya radial arter yolu ile yapıldı. Tüm hastalarda sol ve sağ oblik düzlemlerde, kraniyal ve kaudal açılarda alınan pozlarla koroner arterler görüntüledi. Koroner arterlerin daha iyi görüntülenmesi için alınacak ek görüntü seçenekleri operatörün seçimine bırakıldı. Koroner anjiyografi sırasında kontrast ajan olarak Iohexol (Omnipaque, Amersham Health, Cork, İrlanda) kullanıldı ve işlem sırasında yaklaşık 4 ila 8 mL manuel olarak ortalama 20 mL kontrast ajanla çekim yapıldı. Koroner anjiyografileri incelenendi ve hastalara uygun tedavi seçeneği konsey kararı ile planlandı. Buna göre, medikal tedavi, perkütan girişim veya cerrahi revaskülarizasyon gerektiren hastalar, ilgili tedavi yöntemi için yönlendirildi ve çalışmaya dahil edildi.

3.3.2. Syntax skoru ve anjiyografinin değerlendirilmesi

1,5mm' den büyük damarlarda % 50' den fazla lümen daralmasına neden olan koroner arter lezyonları puanlamaya alınmıştır. Her lezyonun puanı ayrı ayrı hesaplanarak toplam Syntax skoru oluşturulmuştur (57). Her lezyonun morfolojik özellikleri gözönünde bulundurularak tayin edilen bir katsayı ile, lezyon puanlarını ayrı ayrı hesaplayan bir yazılım vastasıyla Syntax skoru belirlenmiştir (Syntax score calculator v2.02, www.syntaxscore.com). Daha önce Valgimigli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, üç damar koroner arter hastalığı olup PKG uygulanan hastalar Syntax skoru > 26 olacak şekilde risk gruplarına ayrılmış ve yüksek riskli grupta kardiyak istenmeyen olayların bir yıl sonunda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (83). Yine yakın dönemde yayınlanan Syntax çalışmasında ise, yüksek riskli grup için cut-off değeri ≥ 33 olarak belirlenmiş ve bu grupta istenmeyen kardiyak olaylar daha sık gözlenmiştir. Yüksek riskli hastaların cerrahi revaskülarizasyondan daha fazla yarar sağladıkları saptanmıştır (50). Bu çalışmalardan yola çıkarak, bizim çalışmamızda

hastalar Syntax skorlarına göre yüksek riskli syntax skoru grubunda hasta sayısı düşük olduğu için çalışma grupları ikiye ayrıldı: düşük (< 23) ve orta/yüksek (≥ 23) riskli syntax skorları olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Syntax skorunun hesaplanma yöntemi ile ilgili detaylı açıklamaya genel bilgiler kısmında yer verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Sonuçlar \pm standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde frekans tabloları, Ki-kare testi, Mann-whitney U testi, Spearman rank korelasyon analizi kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17. 0 programı kullanılarak yapılmıştır

4. BULGULAR

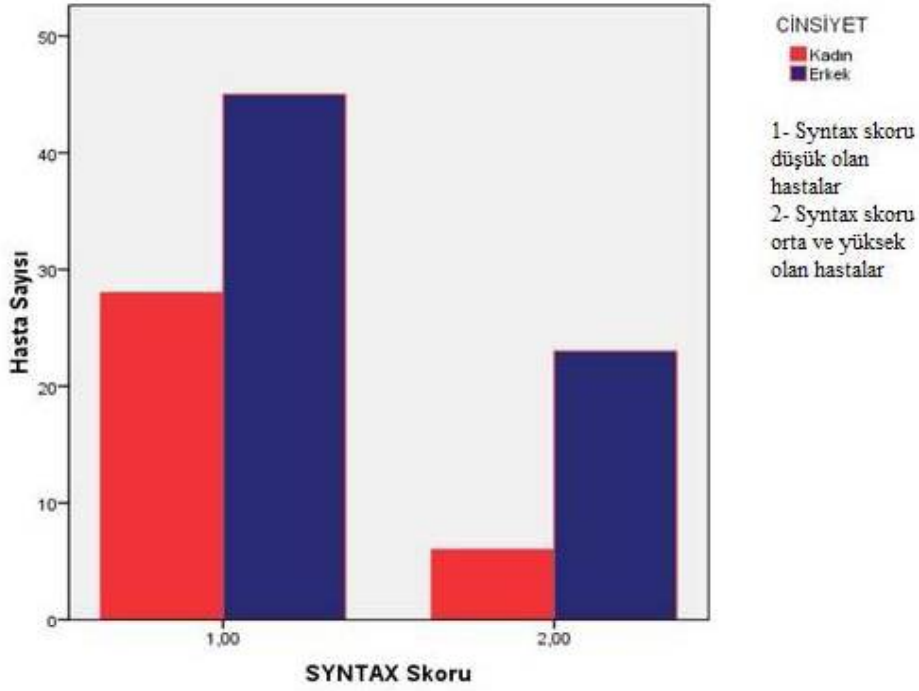
4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Demografik Ve Klinik Verileri

