

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER KOLATERAL AKIM SAPTANAN HASTALARDA**  
**LÖKOSİT ADEZYON VE AKTİVASYON MOLEKÜLLERİNİN**  
**FLOWSİTOMETRİK ÖLÇÜMÜ**

**Dr. Nesimi YAVUZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İbrahim AKPINAR**

**ZONGULDAK**

**2014**

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER KOLATERAL AKIM SAPTANAN HASTALARDA**  
**LÖKOSİT ADEZYON VE AKTİVASYON MOLEKÜLLERİNİN**  
**FLOWSİTOMETRİK ÖLÇÜMÜ**

**Dr. Nesimi YAVUZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. İbrahim AKPINAR**

**ZONGULDAK**

**2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Koroner Kolateral Akım Saptanan Hastalarda Lökosit Adezyon ve Aktivasyon Moleküllerinin Flowsitometrik Ölçümü

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Nesimi YAVUZ

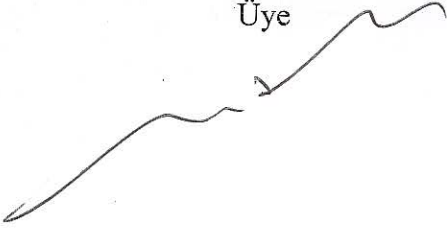
**Tez Savunma Tarihi:** 20/06/2014

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. İbrahim AKPINAR

Doç. Dr. İbrahim AKPINAR  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Üye



Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN  
Üye



UYGUNDUR  
25/08/2014



## ÖNSÖZ

*Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim AKPINAR'a ve Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa AYDIN'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarım Doç. Dr. Turgut KARABAĞ, Yrd. Doç. Dr. Muhammet Raşit SAYIN'a, Yrd. Doç. Dr. Ziyaeddin AKTOP, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Cemil GÜRSOY ve Yrd. Doç. Dr. Belma KALAYCI'ya,*

*Kanların çalışma aşamasında yardımcı olan Doç. Dr. İshak Özel TEKİN ve Biyolog Nergis SEVİNÇ'e,*

*Tezin düzenlenmesinde yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Cem ÇİL'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere,*

*Her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve babama, ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşim Selami YAVUZ'a,*

*Benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim SERAP ve biricik kızımız HELİN'e verdikleri mutluluk için teşekkür ederim.*

*Dr. Nesimi YAVUZ*

*Zonguldak, 2014*

## ÖZET

**Yavuz, N., Koroner Kolateral Akım Saptanan Hastalarda Lökosit Adezyon Ve Aktivasyon Moleküllerinin Flowsitometrik Ölçümü, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.**

**Amaç:** Koroner kolateral dolaşım, kritik darlığı bulunan koroner arterler tarafından beslenen tehdit altındaki miyokarda kan sağlayan alternatif bir yoldur. Koroner kolateral gelişiminin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Ancak kolateral formasyonunu etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bu klinik çalışmada koroner kolateral gelişimi ile periferik kan lökosit adezyon moleküllerinin düzey ve yoğunlukları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine Haziran 2012- Aralık 2013 yılları arasında göğüs ağrısı yakınması ile başvurup, koroner anjiyografi yapılan akut koroner sendrom tanısı olmayan iyi koroner kolaterali(Rentrop 2-3) gelişmiş 50(62.18±98.04) zayıf koroner kolaterali gelişmiş(Rentrop 0-1) 44(62.82±89.9) hasta dahil edildi. Aynı gün alınan periferik venöz kan örnekleri, flowsitometrik yöntemle lökosit adezyon moleküllerinin düzey ve yoğunlukları ölçülmek üzere fakültemiz immünoloji laboratuvarına gönderildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Hastalar arasında kardiyovasküler risk faktörleri, fizik muayene özellikleri ve kardiyovasküler ilaç kullanımı açısından fark saptanmadı. İyi kolateral grubunda, kötü kollateral grubuna göre;

Lenfosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda CD3 MFI[8.99(5.68-22.8) ve 7.47(4.01-19),  $p=0.010$ ], CD19 MFI[9.8(2.9-26.8) ve 9.57(3.99-19.60),  $p<0.001$ ] ve CD1656 MFI [11.05(4.08-34.8) ve 8.55(3.11-25.5),  $p<0.001$ ] değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Monosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda CD14 MFI[11.2(3.25-34.9) ve 6.72(2.55-25.9),  $p<0.001$ ], CD4(%) [83.9(49.1-97.1) ve 78.95(26.1-94.4),  $p=0.030$ ], CD4 MFI[2.05(1.22-5.21) ve 1.49(1.06-4.38),  $p=0.003$ ],

CD11a(%) [97.05(80.5-99.3) ve 96(82.1-99.1), **p=0.004**], CD11c(%) [94.4(77.5-98.9) ve 92.6(79.3-98), **p=0.007**], CD63(%) [89.2(37-99.6) ve 83.85(24.6-97.8), **p=0.015**], CD16 MFI [16.5(5.94-37.9) ve 11.7(3.31-37.4), **p=0.001**], değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Granülosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda CD16(%) [97.9(92.8-99.5) ve 97.2(78.1-99.5), **p=0.012**], CD16 MFI [143.5(65-260) ve 123(32.5-357), **p=0.006**], CD11a(%) [99.7(91.4-100) ve 99.6(92.1-100), **p=0.035**], değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Sonuç:** Hüresel boyuttaki etkileşim özellikle kan hücrelerinde lökositlerin ve alt tiplerinin ayrıntılı olarak koroner kolateral gelişimiyle ilişkileri daha önce kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada CD markerları ile flowsitometrik analiz neticesinde hangi hücre tipinin öncelikli katkısı olabileceğini ve öncelikli ilişkilendirilebileceğini araştırıldı.

Sonuç olarak, CD3-L MFI, CD19-L MFI, CD1656-L MFI, CD14-M MFI, CD4-M(%), CD4-M MFI, CD11a-M(%), CD11c-M(%), CD63-M(%), CD16-M MFI, CD16-G(%), CD16-G MFI, CD11a-G(%) değerleri iyi kolateral grubunda kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde saptandı. Koroner lezyonu perkutan girişime ve by-pass cerrahisine uygun olmayan hastalarda, koroner kolateral gelişimini artıracak immünolojik aktivasyonun hangi hücre grubunda daha öncelikli planlanması açısından bu çalışma diğer çalışmalara öncülük yapacak konumdadır.

Çalışmamızda hasta sayısı nispeten kısıtlı olduğundan daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Koroner kolateral dolaşım, lökosit adezyon molekülleri,

## ABSTRACT

**Yavuz, N., Measurement Of Leukocyte Adhesion And Activation Molecules By Flow Cytometry In Patients With Coronary Collateral Circulation, Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology Thesis, Zonguldak, 2014.**

**Aim:** Coronary collateral circulation is an alternative pathway for delivering blood to myocardium which is under threat because of the critical stenosis of the coronary arteries supplying blood to myocardium. It's known that coronary collateral development has positive effect on cardiovascular mortality and morbidity. However, mechanism effecting collateral formation is not fully understood. In this clinical study, we have looked for the relationship between coronary collateral development and peripheral blood leukocyte adhesion and activation molecules.

**Material and method:** 50 patients(mean age 62.18±98.04) with good coronary collateral development(Rentrop 2-3) and 44 patients with poor coronary collateral development(Rentrop 0-1)(mean age 62.82±89.9) who have referred to Bülent Ecevit University Medical Faculty Cardiology Clinic between June 2012 – December 2013 with the complaint of chest pain but without acute coronary syndrome diagnosis after angiography were included to the study. Samples of peripheral venous blood samples drawn in the same day were sent to immunology laboratory for measuring level and intensity of leukocyte adhesion molecules by flow cytometric method. SPSS 19.0 program was used in statistical analysis of data.

**Findings:** No difference was detected between patients regarding cardiovascular risk factors, physical exam characteristics and cardiovascular drug use. The findings of good and poor collateral groups comparison have revealed that lymphocyte percentage and all of the MFI values were significantly higher in good collateral group compared to poor collateral group: CD3 MFI [8.99(5.68-22.8) and 7.47(4.01-19),  $p=0,010$ ], CD19 MFI [9.8(2.9-26.8) and 9.57(3.99-19.60),  $p=<0,001$ ] and CD1656 MFI [11.05(4.08-34.8) and 8.55(3.11-25.5),  $p=<0,001$ ].

When monocyte percentage and MFI values were compared CD14 MFI[11.2(3.25-34.9) and 6.72(2.55-25.9),  $p<0,001$ ], CD4(%) [83.9(49.1-97.1) and 78.95(26.1-94.4),

**p=0.030**], CD4 MFI[2.05(1.22-5.21) ve 1.49(1.06-4.38), **p=0.003**], CD11a(%) [97.05(80.5-99.3) and 96(82.1-99.1), **p=0.004**], CD11c(%) [94.4(77.5-98.9) and 92.6(79.3-98), **p=0.007**], CD63(%) [89.2(37-99.6) and 83.85(24.6-97.8), **p=0.015**], CD16 MFI [16.5(5.94-37.9) and 11.7(3.31-37.4), **p=0.001**], all were significantly higher in good collateral group compared to poor collateral group.

When granulocyte percentage and MFI values were compared CD16(%) [97.9(92.8-99.5) and 97.2(78.1-99.5), **p=0.012**], CD16 MFI [143.5(65-260) and 123(32.5-357), **p=0.006**], CD11a(%) [99.7(91.4-100) and 99.6(92.1-100), **p=0.035**], ], all were significantly higher in good collateral group compared to poor collateral group.

**Conclusion:** Interaction at cellular level, especially the relationship of blood cells leucocytes and their subsets and development of coronary collateral hasn't been evaluated in details until now. CD3-L MFI, CD19-L MFI, CD1656-L MFI, CD14-M MFI, CD4-M(%), CD4-M MFI, CD11a-M(%), CD11c-M(%), CD63-M(%), CD16-M MFI, CD16-G(%), CD16-G MFI, CD11a-G(%) values were found to be significantly higher in good collateral group compared to poor collateral group. In patients who aren't candidate for coronary lesion percutaneous intervention or bypass surgery, this study may serve as a pioneer study for the future research on the priority planning of immunological activation over different cell groups in order to improve collateral development.