Syntax skoru düşük olan ve syntax skoru orta/yüksek olan gruplar arasında; yaş, cinsiyet, BMİ parametreleri, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) hastalıkları bakımından tablo 6’te belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6: Çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik verileri

Parametreler	Grup 1 (Syntax Skoru Düşük) (n=80)	Grup 2 (Syntax Skoru Orta ve Yüksek) (n=22)	p
Yaş (yıl)	57±10,4	61±11,8	0,095
Cinsiyet % K/E	28/45	6/23	0,089
BMİ (kg/m ²)	28,5±4,5	28,4±5,1	0,406
Hipertansiyon %	60	65	0,625
Diyabetes mellitus %	28	24	0,638

BMİ: Vücut kitle indeksi, K/E: Kadın/Erkek



Grafik 1: Syntax skorlarına göre hasta dağılımları

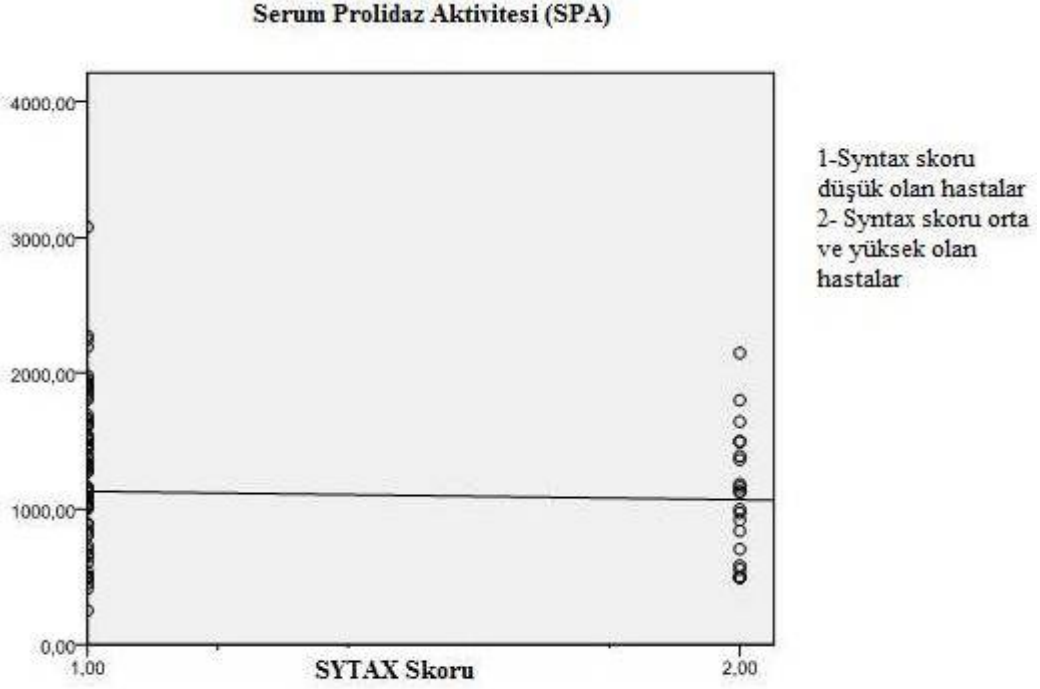
4.2. Çalışmaya Alınan Grupların Serum Prolidaz Aktivitesi (SPA) Değerlerinin Karşılaştırılması

Syntax skoru düşük ve Syntax skoru orta/yüksek olan gruplar arasında serum prolidaz aktivitesi (SPA) karşılaştırıldığında tablo 5'te belirtildiği gibi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark izlenmedi ($p=0,844$).