**Key words:** Coronary collateral circulation, leukocyte adhesion molecules



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ .....	xii
TABLO DİZİNİ .....	xiii
GRAFİK DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Ateroskleroz .....	2
2.1.1. Aterosklerozun Tanımı .....	2
2.1.2. Aterosklerozun Epidemiyolojisi: .....	2
2.1.3. Aterosklerozun Patogenezi .....	3
2.1.4. Aterosklerozdaki Hücrel Mekanizmalar: .....	5
2.1.5. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri.....	7
2.1.6. Aterosklerozun Risk Faktörleri.....	9
2.2. Koroner Arter Anatomisi.....	16
2.3. Koroner Kolateral Dolaşım .....	18
2.3.1. Koroner Kolateral Dolaşımın Gelişim Mekanizmaları.....	19
2.3.2. Koroner Kolateral Dolaşımının Olgunlaşma Süreci.....	22
2.3.3. Koroner Kolateral Dolaşımının Fonksiyonel Önemi ve Kapasitesi .....	22
2.3.4. Koroner Kolateral Dolaşımın Klinik Önemi .....	24
2.3.5. Kolateral Dolaşımın Tedavi Açısından Önemi.....	25
2.3.6. Koroner Kolateral Dolaşımın Miyokard İskemisi ve Klinik Seyir Üzerine Etkisi .....	26
2.3.7. Koroner Kolateral Dolaşımın Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	26
2.3.8. Koroner Kolateral Dolaşımın Antiaritmik Etkinliği.....	27
2.3.9. Koroner Kolateral Dolaşımın Mortalite Üzerine Etkisi.....	27
2.3.10. Koroner Kolateral Dolaşımın Tespiti ve Değerlendirilmesi.....	28

2.3.10.1. Koroner Anjiyografi.....	28
2.3.10.2. Koroner İçi Doppler Basınç Ölçümleri .....	29
2.3.10.3. Diğer Yöntemler.....	30
2.3.11. Koroner Kolateral Dolaşım Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	31
2.3.11.1. Obstrüksiyonun Ciddiyeti ve Gelişme Hızı .....	31
2.3.11.2. Angina Pektoris.....	31
2.3.11.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri .....	31
2.3.11.4. Egzersiz .....	32
2.3.11.5. İlaçlar .....	32
2.4. Hücre Adezyon Molekülleri .....	33
2.4.1. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	45
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	45
3.2. İstatistiksel Analiz .....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA .....	55
6. KAYNAKLAR .....	58
7. EKLER.....	79
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	79

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin konverting enzim
<b>AMI</b>	: Akut miyokard enfarktüsü
<b>Ang-II</b>	: Anjiyotensin II
<b>ApoE</b>	: Apolipoprotein E
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokörü
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CFIP</b>	: Kolateral akım indeksi
<b>CFR</b>	: İtrakoroner akım veya basınç
<b>CRP</b>	: C- Reaktif protein
<b>CRP</b>	: Plazma C-reaktif protein
<b>CVP</b>	: Santral venöz basınç
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>ET</b>	: Endotelin
<b>FFR</b>	: Fraksiyonel flow reserve
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>GMCSF</b>	: Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HIF-1</b>	: Hypoxia inducible factor-1
<b>HLA I- II</b>	: İnsan lökosit antijenleri sınıf I ve II reseptörleri
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü-1
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktör-1
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>LFA-1</b>	: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1
<b>MCP-1</b>	: Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1
<b>MCSF</b>	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>MFI</b>	: Ortalama floresan yoğunluğu
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazlar
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans İnceleme

<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>PDEC GF</b>	: Endotel hücre büyüme faktörü(PDEC GF)
<b>PDGF</b>	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör
<b>PECAM-1</b>	: Trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PNL</b>	: Polimorf nükleer lökosit
<b>PTKA</b>	: Perkütan transluminal koroner anjiografi
<b>TCR</b>	: T Hücre reseptörü
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Faktör beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>VWF</b>	: von-Willebrant faktör

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sekil

### Sayfa

Şekil 1. Lökositlerdeki hücresel olaylar.....	38
---	----

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri.....	4
<b>Tablo 2.</b> Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	49
<b>Tablo 3.</b> Çalışma ve kontrol gruplarının %100 total olan damara göre dağılımı. ...	49
<b>Tablo 4.</b> Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Laboratuvar Bulguları ....	50
<b>Tablo 5.</b> Çalışma ve kontrol gruplarının lökosit alt grup hücre yüzde dağılımlarının karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 6.</b> Çalışma ve kontrol gruplarının lenfosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 7.</b> Çalışma ve kontrol gruplarının monosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 8.</b> Çalışma ve kontrol gruplarının granülosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması.....	54

## GRAFİK DİZİNİ

<b><u>Grafik</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Grafik 1:</b> Lenfosit adezyon molekülleri.....	52
<b>Grafik 2:</b> Monosit adezyon molekülleri.....	53
<b>Grafik 3:</b> Monosit adezyon molekülleri.....	53
<b>Grafik 4:</b> Granülosit adezyon molekülleri .....	54

## 1.GİRİŞ

Ateroskleroz lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır. Komplikasyonları ile birlikte gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerinden biridir(1). Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması ya da tıkanması sonucu oluşan hastalıklara, koroner arter hastalıkları denmektedir.

Koroner arterler total veya totale yakın oranda tıkanıldığında miyokardın perfüzyonu epikardiyal arterleri birbirlerine bağlayan vasküler kanallar olan kolateraller yolu ile gerçekleştirilebilir(2). Akut miyokard iskemisi sırasında koroner kolaterallerin varlığı potansiyel olarak ani kardiyak ölümün, miyokard hücre kaybının ve infarkt boyutunun azalmasında koruyucu rol oynar(3). Daha önceden bulunan kolateraller normalde kapalıdır. Kolaterallerin olgun hale gelmesine arteriyogenezis denir ve üç basamakta gerçekleşir. Her üç basamakta da endotel proliferasyonu, migrasyon, sitokinler ve büyüme hormonları önemli rol oynar. Ateroskleroza yol açan risk faktörleri kolateral yolların oluşumunu sınırlayabilir. Örneğin diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı varlığında kolateral gelişimi zayıftır(4).

Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında “Cluster of Differentiation, CD” terminolojisi kullanılır. Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler. Farklılaşmanın değişik evrelerinde sergilenen antijenler, hücrenin olgunlaşmasının takibinde kullanılabilir. CD sistemi, genel olarak hücre işaretleyici olarak kullanılmaktadır. İmmünofenotipleme hücrelerin yüzeyi üzerinde mevcut olan moleküllerine göre tanımlanmasına izin verir. Daha önceki çalışmalarda CD3, CD14, CD19, CD56, CD4, CD11 gibi bazı yüzey antijen moleküllerinin ayrı ayrı kolateral gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(188). Ancak tüm bu parametrelerin bir arada değerlendirildiği çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz bu olgu kontrollü prospektif çalışmada, göğüs ağrısı yakınması ile başvuran koroner anjiyografi yapılan ve kollateral akımın eşlik ettiği total ve subtotal ciddi koroner lezyonu saptanan hastalarda koroner kolateral gelişimiyle klinik özellikler, periferik kan lökosit yüzey antijen molekülleri miktarı ve ortalama floresan yoğunlukları arasındaki ilişkiyi araştırdık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ateroskleroz**

#### **2.1.1. Aterosklerozun Tanımı**

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasındaki değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve fibröz dokunun yerel birikiminden doğan değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır(5). Esasen yaşlı kişileri etkileyen, uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında mekanik etkilerle obstrüksiyona yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar komplikasyonları ile birlikte gelişmiş dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerindedir ve 4 majör hastalık grubunu içerir. Bu hastalıklar şunlardır:

- 1) Koroner kalp hastalığı(Miyokard enfarktüsü, anjina pektoris, kalp yetersizliği ve koroner ölüm)
- 2) Serebrovasküler hastalıklar(İnme ve geçici iskemik atak)
- 3) Periferik arter hastalığı
- 4) Aortik ateroskleroz(Torasik veya abdominal aort anevrizması)

Bu vasküler hastalıklardan birinin olması diğer vasküler hastalıklar için de artmış riskin göstergesidir(6). 2002’de yayınlanan National Cholesterol Education Program koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanların kardiyak olay geçirme riskinin koroner kalp hastalığı olanlarla aynı olduğunu belirtmiş ve bu hastalıkları koroner kalp hastalığı eşdeğerleri olarak kabul etmiştir(7).

#### **2.1.2. Aterosklerozun Epidemiyolojisi:**

Kardiyovasküler hastalıklar genel popülasyonda yaygın olarak görülür ve özellikle 60 yaş üstü erişkinleri etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Son iki yüzyıl boyunca bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri’nde 1 milyon kişi hayatını kaybetmiştir(8). Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları ve inme nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. Ancak 1990’dan sonra artış hızı yavaşlamıştır(9). Koroner kalp hastalıkları

kardiyovasküler hastalıkların 1/3-1/2'sini oluşturmaktadır. Her yıl dünya genelinde 19 milyondan fazla insanın akut kardiyak olay(akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm) geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu sayı ABD'de 1 milyon, Türkiye'de 300 000'den fazladır(10).

### **2.1.3. Aterosklerozun Patogenezi**

**Normal arter duvarı üç histolojik tabaka içerir:**

**1. Tunika intima:** En içteki tabakadır. Lamina elastika internanın komşuluğunda, bazal membran üzerine oturmuş tek katlı endotel hücrelerinden oluşur.

**2. Tunika media:** Lamina elastika internayı çevreler ve içeriği arter tipine göre değişir. Küçük arterlerde tek tabaka düz kastan oluşur. Aort gibi büyük arterlerde media tabakasında iyi gelişmiş düz kas hücreleri ile iç içe geçmiş elastinden zengin hücre dışı matriks bulunmaktadır.

**3. Tunika adventisya:** En dışta bulunan, kan damarları ve sinir uçlarını içeren bağ dokusudur. Diğer katmanlara göre daha seyrek bir hücre dağılımına sahiptir.

Ateroskleroz esasen intimal tabakanın hastalığıdır. Aterosklerozun patogenezinde geçerli olan teoriler şunlardır:

**1. Hasara yanıt hipotezi:** Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla ateroskleroz başlamaktadır.

**2. Klonal teori:** Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi ateroskerozu başlatan primer olaydır.

**3. İnfeksiyon teorisi:** C. pneumoniae veya virüsler gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır.

Genellikle ergenlik çağlarında, makrofajlarda daha fazla lipid birikmesi, intimadaki düz kas hücrelerinde lipid damlacıklarının belirmesi ile sarı-grimsi yağ çizgileri(fatty streak) oluşur. Yağ çizgilerinde düz kas hücreleri yer almakla birlikte baskın hücre tipi makrofajlardır. Ergenlik çağı sonlarında, hücreler arası alanda da küçük lipid partikül birikintileri oluşmaya başlar ve bu oluşum preaterom olarak

adlandırılır. Arter duvarında kalıcı hasara yol açan ilk lezyondur. Bu hücre dışı lipid birikintilerinin bir araya gelmesiyle lipid çekirdeği ateroma oluşur. 3. ve 4. dekadlarda, lipid çekirdeği üstündeki yüzeyel intimanın yerini yavaş yavaş içinde düz kas hücrelerinin de bulunduğu granülasyon dokusu alır. Buna fibröz örtü, lezyona da fibröz plak(fibroateroma) denir. Burada makrofajlar bulunmakla beraber baskın hücre tipi düz kas hücreleridir. Aterosklerozun karakteristik lezyonu bir endotel tabakası ile kaplı düz kas hücreleri ve fibröz dokudan bir örtü ile lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, tromboz, kalsifikasyon ile arter boşluğuna doğru çıkıntı yaparak damarın daralmasına neden olabilir. Bu yer kaplayıcı lezyonların ana yapısı fibröz doku olmakla birlikte, % 45'e varan oranlarda lipid, özellikle kolesterolden oluşmuştur.

**Tablo 1:** Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

	<b>Plak karakteristiği</b>	<b>İlişkili klinik sendrom</b>
İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Aseptomatik
Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Aseptomatik
Preaterom	Ekstrasellüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Aseptomatik
Ateroma	Geniş ekstrasellüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle aseptomatik, kararlı anjina ile birlikte olabilir.
Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Kararlı anjina pektoris veya aseptomatik
Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon	Akut koroner sendromlar veya aseptomatik lezyon Progresyonu

Aterosklerozun patogenezinde halen geçerli olan modelin iki önemli bölümü vardır. Bunların ilki endotelde bozulmaya neden olacak herhangi bir olay olmadan, hasar veya fonksiyon bozukluğunun oluşması, ikincisi ise duvarın iyileştirilmesi için gerekli inhibitör sinyaller arasında bir denge sağlayarak aterosklerotik lezyonlarda ilerleme veya gerileme sağlanmasıdır(11). Hemodinamik güç dahil birçok faktörler(mekanik, homosistein, immünolojik, toksin, hiperkolesterolemi gibi) endotel tabakasının kaybına yol açarak subendotelial dokuyu açığa çıkarır. Bu bölgeye toplanan makrofajlar dolaşımdan kolesterolü alarak köpük hücrelerini

oluştururken, trombositler bu hasarlı bölgeye yapışarak çöker ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini salarak düz kas hücrelerinin mediya tabakasından intimaya göçüne ve poliferasyonuna yol açar. Endotel hasarı durumunda tetiği çeken mekanizma bilinmiyorsa da dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar patogeneizde etkili olmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyonlar, immün hasar ve homosistein düzeylerinde artışın da endotel hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise bu faktörlerin çoğunun kardiyovasküler sistem(KVS) hastalıklarının gelişiminde de risk faktörleri olmalarıdır(12).

#### **2.1.4. Aterosklerozdaki Hücresel Mekanizmalar:**

**1. Endotel Hücreleri:** Endotel hücreleri normal vasküler yapılarda tek tabaka halinde bulunurlar ve yavaş bir döngü içindedirler. Plazma proteinleri için selektif trombozistan geçirgenlik bariyeri sağlarlar ve çeşitli faktörlerin(PGI<sub>2</sub>, EDRF, endotelin) sentez ile sekresyonunu yaparlar(13). Ayrıca, MHC(majör histocompatibility complex) antijenlerinin, kemotaktik proteinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da sağlarlar. Endotelde hasara neden olan başlıca faktörler hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, enfeksiyonlar ve immün mekanizmalardır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki bozuklukların ortaya çıkışı aterosklerozdaki histolojik özelliklerin bulunmasından daha önce saptanır. Endotel hücre hasarı sonunda subendotelyal intimada makrofaj birikimi olur. Makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri ile düz kas hücrelerinde aktivasyon veya proliferasyon görülür.

**2. Düz kas hücreleri:** Düz kas hücrelerinin birbirinden farklı iki fenotipik özelliği mevcut olup bunlar sentetik ve kontraktıl tiptir. Kontraktıl tip vazomotor değişikliklere karşı etki gösterir. Sentetik tip ise ekstraselüler moleküller için gerekli genlerin ekspresyonuna ve ekstraselüler matriks sentez yeteneğine sahiptir. Sentetik tip embriyolojik gelişim sırasında damarlarda ve de perkutan koroner girişim sonrası neointimada gözlenebilmektedir(14). Aterosklerozdaki fibroproliferasyon olayı intimaya yakın bölgelerdeki düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonudur. Fibronektin düz kas hücrelerinde kontraktıl tipten sentetik tipe dönüşümde rol

oyunmaktadır. Düz kas hücrelerinin sentetik tipe değişiminde ilk olay endotel ve makrofaj kaynaklı kemotaktik faktörlere cevap olarak internal elastik laminadaki migrasyondur. Epidermal büyüme faktörü(EGF), fibroblast büyüme faktörü(FGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1(IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Ras proteinleri, G proteinleriyle ilgili membrana bağlı sinyal iletim proteinleridir ve bunlar büyüme faktör reseptör komplekslerini artırarak değişik hücre içi efektörlere(mitojen aktive edici protein kinaz ve nükleer faktör  $\kappa$ ) dönüşürler(15). Modifiye düz kas hücreleri lipid birikimine uğrayarak ateroskleroz lezyonlarında köpük hücreleri adını alabilirler. Ayrıca bunlar özellikle tip I kollajen gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezinden de sorumludurlar. Bu düz kas hücreleri makrofajlarla beraber erken dönemde lezyon bölgesinde yoğun olarak birikirler. Zamanla bu yağ birikimleri fibrotik lezyonlara dönüşürler(16).

**3. Makrofajlar:** Aterosklerozun bütün dönemlerinde mevcuttur. Aterosklerozun erken dönemlerinde monositlerin arter duvarına adezyonu ve migrasyonu, daha sonra da makrofajlara dönüşümü önemlidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM1) ve intersellüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) ile monositlerin endotele adezyonunda artma gözlenir(17). Subendotelyal boşluklara olan monosit migrasyonu endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlarla ilgili kemotaktik faktörler eşliğinde olur. Bir kere intimada modifiye lipoproteinlere, sitokinlere, kemotaktik ve büyüme faktörlerine maruz kalan monositler daha uzun sürede aktive olup doku makrofajlarına farklılaşabilirler. Makrofajlar ateroskleroz lezyonlarına sadece scavenger(çöpçü) hücre olarak katılmazlar. Ayrıca fokal immun olayda etkili ve fibroproliferasyonda önemli çok sayıda büyüme faktörü üretme yeteneklerine de sahiptirler.

**4. Plateletler:** Aterosklerozda endotel bütünlüğünün kaybolduğu bölümlerdeki geri dönüşümsüz adezyonda rol oynarlar. Bu adezyonda, birbirinden ayrı 2 tip platelet reseptörü rol alır. Bu reseptörler glikoprotein kompleksi Ib/IxV, IIb/IIIa ve polimerik plazma glikoproteini von-Willebrant faktör(VWF)'dür. Adezyondan sonra aktive plateletler PDGF, FGF, TGF ve platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü(PDECGF) açığa çıkarırlar. Bunların damar duvarındaki profilerasyonu

arttırma etkisi vardır. Ayrıca plateletler serotonin ve tromboksan A2 gibi vazoaaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda önemli rol oynarlar(18).

### **2.1.5. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri**

**1. Adezyon molekülleri:** Bu moleküllerden olan VCAM-1 ve ICAM-1 immünglobulin gen ailesinin üyeleridir. Endotel hücrelerinde bulunurlar. İnsan aterosklerozunda endotel hücreleri VCAM-1 ve ICAM-1 salgırlar. Ayrıca, VCAM-1 düz kas hücreleri tarafından salgılanabilir. Aterogenezde endotel hücrelerince yapılan VCAM-1 ve ICAM-1'in ortaya çıkması muhtemelen monosit kemotaksisinin önemli bir komponentidir. VCAM-1 aterosklerozdaki immün reaksiyonda da rol oynar(19).

**2. Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1(MCP-1):** Makrofajlardan, düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden ekspresse olabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinde TNF, IL-12, IFN, okside LDL, endotoksinlerin etkisiyle MCP-1 mRNA düzeyinde artış görülür. Muhtemelen MCP-1 geni endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda gen ekspresyonu için gerekli olan fonksiyonel nükleer faktör kappaya bağlayıcı bölüm içerir(20). Son çalışmalarda minimal okside LDL'nin nükleer faktör K'nin potent aktivatörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaklardan özellikle makrofajdan zengin bölgelerde MCP-1 mRNA artmıştır. Düz kas hücrelerinde ve monositlerde ekspresse olan MCP-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder. Bu da aterosklerotik lezyonlara makrofaj katılımını sağlar(21).

**3. Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör(MCSF):** Dolaşımdaki monosit ve doku makrofajlarının hayatlarının devamı için gereklidir. MCSF monosit fonksiyonlarını potansiyalize eder ve değişik uyarılara bağlı olarak endotel hücreleriyle düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Aterogenez sırasındaki lokal MCSF üretimi makrofajların hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yardım eder. Ayrıca scavenger reseptörlerinin ekspresyonunda ve apoprotein- E'nin sekresyonunda artma gibi özel makrofaj fonksiyonlarını sağlar. Derin subendotel tabakadaki yetersiz MCSF miktarı köpük hücrelerin ölümünden ve nekrotik alanların gelişiminden de sorumludur(22).

**4. İnterlökin-1(IL-1):** Endotel hücre fonksiyonlarını fibrinolizi inhibe ederek, prokoagülan moleküllerin ekspresyonunu arttırarak ve adezyon moleküllerini uyararak etkiler. IL-1, ayrıca PDGF ve FGF üretimiyle ilişkili olarak düz kas hücrelerindeki proliferasyonu uyarır. IL-1 MCP-1, MCSF, FGF ve IL-6 gibi sitokinleri ve büyüme faktörlerini kodlayan birçok genin ekspresyonunu da aktive eder. IL-1 düz kas hücrelerinde prostaglandin ve nitrik oksit üretimine neden olur(23).

**5. Tümör Nekrozis Faktör-alfa(TNF  $\alpha$ ):** Düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. TNF  $\alpha$  adezyon molekülleri aracılığıyla monosit tanımlanmasını sağlar. Ayrıca bu plaklardaki neovaskülarizasyondan sorumludur(24).

**6. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör(PDGF):** Düz kas hücreleri için en önemli mitojen olup düz kas hücreleri için monositler kadar kemotaktiktir. Ateroskleroz lezyonlarındaki makrofajlarda ve düz kas hücrelerindeki PDGF gen ekspresyonu artmıştır. TGF- $\beta$  ve IL-1 gibi değişik sitokinlerin etkisiyle oluşan düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF tarafından ayarlanır(25).

**7. Fibroblast Growth Faktör(FGF):** Hücrelerin proliferasyonunda migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. FGF düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Ekstrasellüler matrikste de bulunur(26).

**8. Transforming Growth Faktör beta(TGF-  $\beta$ ):** Bu faktör doku tamirini başlatıp sona erdiren ana sitokin olup güçlü fibrinojenik bir moleküldür. TGF- $\beta$  düz kas hücrelerinde proliferasyonu düzenler. Erken dönemlerde TGF- $\beta$  antiproliferatif etki gösterebilir. TGF- $\beta$  düz kas hücrelerinde büyümeyi uyarır. Bu etkiyi düz kas hücrelerinde PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezini arttırarak gösterir(27). TGF-  $\beta$  düz kas hücrelerini ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin üretimi için uyarır. Bunu da matriks materyalini normal olarak azaltan enzimleri inhibe ederek gerçekleştirir. Sonuçta fibröz plakların gelişiminde ana etkiye sahiptir. TNF- $\alpha$  gibi TGF- $\beta$  anjiyogenezisi provake eder ve neovaskülarizasyonu sağlar. Fibronektin düzeyini arttırarak düz kas hücrelerinde sentetik fenotipin ekspresyonuna neden olabilir(28).