Tablo 7: Çalışmaya Alınan Grupların Serum Prolidaz Aktivitesi (SPA) Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (Syntax Skoru Düşük) (n=80)	Grup 2 (Syntax Skoru Orta ve Yüksek) (n=22)	p
Serum prolidaz aktivitesi (SPA) U/L	1130±586	1068±468	0,844

Serum prolidaz aktivitesi (SPA)'nin syntax skoru düşük ve orta/yüksek olan gruplar arasında karşılaştırıldığı korelasyon analizlerinde SPA'nın syntax skoru ile korele olmadığı gözlemlendi (Grafik 2).



Grafik 2: Syntax skorlarına göre gruplar arasında serum prolidaz aktivitesi SPA karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

SPA ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki üzerine yapılmış çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Ancak Syntax skoru ile SPA arasındaki ilişki üzerine şimdiye kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmadaki amacımız koroner arter hastalığındaki koroner lezyonların tedavi planı açısından güncel ve popüler bir yöntem olan Syntax skorlama yöntemi ile SPA arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yıldız A ve arkadaşları yaptıkları

‘The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease.’ isimli çalışmada SPA ile koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığını, Gensini skorlama yöntemini kullanarak anlamlı düzeyde ilişkilendirmiş ve SPA’nın koroner arter aterosklerozu için bağımsız bir prediktif belirteç olabileceği sonucuna varmıştır (84). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan ayrıldığı nokta ise Syntax skorlama sistemini kullanmamızdır.

İskemik dilate kardiyomiyopati (DKMP) ve idiopatik DKMP’li hastalarda serum prolidaz aktivitesinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, iskemik DKMP’li hastalarda prolidaz enzim düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu çalışmadan elde edilen sonuçların tahmin edilenin aksi şeklinde gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Normalde diğer çalışmalara göre iskemik etiyolojili hastalarda daha yüksek seviyelerde olması beklenen serum prolidaz düzeyinin iskemik DKMP’li hastalarda daha düşük bulunmasının, DKMP’li hastalarının kalp dokusundaki azalmış kollajen döngüsüyle ve azalmış fiziksel aktiviteyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (85).

Demirbağ R. ve arkadaşlarının yaptığı ‘Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy.’ isimli çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan hipertansif hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmış. Bu çalışmada serum prolidaz aktivitesinin hipertansif hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve hipertansiyonun süresiyle bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

Bir diğerk çalışmada romatizmal etiyoledi nenediyle kapak replasmanı geçirmiş olan 26 hasta, dejeneratif etiyoledi nenediyle kapak replasmanı geçirmiş olan 24 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü prolidaz enzim düzeyleri açasından karşılaştırmış. Serum prolidaz enzim aktivitesinin, kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p0.05). Bu çalışmada araştırmacılar tarafından, romatizmal ve dejeneratif kapak hastalığının azalmış serum prolidaz enzim düzeyleriyle ilişkili olduğunu belirttilmiştir (87).

Suner A. ve arkadaşlarının yaptığı ‘Evaluation of serum prolidase activity in patients with slow coronary flow.’ isimli çalışmada SPA’nin koroner yavaş akım ile anlamlı oranda korelasyonun olduğu gözlenmiştir. Koroner yavaş akımın ateroskleroz ile özellikle de mikrovasküler düzeyde doğrudan ilişkili olduğu bilirse de bu hastalığın ateroskleroz lokalizasyonu ya da ateroskleroz yükü ile doğrudan ilişkili olmadığı da bilinmektedir. Bizim çalışmamızın bu çalışmadan ayrıldığı nokta hastaları gruplandırma da kullandığımız Syntax skoru kriterlerinin koroner arter hastalığı ciddiyetini makrovasküler düzeyde değerlendirmesiydi (88).

Koroner arter hastalığının sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) ile doğrudan ilişkili bir patoloji olduğu bilinmektedir. Erkus E. ve arkadaşlarının yaptığı ‘Serum prolidase activity in patients with left ventricular diastolic dysfunction.’ İsimli çalışmada, SPA’yı LVDD’nin ortaya çıkmasında ve ciddiyetiyle doğrudan, bağımsız ve pozitif yönde korole olarak ilişkilendirmişlerdir. Ancak LVDD’nun koroner arter hastalığının mikrovasküler ve makrovasküler bileşenlerinin her ikisinden de etkilendiği düşünülürse Syntax skoru ile yaptığız çalışmamız bu bağlamda koroner arter hastalığının makrovasküler komponentlerini değerlendirmektedir(89).

Çalışmamızda Syntax skorlarına göre gruplandırılan düşük ve orta/yüksek skorlara sahip hasta grupları arasında SPA aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi.

SPA ile ilgili koroner arter hastalığı ilişkisi üzerine yapılan diğerk benzer çalışmalarda SPA’nın koroner arter hastalığı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gözlemlenmiş olsa da, bizim çalışmamız Syntax skora göre gruplandırılan hastalarla yapıldığından, diğerk çalışmalara göre çalışmanın dizaynı bakımından farklıydı. Ayrıca prolidaz enziminin ve dolayısıyla SPA’nın pek çok dokuda bulunuyor

olması (eritrositler, plazma, serum, lokositler, dermal fibroblastlar v.b) nedeni ile bağ doku yıkım ve yapımı gerçekleşen vücut bileşenlerinde prolidaz aktivitesi belirgin bir artış gösterebilir (3-6). Bu durum SPA'nın özgüllüğü açısından bir kısıtlama oluşturabilir. Ayrıca Syntax skorlama yöntemi koroner arter hastalığında, ateroskleroz yükünden ziyade aterosklerozun lokalizasyonu ile daha çok ilişkili olması; çalışmamızda Syntax skoru kullanılarak gruplandırılmış koroner arter hastalarının SPA açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemesini açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız SPA ile Syntax skoru arasında ilişki olmadığını göstermektedir. Bu ilişkinin müspet veya menfi gösterilebilmesi için daha fazla sayıda hastanın alındığı geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kesitsel olarak tasarlanması, hastaların rastgele bir zamanda değerlendirilmeye alınması, görece az sayıda hasta ile yapılmış bir çalışma olması ve daha önce bu konuya ilişkin yeterli sayıda referans çalışma olmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.



KAYNAKLAR

1. Maseri A: Ischemic Heart Disease. In A Rational Basis for Clinical Practise and Clinical Research. New York, Churchill Livingstone, 1995.
2. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW.
3. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak I.H et al. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008;19:319-25.
4. Surazynski A, Milyk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino Acids.* 2008 Nov;35(4):731-8. Epub 2008 Mar 5. Review.
5. Vanhoof G, Goossens F, De Meester I, Hendriks D, Scharpe S. Proline motifs in peptides and their biological processing. *FASEB J.* 1995 Jun;9(9):736-44. Review.
6. Yaron A, Naider F. Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1993;28(1):31-81. Review.
7. İ.Rabus M, Demirbag R, Yildiz A, Tezcan O, Yilmaz R, Ocak AR, Alp M, Erel O, Aksoy N, Yakut C. Association of prolidase activity, oxidative parameters, and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *Arch Med Res.* 2008 Jul;39(5):519-24. Epub 2008 Apr 28.
8. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elci K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem.* 2007 Sep;40(13-14):1020-5. Epub 2007 Jun 8.
9. Perk J, Backer GD, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR);