**9. Anjiyotensin II(Ang II):** Vasküler dokularda hipertrofi ve proliferasyona neden olur. Düz kas hücrelerinde AT1 ve AT2 olmak üzere iki tane reseptörü vardır. AT1, Ang II ile bağlantılı olarak vazokonstriksiyonu sağlar. Aynı şekilde AT2 ise düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon açısından daha önemli gözükmektedir. Ang II TGF- $\beta$ 'nin ekspresyonunu artırarak düz kas hücrelerinde inhibitör etki gösterir. Sonuçta Ang II ekstrasellüler matriksin komponentlerinin ekspresyonunu düzenler(29).

**10.Nitrik Oksit(NO):** Bu molekül hem vasküler tonusu sağlar hem de plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler. NO düz kas hücrelerinde mitogenezisi ve proliferasyonu inhibe eder(30). Sigara, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon NO üretimini ve sekresyonunu bozar. NO düzeylerinde azalma vasküler tonüsü değiştirir ve düz kas hücrelerindeki proliferasyonu azaltır. Aktif makrofajlardaki NO sentezine neden olan uyarılar oksidatif hasarı kolaylaştıran NO miktarında sürekli bir artışa neden olur.

**11. Endotelin(ET):** Düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Okside LDL endotel hücrelerinden ET üretimini artırır. İlerlemiş aterosklerotik durumlarda dolaşımdaki ET düzeyleri yükselmiştir. Dolaşan monositler ile aktif makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Makrofajlar PDGF, IL-1 ve TNF oluşturarak da endotel hasarına yol açabilir(31). Düz kas hücrelerinin ET ve NO gibi vazomodülatör ajanlara cevap veren kontraktıl tipi, ateroskleroz durumlarında büyüme faktörleri salgılayan sentetik tipe dönüşür. ET düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkinlik gösterir. Bu mitojenik etki protein kinaz C yolu ile olmaktadır. ET, IGF, TGF ve EGF ile sinerjist olarak fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstermektedir(32).

#### **2.1.6. Aterosklerozun Risk Faktörleri**

Ateroskleroz adölesan dönemde yağlı çizgiler ile başlar, erken erişkin dönemde aterosklerotik plağa döner ve trombotik oklüzyon ile daha ileri yaşlarda akut koroner olaylara yol açar. Koroner arterler ve diğer arteryel yataklar içinde aterosklerotik plak gelişimi için risk oluşturan çeşitli faktörler vardır(33). Bu faktörlere göre bireylerin koroner olay geçirme riskinin tahmin edilmesinde kullanılabilen bazı



kılavuzlar geliştirilmiştir(34). Kardiyovasküler hastalıklar için birçok majör risk faktörü modifiye edilebilir özelliktedir. 52 ülkede yapılan A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction(INTERHEART) çalışmasında, ilk defa miyokard enfarktüsü geçiren hastaların % 90'ında potansiyel olarak modifiye edilebilir dokuz risk faktörü tanımlanmıştır(35). Bunlar sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, psikososyal faktörler, yetersiz meyve ve sebze tüketimi, alkol kullanımı ve sedanter yaşamdır. Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT) ve Chicago Heart Association Detection Project in Industry'de 21 000'i koroner kalp hastalığı nedeniyle ölen 380 000 hasta incelenmiştir. Bu çalışmalarda total kolesterolün  $\geq 240$  mg/dL( $\geq 6.22$  mmol/L), sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması, sigara içiciliği ve diyabetes mellitusun koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri olduğu belirlenmiştir(36). Koroner arter hastalığı nedeniyle ölenlerde en az bir risk faktörü varlığı % 87-100 arasında bulunmuştur.

#### **A) Cinsiyet ve yaş:**

Yaşları 25-64 arasında olan 14 786 kişinin izlendiği bir çalışmada erkeklerde kadınlara göre koroner kalp hastalığı insidansı üç kat ve mortalite beş kat daha yüksek bulunmuştur(37). Koroner kalp hastalığında cinsiyete bağlı bu değişkenliği kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle de HDL/total kolesterol oranı ve sigara içiciliğinin kadın erkek arasında farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri tüm yaş ve cinslerde koroner kalp hastalığı gelişimini indükler, ancak etki farklı ağırlıktadır. Bu etkiler şöyle özetlenebilir:

1. Diyabet ve düşük HDL kolesterol/total kolesterol oranı kadınlarda daha güçlü etkiye sahiptir(38).
2. Miyokard enfarktüsü riski sigara içmeyenlere göre günde en az 20 sigara içen kadınlarda altı kat, erkeklerde üç kat artmıştır(39).
3. Framingham çalışması sistolik, diyastolik ve nabız basınçlarının öneminin yaşla değiştiğini göstermiştir. 50 yaş altında diyastolik kan basıncı, 50-59 yaşları arasında her üç basınç ve 60 yaş üstünde nabız basıncı en güçlü prediktör olarak bulunmuştur.

4. Dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve fibrinojen düzeyleri gibi bazı risk faktörlerinin etkileri yaş ilerledikçe azalmaktadır, ancak yaşlı hastalarda majör risk faktörlerine bağlı artmış mutlak risk bu durumu maskeleymektedir.

### **B) Hipertansiyon:**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı kaynaklı mortalite ve inmeyi de içeren kötü kardiyovasküler sonlanım ile ilişkilidir(40). Sistolik kan basıncı özellikle yaşlı hastalarda güçlü bir risk faktörüdür. İzole sistolik hipertansiyon inme ve koroner kalp hastalığı için artmış risk göstergesidir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemlidir(41). Damar duvar sertliğinin potansiyel bir göstergesi olan nabız basıncının hem ilk, hem de tekrarlayan MI için değeri vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda genel populasyonda kan basıncı 110/75 mmHg'nin üzerine çıktığında kardiyovasküler riskin progresif olarak arttığı saptanmıştır(42). Benzer bulgular bilinen koroner kalp hastalığı olanlarda da saptanmıştır. Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE), Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease(EUROPA) ve Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure(CAMELOT) çalışmalarında yüksek riskli hastalarda kan basıncının daha önce önerilen hedef kan basıncı değerlerinin daha altına düşürülmesinin yararını göstermiştir. Framingham Kalp Çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncının bile düşük seviyelerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riskini iki kat arttırdığı görülmüştür(43,44). Sonuç olarak koroner kalp hastalığı olanlarda önerilen hedef kan basıncı değeri  $\leq 130/80$  mmHg'nin altındadır.

### **C) Diyabetes mellitus:**

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan glukozu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. 13 000 den fazla katılımcısı olan Copenhagen Heart Study'de tip iki diyabetli hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak MI ve inme üç kat, ölüm riski ise iki kat artmış olarak bulunmuştur(45). Ek olarak akut miyokard enfarktüs' lü hastaların önemli bir kısmında da daha önce tanı konulmamış diyabet mevcuttur(46). 2002 National

Cholesterol Education Program diyabeti koroner arter hastalığı eş değeri olarak kabul etmiştir ve yüksek risk faktörü kategorisine yerleştirmiştir(7). Diyabetik hastalarda kan şekeri yüksekliğinin risk faktörü olarak önemi dışında diyabetik olmayan hastalara göre hipertansiyon, obezite, artmış total kolesterol/HDL kolesterol oranı, hipertrigliseridemi ve artmış plazma fibrinojeni gibi aterojenik faktörler daha yoğun olarak görülmektedir. National Cholesterol Education Program ve 6. Joint National Committee diyabetiklerde koroner risk faktörlerinin agresif şekilde tedavi edilmesini önermiştir. Hedef serum LDL kolesterolü için <100 mg/dL(2.6 mmol/L) ve hipertansiyon için sistolik kan basıncı < 130 mmHg' dir. Yapılan çalışmalarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda yüksek kan şekerinin kardiyovasküler risk ile korele olduğu görülmüştür(47). Tip 2 diyabetli hastaların değerlendirildiği 10 prospektif kohort çalışmasından yapılan bir derlemede HbA1c'de % 1'lik artışın kardiyovasküler olaylarda 1,18'lik relatif risk artışına neden olduğu görülmüştür. 10,000 erkek ve kadının incelendiği bir incelemede HbA1c'de %1'lik artışın tüm nedenlere bağlı mortalitede erkeklerde 1.24 kadınlarda 1.28'lik relatif risk artışına neden olduğu gösterilmiştir(48). Risk artışının diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu ve HbA1c düzeyi % 5'in altında olanlarda kardiyovasküler hastalıkların ve mortalite oranının en düşük olduğu görülmüştür. Her ne kadar yüksek açlık kan şekeri ve diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki üzerinde durulsa da düşük plazma glukoz düzeyi de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Açlık plazma glukozu ile mortalite arasında bu şekilde bir ilişki olabilir(49).

#### **D) Hiperlipidemi:**

Esas olarak kolesterol ve trigliseritten oluşan lipitler suda çözünmezler ve kanda taşınmaları için lipoprotein denilen büyük protein içeren komplekslere ihtiyaç duyarlar. Serum kolesterolünün patogenik önemine dair kanıtla primer ve sekonder korumada LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin koroner olayları ve mortaliteyi azalttığını gösteren geniş randomize çalışmalardan elde edilmiştir(50,51). Prematür koroner arter hastalığı gelişen bireylerde dislipidemi prevalansı % 75-80 iken, aynı yaş grubunda koroner kalp hastalığı olmayan bireylerde % 40-48'dir(52). LDL'nin aterosklerozdaki rolünü destekleyen bulguların aksine trigliseritlerin rolü halen

tartışmalıdır. Kandaki trigliserit düzeyi yüksek oranda diyetle ilişkilidir. Genetik bozukluklarda da şiddetli hipertrigliseridemi gözlenebilir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri ve trigliserit seviyesi arasındaki sıkı bağ nedeniyle trigliserit düzeyi risk değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır. Aşağıdaki lipit ve lipoprotein anormallikleri artmış kardiyovasküler risk ile ilgilidir:

1. Yüksek total ve LDL kolesterol düzeyi
2. Düşük HDL kolesterol düzeyi
3. Yüksek total/HDL kolesterol oranı.
4. Hipertrigliseridemi
5. Yüksek non HDL kolesterol
6. Yüksek Lp(a)
7. Yüksek apolipoprotein B ve azalmış apolipoprotein A-I
8. Küçük dens LDL partikülleri
9. Farklı apolipoprotein E(apoE) genotipleri

**E) Aile öyküsü:**

Aile öyküsü özellikle ailede genç yaşlarda prematüre ateroskleroza gelişen birey olması koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür(52,53). Koroner arter hastalığı riskinin araştırıldığı Framingham çalışmasının alt kolunda 8 yıllık takipte 2302 erkek ve kadının 243'ünde(% 11) kardiyovasküler olay gözlenmiş, ebeveynlerinden en az birinde prematür kardiyovasküler hastalık(annede 65 yaşından, babada 55 yaşından önce) gözlenen bireylerde belirgin olarak kardiyovasküler olay riskinin arttığı saptanmıştır(54). Yaşa göre düzeltilmiş risk oranı erkek için 2.6 kadın için 2.3 olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra bile aile öyküsünün halen anlamlı risk artışına neden olduğu saptanmıştır.

## **F) Sigara:**

Sigara kullanımı koroner kalp hastalığı için çok önemli, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Miyokard enfarktüsü riski günde 20 sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre kadınlarda altı, erkeklerde üç kat daha fazladır(55). Sigara içmeyenlerde bile sigaraya pasif maruz kalma koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Pasif sigara içiciliği koroner arterlerde endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bir çalışmada sigara içicisi olup miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda sigarayı bırakanlarda bir yıllık re-enfarktüs riskinin % 50 azaldığı ve iki yıl içinde sigara kullanmayanlarla aynı düzeye geldiği görülmüştür. Ayrıca sigarayı bırakmanın yararlı etkisinin daha önce ne kadar uzun süreyle sigara kullanıldığından bağımsız olduğu gösterilmiştir(56). Kan basıncı ve sempatik tonus üzerine olumsuz etkileri ve miyokardın oksijen temininde azalmanın yanı sıra sigara çeşitli mekanizmalarla aterosklerotik süreci hızlandırır. Sigara LDL'nin oksidasyonunu artırır ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozar. HsCRP, ICAM-1, fibrinojen, homosistein düzeylerinin yükselmesi, trombosit agregasyonu ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artmasına neden olur. Sigara içenlerde koroner spazm sıklığı artmıştır ve ventriküler aritmiler için eşik düşmüştür.

## **G) Diğer Risk Faktörleri:**

**1. Obezite:** Obezite ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler mortalite risk faktörleri olan hipertansiyon, insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi, düşük adiponektin düzeyi ile yakından ilişkilidir(57). 4780 erişkinin katıldığı Framingham Offspring Study'de obezite koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar için belirgin bir risk faktörü olarak bulunmuştur(58). Obezitenin kendi başına bir risk faktörü mü olduğu ya da etkisini ilişkili olduğu diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile mi gösterdiği tartışmalı bir konudur. Epidemiyolojik açıdan obezite kendi başına bağımsız olarak vasküler riski öngören belkalça oranına bakılmaksızın artmış vasküler risk ile ilişkilidir(59).

**2. Metabolik sendrom:** Hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, dislipidemi birlikteliği metabolik sendrom(insülin rezistans sendromu, sendrom X)

olarak tanımlanır. Çok sayıda çalışmada metabolik sendromu olanlarda vasküler olayların artmış olduğu görülmüştür. Kupio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması'nda metabolik sendromu olan hastalarda koroner ve diğer kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin belirgin artış gösterdiği bulunmuştur(60).

**3. Sedarer yaşam:** Her gün orta derecede yapılan egzersiz koroner kalp hastalıkları ve tüm nedenli ölümlere karşı koruyucudur(35). Egzersizin kilo kaybı, serum HDL konsantrasyonunu yükseltmesi ve kan basıncını düşürmesi gibi etkileri vardır.

**4. Diyet:** Yüksek kalorili, satüre yağ asitleri ve kolesterolden zengin diyet koroner kalp hastalıklarına yatkınlık sağlar. Diyetteki sebze ve meyve içeriği koroner kalp hastalıkları ve inme ile ters ilişkilidir(35,61). Yüksek lif alımı da koroner kalp hastalığı ve inme riski azalması ile ilişkilidir.

**5. Kronik böbrek hastalığı:** Son dönem böbrek hastalığında koroner kalp hastalığı riskinin arttığı iyi bilinmektedir. Günümüzde ılımlı renal fonksiyon bozukluğunun da artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. National Kidney Foundation in 2002 ve American College of Cardiology/American Heart Association 2004 kronik böbrek hastalığının koroner kalp hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmesini önermektedir(62).

**6. İlimli alkol kullanımı:** Epidemiyolojik çalışmalarda ılımlı alkol kullanımının koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiş(35). Alkol en yararlı etkisini serum HDL düzeyini yükselterek göstermektedir(63). Bunun dışında antioksidan, antitrombotik, antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir.

**7. Psikososyal faktörler:** Psikososyal faktörler erken ateroskleroz gelişimi, akut miyokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm için yatkınlık sağlayabilir. Psikolojik stres ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki direk olarak endotel hasarı veya indirek olarak sigara kullanımı, hipertansiyon ve lipid metabolizması gibi diğer risk faktörlerini agra ve etmesi ile olabilir. Depresyon, stres ve diğer faktörler de kötü kardiyovasküler sonlanım ile ilişkilidir.

**8. Östrojen eksikliği:** Menapoz sonrası kadınlarda koroner arter hastalığı sıklığının artması östrojen eksikliğine sekonderdir. Bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin kardiyoprotektif etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu tahminler Women's Health Initiative ve The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS) çalışmalarında doğrulanmamıştır(64,65).

**9. İnflamasyon Markerleri:** İnflamasyon aterosklerozun tüm fazlarında etkilidir. Oklüzyon ile infarkta neden olan plak oluşumu ve rüptür arasında önemli bir fizyopatolojik bağ kurar. Akut faz reaktanı ve inflamasyonun basit bir belirteci olan plazma C-reaktif protein(CRP) konsantrasyonu ilk miyokard enfarktüsü, inme veya periferik arter hastalığı sonrası uzun dönem riskin göstergelerinden biridir(66). CRP düzeyinin ölçülmesi risk değerlendirilmesinde önemlidir. CRP 23 kD'lik beş alt birimden oluşur. Esas olarak karaciğerden sentezlense de son çalışmalarda koroner arterlerdeki aterosklerotik intimanın CRP salgılayabileceğini işaret etmiştir. İnflamasyonun bir belirteci olmasının yanı sıra CRP lokal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel PAI-1 ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit aktivitesinin azalması, makrofaj tarafından LDL alınımının değişmesi dahil çok sayıda mekanizma üzerinden damar hasarını etkiler. Centers for Disease Control and Prevention ve American Heart Association 2003 yılında koroner kalp hastalığı için orta derecede riski olan hastalarda serum hs-CRP düzeyinin gelecekteki değerlendirme ve primer koruma için yardımcı olacağını açıklamıştır(67). Hs-CRP düzeylerinin 3 mg/dl'den yüksek olması tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik komplikasyonlar ve akut koroner sendromlar sonrası kötü prognoz için değere sahiptir.

## **2.2. Koroner Arter Anatomisi**

Epikardiyal koroner arterler sol ve sağ sinüs valsalvalardan çıkarlar. Sol ana koroner arter(LMCA, left main coronary artery) sol aort sinüsünün üst segmentinden aortun sinotübüler kabarıklığının tam altından çıkar. Çapı 3-6 mm kadardır, uzunluğu 10-15 mm'ye erişebilir. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendiks arasından geçtikten hemen sonra 2 ana dala ayrılır:

1. Sol ön inen arter(LAD, left anterior descending artery)
2. Sirkumfleks arter(Cx).

En iyi hafif kaudal çekim açısıyla arka pozisyonda görüntülenir. Bazen LMCA olmaz, LAD ve Cx ayrı ostiumlardan çıkar. Bazı insanlarda ise LMCA üç dala ayrılır. İntermediate arter mevcut olduğunda LAD ve Cx arterlerin arasından çıkar. Sol ventrikül dış yan yüzü boyunca seyrine göre bir diyagonal veya marjinal dalın eşdeğeridir. LAD 10-13 cm uzunluğunda olup ön interventriküler sulkusun epikardiyal yüzeyi boyunca kalbin apeksine doğru seyrederek. Ana dalları septal ve diyagonal dallardır.

Septal dallar doksan derece açıyla çıkar ve interventriküler septumun içinden geçer. Büyüklük, sayı ve dağılımları değişiklik gösterir. LAD'ın diyagonal dalları kalbin ön dış yan yüzünden geçer. Hastaların % 90'ında bir ile üç arasında diyagonal dal bulunur. Her iki ventrikülün anterior duvarlarına, ventriküler septumun üst kısmına ve sol ventrikülün anterolateral bölgesine kan sunumu sağlar. Cx, sol atriyoventriküler sulkus içinden geçerek alt interventriküler sulkusa doğru ilerler. Atriyoventriküler sulkusta ilerlerken Cx'ten genellikle üç tane obtus marjinal(OM) dalı çıkar. Bunlar sol ventrikülün serbest dış yan duvarını besler. Ayrıca Cx'ten bir veya iki tane sol atriyal dal çıkar ve sol atriyumun dış yan ve arka yüzeyini besler. En distalinden çıkan dalları ise genellikle posterolateral dal olarak adlandırılır. İnsanların yaklaşık % 15'inde Cx distali posteriyor interventriküler oluk boyunca arka inen arter(PDA, posterior descending artery) ile devam eder. Ayrıca atriyoventriküler nod arterini verir. Bu dallanma paternine sol dominant dolaşım denir.

Sağ koroner arter(RCA, right coronary artery) sol koroner arterin çıkış yerinin biraz aşağısından sağ ön aort sinüsünden çıkar. Sağ atriyoventriküler sulkus boyunca seyrederek kalbin diyafragmatik yüzeyinde ilerler. İlk dalı genellikle konus dalı olup RCA'nın ilk birkaç milimetresinden çıkar. İkinci dalı sinoatriyal düğüm arteridir. Bu dal insanların % 60'ında RCA'dan, % 40'ında Cx'ten, küçük bir grupta her iki koroner arterden çıkar ve sinüs nod ile sağ atriyumun kanlanmasıyla sorumludur. RCA'nın orta segmentinden bir veya birkaç tane akut marjinal dal çıkar. Bu dallar



sağ ventrikül ön duvarını besler. RCA, atriyoventriküler oluktan kalbin arka yüzüne dönüp PDA dalını verir. RCA, eğer PDA'ya dallanırsa dominant olarak değerlendirilir. RCA, PDA'yı verdikten sonra devam eder ve posteriyor ventriküler dallara ayrılarak sonlanır.

Posteriyor ventriküler dallar sol ventrikülün inferiyor yüzünü besler. Sağ koroner arterin distalinden çıkan atrioventriküler nod arteri atrioventriküler nod ve çevresini besler. PDA arka interventriküler oluktan apekse doğru uzanır. PDA'dan ayrılan dallar interventriküler septumun arka apikal bölümünü ve sol ventrikülün arka alt kısmını besler. İnsanların % 85'inde RCA dominant olup PDA ve en az bir PL dalını verir. Nadiren PDA hem Cx hem RCA'dan beslenebilir ve ko-dominant dolaşım olarak adlandırılır(68).

### **2.3. Koroner Kolateral Dolaşım**

Koroner kolateral dolaşım, normal kalpte bulunan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokard dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokard alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik adaptif bir yanıt olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır(69).

Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1896 yılında İngiliz anatomist R. Lower tarafından ortaya atılmıştır. Daha sonra yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de varolduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsan kalbi, koroner arterler arasında bulunan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu dolaşım ağına sahiptir. Kolateral kanalların öncüsü durumundaki bu yapılar normal koroner dolaşımında çok küçük çaplardadır(<40 nm) ve kan akımının minimal olmasından dolayı anjiyografik olarak görüntülenemezler. Ancak postmortem incelemelerde gösterilebilmişlerdir. Büyük epikardiyal koroner arterlerden veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bağlayıcı anastomoz damarlarda basınç gradiyenti oluşur. Bu basınç gradiyenti sonucunda anastomoz damarlarda kan akımı artar. Bu

damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler(70).