- ESC Committee for Practice Guidelines (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
10. Gimbrone, Michael A. "Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis." *The American journal of pathology* 155.1 (1999): 1-5.
 11. Murphy JG, Mayo clinic Cardiology review. *The Endothelium*. 2nd Ed. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic Scientific pres, 2003.p.99-106.
 12. Mann DL, ZipesPD, Libby P, BonowOR. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10 th edition.2015;41:878.
 13. Krishnaswamy A, Kapadia SR. *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı (çeviri: H.Aksoy). Aksoy H, Atalar E (Editör). Üçüncü basım. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2010.s.77.*
 14. Thom, TJ, Kannel, WB, Silbershatz, S, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States.
 15. *Hurst's The Heart*, 9th ed, Alexander, RW,Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds), McGraw Hill, New York 1998. p.3.
 16. American Heart Association: *Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update*. Dallas, American Heart Association 2004.
 17. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1861.
 18. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1269-1276, 1997.
 19. *Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine*, 7th edition, p-1281, p1243.
 20. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al: World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease-responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 106:1602-1605, 2002.

21. Ongen Z: Aterosklerozun patogenezi: Klinik Kardiyoloji. Erol C(editor), Birinci baskı baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004, S:1-21.
22. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
23. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul 2001.31-66.- Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu 2012.
24. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
25. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, update: December 2002.
26. Çengel A. Kadınlarda Kardiyovasküler Risk faktörleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38:17.
27. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994: 93.
28. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 340:920, 1999.
29. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. JAMA 290:86, 2003.
30. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al: Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med162:273, 2002.

31. Libby P, Aikawa M, Schönbeck U (2000). Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1529: 299-309.
32. Mann DL, ZipesPD, Libby P, BonowOR. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10 th edition.2015;41:943.
33. (Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-1387.
34. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
35. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 345:1291,2001.
36. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
37. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709; 2002.
38. Weiner DA,McCabe C,Hueter DC,et al.The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing.*Am Heart J* 1978;96:458-462.
39. Dagianti A,Penco M,Agati L,et al.Stress echocardiography : comparison of exercise,dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease.*J Am Coll Cardiol* 1995;26:18-25.
40. Mann DL, ZipesPD, Libby P, BonowOR. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10 th edition.2015;41:423.
41. Adalet K.Klinik kardioloji. İstanbul Tıp Kitabevi 1.basım 2013:166-71.

42. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *Circulation*. 1995;92:2831-40.
43. Candan İ, Oral D, Kardiyoloji. Ankara: ANTIP A.Ş. 2002; 227-70 .
44. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1743-51. -Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
46. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
47. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41.1293-304.
48. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort F, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME; TAXUS-II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-794.
49. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE;

- SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
50. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009. 360(10): p. 961-72.
 51. American Heart Association Grading Committee. Coronary Artery Disease Reporting System. *Circulation* 1975;51:31-3.
 52. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M, Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA, Hugenholtz PG. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*. 1999;4(4):209-19.
 53. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WLJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation* 1988;78:486-502.
 54. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, Tijssen JG, Kiemeneij F, Slagboom T, Wieken R, Tangelder G, Serruys PW. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J*. 2004;148:467-74.
 55. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, Mathey D, Sievert H, Rutsch W, Buchwald A, Marco J, Al-Kasab SM, Pizulli L, Hamm C, Corcos T, Reifart N, Hanrath P, Taeymans Y. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *Am J Cardiol*. 1997;80:1419-23.

56. Gershaw BS, Granger CB, Bunbaum Y et al. Risk factors, angiographic patterns and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO I Investigators . *Circulation* 2000; 101:27-32.
57. Sianos G, Morel M, Kappetein A, Morice M, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell M, Mohr F, Serruys P. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005. 1: p. 219-227.
58. Milligan A , Brown G. :Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol*, 121:405 –409, 1989.
59. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-8.
60. Davis NC, Smith EL: Purification and Some Properties of Prolidase of Swine Kidney, *J. Biol Chem*, 244:261-275, 1957.
61. Mock WL, Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbokxylate Groups Within The Active site of prolidase *Biochem biophys Res Com*. 180(1): 401-406, 1991.
62. Phang JM., Yeh GC., Scriver.: Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) Scriver RC., Blandet al., Sly WS., (Eds) Mc Graw Hill, Montreal 1995, 1125-1141.
63. Endo F , Tanoue A. : structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency . *J. Biol chem*, 265(19): 11306-11311, 1989.
64. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of Intermediates in the Action of Pig Kidney Prolidase. *Biochemistry*. 30:4160-4164, 1991. 154. Myara I, Myara A. : plasma prolidase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem*. 30(2):211-215, 1984.