Sonuç olarak kolateral damarlar oklüzif koroner arter hastalığında tehdit altındaki miyokard dokusuna kan desteği yapan alternatif bir kaynak oluşturur. Kolateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. 100 mikrometreden büyük kolateraller hesaba katıldığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz geliştiği gözlemlenmiştir. Daha küçük çaptaki anastomoz kanallarının sayısı çok daha fazladır(71). Kolateral ağın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler arasında hatta aynı türden farklı bireyler arasında da önemli ayrılıklar olduğu görülmüştür. Kolateral oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktör nativ damarın obstrüksiyon derecesi ve obstrüksiyonun gelişim hızıdır(72).

Yapılan gözlemsel bir çalışmada akut miyokard enfarktüsünden 6 saat sonra yaklaşık yarıya yakın hastada anjiyografik olarak kolateral oluşum tespit edilmiştir. 24 saatten daha fazla bir zaman zarfında ise hemen hemen tüm hastalarda kolateraller görülebilir hale gelmiştir(73). Bu sonuçlar kolateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir. Kolateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, aynı derecede koroner arter hastalığının varlığında bireyler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılığa hangi faktörlerin yol açtığı tam olarak ortaya konamamıştır(74).

### **2.3.1. Koroner Kolateral Dolaşımın Gelişim Mekanizmaları**

Başlangıçta bütün koroner kolateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına karşın, bugün için insan kalbinde koroner kolateral damar gelişiminin hem mevcut kan damarlarından kapillerlerin tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması(anjiyogenez), hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel şekilde geliştiğine inanılmaktadır(75). Bununla beraber, koroner kolateral dolaşım oluşum

mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Anjiyogenez ve arteriyogenez farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir.

**a) Anjiyogenez:**

Anjiyogenez önceden var olan kan damarlarından yeni damar oluşumu demektir. Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri, anjiyogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Vasküler endotel hücreler düşük hücre döngüsü hızına sahip olmalarına karşın yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

Anjiyogenez çok basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin evreleri pek çok büyüme faktörünün ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Anjiyogenik uyarıların artışı ve anjiyogenez inhibitörlerinin azalması anjiyogenez başlatmaktadır. Anjiyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenizasyonudur. Hipoksi, lokal endotel hücrelerini birçok büyüme faktörünün kemotaktik ve proliferatif etkilerine karşı uyarır ve bir transkripsiyonel faktör olan "hypoxia inducible factor-1"(HIF-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1 de NOS ve vasküler endotel büyüme faktörü(VEGF) üretimini artırır(76). Üretimi kısmen de NO tarafından regüle edilen VEGF, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1(PECAM-1) ve vasküler endotel 'cadherin' aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır. Anjiyogenik uyarı sonrası lokal olarak salınan büyüme faktörleri ve inflamatuvar mediyatörler vazodilatasyona, artmış vasküler permeabiliteye ve monosit-makrofaj birikimine neden olur. Bu inflamatuvar hücreler, yeni gelişen damar yüzey matriks ve bazal membranını destrukte eden matriks metalloproteinazların(MMP) salınımına neden olur. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması oraya göç eden hücrelere yer açılmasını sağlar. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalabilmek için serbesttir(77). Bunu proteinlerin damar dışına çıkışı takip eder.

Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra burada çoğalır ve katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek birbirleri ile birleşirler. Oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar ve yeni bir lumeni olan kapillerler meydana getirirler.

Sonrasında oluşan bu yeni damarlar, organ ve dokuların ihtiyacına göre anjiyogenik uyarı doğrultusunda tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler.

Anjiyogeneizde önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir. Vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını arttırırken(kapillerler için ise perisitler), hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve MMP'ın depolanmasına olanak sağlayarak yapısal ve fonksiyonel destek sağlarlar(78).

#### **b) Arteriyogeneiz:**

Yeni oluşan damarların veya önceden var olan rudimenter kolaterallerin vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar haline almasına arteriyogeneiz denmektedir(79).

Doğuştan var olan kolateral ağ normalde kapalı ve fonksiyonel değildir(28). Büyük epikardiyal koroner arterin veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde lezyon distalinde basınç düşer, iskemi ve hipoksi oluşur. Bunun sonucunda normal damarsal bölge ile darlık ihtiva eden bölge arasında ve darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç farkı artar. Bu basınç farkı tıkalı artere paralel seyreden, küçük çaplı, yüksek dirençli, rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırır. Artmış kan akım hızına bağlı damarlarda artan duvar stresi, endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmalarına, hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına, endotelial kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açar(80). Monositler günler içerisinde kolateral damarların duvarına infiltre olur ve proteolitik olarak duvarın yeniden şekillenmesini sağlarlar(81, 82). Sonrasında aktive endotel hücreleri ve makrofajlar büyüme faktörlerinin salgılanmasını arttırarak düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine yol açar. Bu işlemde platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) önemli rol oynar(81). Böylece kolateral damarların açılması ile tıkanıklığın distaline kan akımı sağlanmış ve miyokard iskemisi engellenmiş olur. Kolateral ağın gelişmesinde, basınç farkı dışında, distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi ve miyokard kontraktilesinin de etkili olduğu öne sürülmektedir(83).

### 2.3.2. Koroner Kolateral Dolaşımının Olgunlaşma Süreci

**1. Birinci aşama(Başlangıç basamağı):** İlk 24 saatte oluşur ve öncül kolaterallerin pasif genişlemesini içerir. Basınç gradiyenti oluşması sonucu başlayan kan akımı, shear stres(makaslama gerilimi) ve salınan proteolitik enzimler etkisiyle lamina elastika interna parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir(84,85). Shear stres endotelde bir çoğu yeni gen ekspresyonunu yansıtan lökosit adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimini içeren(monosit kemoatraktan protein -1, tümör nekrozis faktör alfa, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör) yaygın değişikliklere neden olur.

**2. İkinci aşama:** 1 gün - 3 hafta arasında oluşur. İnflamasyon ve hücrel proliferasyonla karakterizedir(86,87). Vasküler duvara monosit migrasyonu olur ve monosit kemoatraktan protein-1, GMCSF, TNF- $\alpha$  gibi çeşitli sitokinler ve FGF başta olmak üzere birçok büyüme faktörü salınımı gerçekleşir(88). Vasküler genişlemenin bu fazı endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastları da içeren hücrel proliferasyon fazıdır. Haftalar sonra bu hücreler kendi aralarında sirküler ve longitudinal şekilde dizilirler(89). Bu ilk iki fazda kolateral kanalların luminal çapı yaklaşık 10 kat kadar artış gösterir.

**3. Üçüncü aşama:** 3 hafta- 6 ay arasındaki dönemdir. Hücrel proliferasyonun artması, hücre dışı matriks birikmesine bağlı damar duvar kalınlığının artması ve kısmen çeşitli büyüme faktörlerinin çoğalmasıyla daha ileri hücrel çoğalmanın olduğu aşamadır. Bu olay plazminojenin bir parçası olan anjiyostatin, endostatin ve trombospondin gibi inhibitör faktörlerce dengelenir. Sonuçta transforme olan öncül kolateraller, 3 katmanlı, yaklaşık 1 mm çapında, normal koroner arter büyüklüğünde yapılar haline dönüşür. Matür kolateraller, düz kas hücre yapısı olan, dilatasyon, konstrüksiyonla cevap verebilen kalın duvarlı ve dar lümenli oluşumlardır.

### 2.3.3. Koroner Kolateral Dolaşımının Fonksiyonel Önemi ve Kapasitesi

Kolateral gelişimi üzerine olan ilgi, son yıllarda damar lümen çapından ziyade kan akımı kapasitesi ve fonksiyonel önem üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak koroner kolateral dolaşımın fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar

alınmamıştır. Birçok çalışmada koroner anjiyografi ile kanıtlanmış koroner kolateral dolaşım ile onun suladığı post-stenotik segmentin perfüzyon derecesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iyi gelişmiş koroner kolateral dolaşıma rağmen, post-stenotik segmentin kan akımı düşük bulunmuştur. Bu gözlem fonksiyonel vasküler durumun koroner kolateral dolaşım için önemini göstermektedir. Koroner iskemi esnasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kolateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak kronik dönemde iskemik cevabın artması, neovaskularizasyon süreciyle gelişen iyi gelişmiş subendokardiyal kolaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır(90). Tam gelişmiş kolateraller, düz kas hücre yapısı olan, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Ayrıca bu olgunlaşmış kolateral damarlar vazomotor fonksiyonlara(dilatasyon ve konstrüksiyona cevap verebilen) da sahiptir. Koroner kolateral dolaşımın vazomotor fonksiyonu endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaktif ilaçlardan etkilenir(91).

Kolateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir(92). Distal koroner kolateral akım, normal koroner akımının %28'ini sağladığında, lezyonlu miyokardiyal segmentte iskeminin oluşmadığı gösterilmiştir(93). Kronik koroner oklüzyonlu köpeklerde tam gelişmiş kolateral arterlerin, koroner kolateral dolaşıma bağımlı bölgelerde istirahat ya da orta dereceli egzersizde normal düzeyde perfüzyon sağlayabilmesine karşın, maksimal egzersizde veya maksimal farmakolojik dilatasyonda özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kolaterale bağımlı akımın azaldığı gösterilmiştir(94).

Akut miyokard enfarktüsü sonrası 2. haftada kolateral kan akımı, anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kolateral damarların vazodilatör kapasitesi ancak 5. haftada tam olarak normal seviyelere gelebilmektedir(95). Buna karşılık, koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle koroner kolateral dolaşım hızla kaybolup anjiyografik olarak görüntülenemezken, aylar sonra tekrar tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde koroner kolateral dolaşımın tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir(96).

### 2.3.4. Koroner Kolateral Dolaşımın Klinik Önemi

Akut miyokard enfarktüsü varlığında epikardiyal koroner arterin trombotik oklüzyonu nekroza neden olarak bölgesel duvar hareket kusuruna yol açar. Ancak önceden kolateral damarları olan hastalarda tehdit altındaki bölgelere kan akımı sağlandığından hasarlanmanın şiddetinin daha az olması beklenir. Anjiyoplasti yapılarak kısa aralıklarla koroner oklüzyon oluşturulduğunda, kolateral damar varlığının bölgesel miyokardiyal hipoperfüzyon şiddetini azalttığı perfüzyon sintigrafisi ile yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir. İyi gelişmiş koroner kolaterallerin global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildiren pek çok yayın vardır(97). Koroner kolaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkisini akut miyokard iskemisinin erken dönemlerinde bile gözlemek mümkündür. Aynı zamanda kolateraller tarafından sağlanan perfüzyonun miyokard canlılığının sürdürülmesinde de faydası olmaktadır.

#### **Kolateral damar varlığının bir çok yararı vardır:**

**1. İnfarkt alanı:** Köpek modellerinde elektrikle indüklenen sirkümfleks arter trombozu sonucu oluşan infarkt alanı kontrast ekokardiyografi ile saptanan kolaterali olanlarda olmayanlara göre histokimyasal olarak daha küçük bulunmuştur(% 4 ve % 11). TIMI çalışmasında serum kreatinin kinaz düzeyi ile tanımlanan infarkt alanı kolaterali olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede küçük bulunmuştur ( $p=0,001$ )(98).

**2. Miyokard enfarktüsü sonrası ejeksiyon fraksiyonu:** Küçük infarkt alanı infarkt sonrası daha iyi ejeksiyon fraksiyonu anlamına gelir. Bir dizi çalışmada trombolitik tedavi sonrası damar oklüzyonunun devam ettiği hastalarda, anjiyografik olarak tespit edilmiş önemli derecede kolateral akım varlığının infarkt sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur(99,100). Akut miyokard enfarktüsü ile gelip geç dönemde trombolitik uygulanan hastalarda da infarktan sorumlu arterde kolateral damarların varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir.

**3. Rüptür riskinde azalma:** Kolateral damar varlığı papiller adele, serbest duvar ve interventriküler septum rüptürü riskini azaltır.

**4. Anevrizmatik dilatasyonda azalma:** Akut miyokard enfarktüsün ilk 6 saati içinde trombolitik verilen 47 hastalık bir seride sol ventrikül anevrizması gelişme insidansı başarılı perfüzyonu olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. En düşük değerse infarkt ilişkili artere belirgin kolaterali olan hastalarda görülmüştür(101).

**5. Kolateral Dolaşımın Prognostik Önemi:** İnfarkt ile ilişkili artere kolateral olmaması akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda mortalite için bağımsız bir prediktör olabilir. ST elevasyonlu MI sonrası primer PKG yapılan 1059 hastadan oluşan bir seride artmış kolateral akımın ilk başvuru anında daha düşük Killip sınıfı, daha az intraaortik balon pompası ihtiyacı ve girişim sonrası daha iyi miyokardiyal blush derecesi ve daha küçük enzimatik infarkt alanı ile ilgili olduğu görülmüştür(102). ST elevasyonlu MI için primer PKG yapılan 180 hastadan oluşan başka bir seride anjiyografik olarak saptanan kolaterali olan hastalarda hastane içi mortaliteninin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu farklılık primer olarak kolaterali olanlarda kardiyojenik şokun daha az görülmesinden kaynaklanmıştır(103).

### **2.3.5. Kolateral Dolaşımın Tedavi Açısından Önemi**

Son zamanlarda kolateral üzerinden myokardın neovaskülarizasyonunu güçlendirecek doğrudan tedaviler üzerine giderek yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda fibroblast büyüme faktörünün(FGF) tek damar koroner arter oklüzyonu olan köpeklerde ve alt ekstremitte iskemisi olan tavşanlarda anjiyogenezi artırdığı görülmüştür(104). İnsanlarda ilk başarılı kolateral gelişiminin induksiyonu ciddi periferik arter hastalığı olan ve VEGF kodlayan DNA verilen hastalarda görülmüştür(105). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada bypass cerrahisine giden hastalarda, asidik FGF LAD'ı çevreleyen miyokardiyal dokulara ve onun internal mammarian arterle anastomozunun distaline enjekte edilerek neoanjiyogenez uyarılmıştır. 20 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, bypass cerrahisinden 3 ay sonra gerçekleştirilen internal mammarian arter bypass anjiyografisinde LAD proksimalinde yeni gelişen kapillerle ilişkili kontrastlanma gösterilmiştir(106). Eldeki verilere rağmen büyüme faktörü ve gen transfer teknikleri ile terapötik anjiyogenez için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.



### **2.3.6. Koroner Kolateral Dolaşımın Miyokard İskemisi ve Klinik Seyir Üzerine Etkisi**

İyi gelişmiş koroner kolateral dolaşım varlığında iskeminin eşiği ve süresi gibi çeşitli iskemik göstergelerin düzeldiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır(107, 108). Total koroner oklüzyon öncesi kısa süreli koroner yetersizlikler kolaterallerin büyümesine sebep olur ve miyokard hasarını azaltacak genişliğe ulaşmalarını sağlar. Koroner arter darlığının yavaş progresyon göstermesinden dolayı, muhtemelen iskemik "preconditioning" mekanizması ile koroner kolateral dolaşım gelişmekte, bu da miyokard enfarktüsünün gelişmesini önlemekte veya yayılımını sınırlamaktadır(109).

Cohen ve Rentrop kolaterallerin antiiskemik etkinliğini test etmek üzere, Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti(PTKA) ile kontrollü koroner oklüzyon yaptıkları prospektif bir çalışmada koroner kolateral dolaşım varlığında, balonun şişirilmesi esnasında kolaterallerin açıldığını ve kolaterallere doğru olan kan akımının arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada elektrokardiyografik ST segment yükselmesi, duvar hareket anormalliği ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak kolaterallerin miyokardı iskemiye karşı koruduğu gösterilmiştir(110). Spain ve ark. ise kolateralleri iyi gelişmiş hastaların çeşitli semptomlarla doktora başvurduklarını ve tedavi altına alındıklarını, daha önce KAH tanısı almamış ve doktora ani kardiyak ölümle başvurmuş hastaların ise çoğunlukla koroner kolateral dolaşımın gelişmemiş olduğunu tespit etmişlerdir(111).

Rudimenter kolateral dolaşım normal insan kalbinde akut koroner oklüzyon esnasında miyokard hasarını önlemek için yeterli değildir. Ancak iyi gelişmiş koroner kolateral dolaşımı olan hastalarda enfarktüs öncesi angina insidansı daha fazla, kalp yetersizliği daha az ve kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölüm oranları daha az bulunmuştur(112).

### **2.3.7. Koroner Kolateral Dolaşımın Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi**

Koroner arterlerinden herhangi birinde total oklüzyonu olan hastalarda bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu, yeterli koroner kolateral dolaşımı olan hastalarda yetersiz koroner kolateral dolaşımı olan hastalara göre daha iyidir. Yapılan bir çalışmada yeterli koroner kolateral dolaşımı olan grupta iskemik alandaki duvar hareket

bozukluğu daha sınırlı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı belirgin olarak daha düşük, kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek olarak bulunmuştur(113). Ayrıca koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş hastaların, akut iskemiye daha iyi hemodinamik cevap verdikleri de tespit edilmiştir(114).

Koroner kolateral dolaşım hastaları miyokard enfarktüsünden korumadığı, buna karşın infarkt boyutunu ve enfarktüsün komplikasyonlarını azaltabileceği yönünde yaygın bir görüş birliği vardır. İyi gelişmiş koroner kolateral dolaşım akut miyokard enfarktüsü esnasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibrozis oranının azalmasını, miyokard canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir(115, 116).

Bütün bu olumlu etki göstergelerine rağmen kolaterallerin sol ventrikül fonksiyonunda etki yapmadığını öne süren görüşler de mevcuttur. Helfant ve ark. kolateral akımın yoğunluğu ile sol ventrikül fonksiyonları arasında korelasyon olmadığını gösterirken, Blanke ve ark. kolateral akım yoğunluğunun ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğünü tespit etmişlerdir(117,118).

### **2.3.8. Koroner Kolateral Dolaşımın Antiaritmik Etkinliği**

İyi gelişmiş koroner kolateral dolaşım aritmi riskini de azaltmaktadır. Garza ve ark. yaptıkları çalışmalarında koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş köpeklerde koroner oklüzyonu takiben ölçülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(119).

### **2.3.9. Koroner Kolateral Dolaşımın Mortalite Üzerine Etkisi**

İyi koroner kolateral dolaşımı olan hastaların prognozu olmayanlara göre daha iyidir. Webster ve ark. Koroner arter hastalığı olan ve iyi gelişmiş koroner kolateral dolaşımı tespit edilen hasta grubunda mortalite oranını daha düşük olarak bulmuşlardır. Antonucci ve ark. ise semptom başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde primer anjiyoplasti veya stent uygulaması yapılan akut miyokard enfarktüslü hastalarda işlem öncesi koroner kolateral dolaşım varlığını anjiyografik olarak değerlendirmişler ve 6 aylık takipte koroner kolateral dolaşımı olmayan

hastalar ile karşılaştırıldığında koroner kolateral dolaşımı olanlarda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir(120,121).

### **2.3.10. Koroner Kolateral Dolaşımın Tespiti ve Değerlendirilmesi**

Kolateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş olan bu kolateral damar yapısını ölçmek ve kantifiye edebilmek oldukça güçtür. PTKA'nın ortaya çıkması ve hemodinamik çalışmalar ile kolaterallerin gelişimi hakkında ilerlemeler kaydedilmiştir.

Kolateral damarlar genellikle majör koroner arterin çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelirler(122). Yapılan bazı çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Akut miyokard enfarktüsden 6 saat sonra yaklaşık yarıya yakın hastada anjiyografik olarak kolateral oluşumu tespit edilmiştir. 24 saatten daha fazla bir zaman zarfında ise hemen hemen tüm hastalarda kolateraller görülebilir hale gelmiştir(123). Bu sonuçlar kolateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir.

#### **2.3.10.1. Koroner Anjiyografi**

Koroner kolateral dolaşımın tespitinde kullanılan standart yöntem koroner anjiyografidir. KAG kolateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, birtakım kısıtlılıklara sahiptir ve kalitatif bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Kolateral damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler(123). Ancak insanlarda kolaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgedeki kolateraller anjiyografik olarak görüntülenemezler(124). Dolayısı ile kolateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda aslında anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kolateraller olabilir. Koroner kolateral dolaşımı anjiyografik olarak tespit etmek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Rentrop sınıflaması kolateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, koroner

kolateral dolaşımı değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kolateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir(125).

Rentrop ve Cohen stenotik lezyonlu vakalarda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut oklüzyon meydana getirip bilateral koroner anjiyografi ile koroner kolateral dolaşımı sınıflamışlardır(126, 127). Rentrop kolateral sınıflamasına göre; Rentrop 0, kolateral akım yokluğunu, Rentrop 1 zayıf kolateral akım varlığını, Rentrop 2,3 ise iyi kolateral akım varlığını gösterir.

- Grade 0 : Görüntülenebilir kolateral kanal yok.
- Grade 1: Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmentte oluşan bir boyanma yok.
- Grade 2: Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.
- Grade 3: Epikardiyal arter kolateral ile tam olarak dolar. Kontrast materyal kolateral damarlara geçer ve kolateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

Kullanılan diğer bir yarı-kantitatif yöntem ise “washout kolateralometri” yöntemidir. Bu yöntemde balon şişirilmeden hemen önce anjiyografik kontrast madde kolateral alan arterde balon distaline enjekte edilir. Sonrasında ise bu enjekte edilen kontrast maddenin kaç kalp atımı süresince yıkandığı(ortamdan uzaklaştırıldığı) hesaplanır. Çünkü şişirilen balon distaline enjekte edilen bu kontrast madde ancak iyi gelişmiş koroner kolateral dolaşım ağı olanlarda ortamdan hızlıca temizlenebilmektedir. Bu yıkanma zamanı  $\leq 11$  atım ise miyokardiyal iskemiye önlemek için yeterli bir koroner kolateral dolaşım ağının varlığını gösterir(128).