65. Bielawska A., Bielawski K, Chrzanowski K, et al., Prolidase-activated prodrug for cancer chemotherapy cytotoxic activity of proline analogue of chlorambucil in breast cancer MCF-7 cells. *Farmaco*, 2000; 55:11-12,736-41.
66. Alparslan S, Gultepe M: Serum Prolidase Activity: Its Value as an Indicator of Collagen Accumulation in Chronic Liver diseases. *Biyokimya Dergisi*, 18(1):1-9, 1993.
67. Kodama H , Ohhashi T.: Characteristics and Partial Purification of Prolidase and Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation, of Newly Synthesized Colagen *Clin Physiol Biochem*. 7:128-136, 1989.
68. Chamson, A., et al. "Study of basement membrane formation in dermal-epidermal recombinants in vitro." *Archives of dermatological research* 281.4 (1989): 267-272.
69. Onat T, Emerk K, Sozmen EY. *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
70. Myara I, Myara A. : plasmma prolidase activity: A Possible Index of Cologen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem*. 30(2):211-215, 1984.
71. Myara I. , Cosson C. , Moatti, N. , Lemonnier, A. : Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunogological reaktivty. *Int. J Biochem*. 26(2): 207-214, 1994.
72. Berardesca E, Fidell D : Blood transfusions in the therapy of case of prolidase deficiency. *Brit J Dermatol*. 126:193-195, 1992.
73. Atara J Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol* 115:62, 1979.
74. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 44:731-740, 1989.

75. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A prolidase deficiency in man with iminopeptidurea. *Metabolism* 23:505 (1974).
76. Hein SSchaper J. The extracellular matrix in normal and diseased myocardium. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 188-96.
77. Celik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgul Y, Barut S. *Turk J Biochem* 2005;29:1-172
78. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A prolidase deficiency in man with iminopeptidurea. *Metabolism* 23:505 (1974)..
79. Sugahara K , Ohno T : The Use of liguit chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeğdidase in prolidase deficiency . *Eur J clin-Chem ClinBiochem* 31: 317-322, 1993.
80. Cesson C, Myara I. : Only prolidase I Activity is present in human plasma. *Đnt. J Biochem.* 24(3):427-432, 1992.
81. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 44:731-740,1989.
82. Chinard FP (1952) Photometric estimation of proline and ornithine. *J Biol Chem* 199:91–95.
83. Valgimigli, M., Serruys, P.W., Tsuchida, K., Vaina, S., Morel, M.A., van den Brand, M.J., Colombo, A., Morice, M.C., Dawkins, K., de Bruyne, B., Kornowski, R., de Servi, S., Guagliumi, G., Jukema, J.W., Mohr, F.W., Kappetein, A.P., Wittebols, K., Stoll, H.P., Boersma, E., ve Parrinello, G., Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2007. 99(8): p. 1072-81.
84. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008 Aug;19(5):319-25.

85. Sezen, Yusuf, et al. "Serum prolidase activity in idiopathic and ischemic cardiomyopathy patients." *Journal of clinical laboratory analysis* 24.4 (2010): 213-218.
86. Demirbag, Recep, et al. "Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy." *Clinical biochemistry* 40.13 (2007): 1020-1025.
87. RABUŞ, MURAT BÜLENT, et al. "Serum prolidase activity in patients with degenerative and rheumatic heart valve diseases." *Turkish Journal of Medical Sciences* 40.5 (2010): 687-692.
88. Suner A1, Nurdag A2, Polat M Evaluation of serum prolidase activity in patients with slow coronary flow. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11(3):206-11.
89. Erkus E, Altiparmak H, Sezen H Serum prolidase activity in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Acta Cardiol*. 2015 Feb;70(1):51-7.