### **2.3.10.2. Koroner İçi Doppler Basınç Ölçümleri**

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Rentrop sınıflaması ile birlikte iyi korelasyon gösteren, fakat daha kantitatif veriler içeren ve miyokard perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Koroner kolateral dolaşım hakkında

daha kantitatif bilgiler elde etmek için intrakoronar akım(CFR) veya basınç(FFR) ölçümleri kullanılabilmekte ve koroner kolateral dolaşımın hemodinamik değişkenlerinin tespiti yapılabilmektedir(129,130). Basınç veya Doppler tabanlı intrakoronar kolateral ölçümleri klinik olarak koroner kolateral akımlarının değerlendirilmesinde referans yöntemidir.

Bunlardan en önemlisi balon oklüzyonu veya total oklüzyon sırasında aortik akım ile distal koroner akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kolateral kan akımı indeksidir(131). Koroner içi basınç veya kan akım hızlarının ölçüm mantığı, tıkalı bir arterin distalinden elde edilen perfüzyon basınçlarının veya hız sinyallerinin kolateral damarlardan elde edilebileceği prensibine dayanmaktadır. Kolateral akım indeksi(CFIp) eş zamanlı ölçülen ortalama aortik basıncı(Pao), ortalama distal koroner tıkaçıcı basıncı(Poccl), santral venöz basıncının(CVP) elde edilmesi ve  $CFIp = (Poccl - CVP) / (Pao - CVP)$  formülü ile hesaplanır. Sonuç 0,24'den fazla olduğunda yeterli kolateral akım varlığından söz edilir(132, 133).

### **2.3.10.3. Diğer Yöntemler**

Koroner kolateral dolaşım gelişimini değerlendirmek için bir çok girişimsel olmayan tanı yöntemi de kullanılmıştır. Pozitron Emisyon Tomografi(PET) ile bölgesel miyokard kan akımının, akım rezervinin ve kolateral kan akım potansiyelinin kantitatif olarak ölçülebildiği rapor edilmiştir(134). Başka bir çalışmada, miyokardiyal canlılığı göstermede, kolateral kan akımını ve koroner yeniden kanlanmayı(reflow) birlikte değerlendirmede miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu vurgulanmıştır(135). Koroner kolateral dolaşımı tespit etmede Manyetik Rezonans İnceleme(MRI) ve çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi(BT) de kullanılabilir. Ayrıca akut dönem EKG'deki Q dalgasının yokluğu kolateral dolaşımı tahmin etmede girişimsel olmayan bir parametre olarak kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, akut anterior miyokard enfarktüsü sonrası Q dalgası gerilemesi olan hastalarda, yüksek oranda kendiliğinden rekanalizasyon veya iyi gelişmiş kolateral dolaşım bulunduğu gösterilmiştir(136).

### **2.3.11. Koroner Kolateral Dolaşım Gelişimini Etkileyen Faktörler**

Miyokard iskemisinin koroner kolateral gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Bununla beraber, yeterli bir koroner kolateral dolaşım ağı geliştirme konusunda iskemik kalp hastalığı olan kişiler arasında neden farklılıklar olduğu konusu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyu araştırmak üzere çeşitli klinik durumların, birçok biyokimyasal belirteç, fizyolojik durum ve sitokinlerin koroner kolateral dolaşım gelişimi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

#### **2.3.11.1. Obstrüksiyonun Ciddiyeti ve Gelişme Hızı**

Darlığın ciddiyeti koroner kolateral dolaşım gelişiminde kritik bir role sahiptir. Kolateral gelişimi için darlık derecesinin en az %80, kolaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gereklidir(137). Darlık ne kadar ciddi ise kolaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir(138). Ayrıca koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kolateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir(139). Aterosklerotik plağın uzun bir zaman zarfı içinde progresyon gösterdiği durumlarda kolateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan KAH'lı bireylerde otopsi esnasında daha fazla oranda koroner kolateral dolaşım ağının olduğu gösterilmiştir(140).

#### **2.3.11.2. Angina Pektoris**

Angina pektoris varlığı ve süresinin kolateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Fulton ve ark. yaptığı otopsi incelemelerinde exitus öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki tespit etmiş ve daha uzun süre anginal yakınmaları olan hastalarda daha geniş çaplı kolateral damar gelişiminin olduğunu göstermişlerdir. Bu görüş sonraki yıllarda pek çok anjiyografik çalışma ile de doğrulanmıştır(141).

#### **2.3.11.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri**

Kardiyovasküler risk faktörlerinin koroner kolateral dolaşım gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan ileri yaş, hiperkolesterolemi, genetik yatkınlık, diyabet,

hipertansiyon ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü varlığında anjiyogenik faktörlerinin salınımının azalmış ve koroner kolateral dolaşım gelişiminin olumsuz olarak etkilendiği bulunmuştur(142). Koroner kolateral dolaşım yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu da gösterilmiştir(143,144).

#### **2.3.11.4. Egzersiz**

Egzersiz esnasında kardiyak output ve bu arteriyel dallardaki koroner kan akımı artmaktadır. Egzersizin normal şartlarda öncül kolateral kanalların gelişimi üzerine etkisi yoktur. Egzersiz darlık öncesi damar segmentinde kan akımı hızını arttırarak, darlık öncesi ve sonrası segmentler arasında basınç farkı oluşmaktadır. Böylelikle, kan akımı koroner kolateral öncülleri olan anastomotik kanallara doğru yönelmektedir. Senti ve ark. boş zamanlarda yapılan uzun dönem egzersizin koroner kolateral dolaşım ağı gelişimine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir(145). Fiziksel egzersizlerin koroner kolateral dolaşım gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği görüşüne karşın bazı çalışmalarda koroner stenozu olan hastalarda egzersizin kolateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir(146).

#### **2.3.11.5. İlaçlar**

Nitratlar ve  $\alpha$ -adrenerjik agonistler koroner kolateralleri dilate ederken, kalsiyum kanal blokerleri ve  $\alpha$ -agonistlerinin kolateraller üzerine belirgin bir etkisi yoktur(147,148). Beta-blokerler ise koroner kolateral dolaşım direncini arttırarak ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kolateral kan akımını azaltmaktadırlar(149). Deneysel çalışmalarda statin ve angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin damar gelişimini arttırdığını göstermesine karşın insan çalışmalarının sayısı yetersizdir(150). Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskeminin eşik değerini yükselttiği ve miyokard enfarktüsünden sonra kolateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir. VEGF ve beta fibroblast büyüme faktörü( $\beta$ -FGF)'nün her ikisi de heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyesi olup etkileri heparin ilavesiyle arttırılabilmekte ve koroner kolateral dolaşım gelişimi olumlu etkilenmektedir(151).

## 2.4. Hücre Adezyon Molekülleri

Çok hücreli canlılarda organizmanın normal gelişiminin temini, doku yapısının ve bütünlüğünün idamesi, organizmanın infeksiyöz ve immünolojik uyarılara uygun cevaplar verebilmesi için hücrelerin birbirleriyle ve hücre dışı matrix ile uygun etkileşmelere girmesi gerekmektedir. Bu etkileşmeler özellikle kendinden olmayanı ayırt etme, migrasyon, diferansiasyon ve hedef hücrelerin öldürülmesi gibi hücrel faaliyetler açısından çok önemlidir. Çok hücreli canlılarda bu tür etkileşmelere hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülü olarak isimlendirilen moleküller aracılık eder. Hücre adezyon moleküllerinin varlığı ilk kez 1907 yılında Wilson tarafından ileri sürülmüştür. Wilson 2 farklı deniz süngerini mekanik olarak hücrelerine ayırmış takiben bu hücre süspansiyonlarını birbirleriyle karıştırmıştır. Bir süre sonra her bir süngere ait hücrelerin kendi organizmalarını oluşturacak şekilde bir araya geldiğini tesbit etmiş ve bundan adezyon moleküllerinin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Adezyon moleküllerinin tarihçesi bu kadar eskiye gitmesine rağmen adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerin çoğu son yıllarda elde edilmiştir(152).

Adezyon moleküllerinin keşfi inflamasyonun dolayısıyla inflamatuvar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. İnflamasyon patogenezi ile ilgili eski modele göre patojen mikroorganizmaların varlığında spesifik kemoatraktan maddeler oluşmakta, bu maddeler lökositleri duyarlaştırarak extravasküler alana yani inflamasyon bölgesine doğru toplanmasına neden olmakta ve inflamasyon oluşmaktadır. Bu modelde vasküler endotelin, lökositlerin damar dışına çıkmasına izin vermek gibi pasif bir görevi vardır. Bu model IL-1 gibi sitokinlerin kemoatraktan maddeler olmadan nasıl şiddetli inflamasyon oluşturduğunu açıklamakta yetersiz kalmıştır. 1985'te Bevilacqua ve arkadaşları endotoksin ve sitokinleri tanımlamışlar. İnflamasyonda kilit rolü endotel hücrelerinin oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu yeni modele göre sitokinler ve bakteriyel ürünler endoteli uyarmakta, takiben lökositler endotele yapışmaktadır. Bunu da lökositlerin kemoatraktan etkisi ile damar dışına çıkmaları izlemektedir. Bu yeni modelde özellikle inflamasyonun lokalizasyonunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yeni modellerin geliştirilmesi gerekmektedir(153).



### **Kaderinler:**

Kaderinler embriyonik dokuların oluşması ve şekillenmesi için gerekli intersellüler adeziv olaylarda rol oynarlar. Ayrıca adult dokularda hücreler arası aralıkların idamesiyle ilgili görevleri vardır. Kaderinler arasında en iyi bilinenler Epitelyal kaderin(E-kaderin), Nöral kaderin(N-kaderin) ve plasental kaderin(P-kaderin)dir(154).

### **İmmünoglobulin Ailesi:**

Bu grupta birçok molekül bulunur. T Hücre reseptörü(TCR), insan lökosit antijenleri(HLA) sınıf I ve II reseptörleri, intersellüler adezyon molekülü-I(ICAM-I,CD54), vasküler hücre adezyon molekülü-I(VCAM-I) gibi moleküller bu grubun dikkat çekici üyeleridir. Bu grubun başlıca görevi hücrelerin birbirlerini tanımasını, etkileşmesini temin etmek ve antijen bağlanmasıdır. Böylece bu grup üyeleri vasıtasıyla morfogenez, nöronal gelişim, antijene bağlı veya antijenden bağımsız immün reaksiyonlar, büyüme, gelişme diferansiyasyon gibi çok önemli biyolojik olaylar yürütülür. İmmünoglobulin ailesi bu fonksiyonları tek başlarına yürütmezler. Bu tür fonksiyonları yerine getirmek için diğer gruplardaki adezyon molekülleri ile etkileşirler. Örneğin ICAM-I(CD54) integrin grubundan lökosit adezyon molekülleri(LEU-CAM, CD18/CD18)'nin LFA-I, Mac-I gibi bazı subgrupları için ligand rolü oynar. Benzer şekilde VCAM-1 yine integrin grubundan geç dönem aktivasyon antijenleri(VLA)'nin mononükleer hücreler, lenfositler ve eozinofillerde bulunan subgrubu VLA-4 ile etkileşir. immünoglobulin ailesinin CD4, ICAM-1(CD54) gibi bazı üyeleri viral reseptörler olarak da işlev görürler(155,156).

Bu grubun üyeleri içinde şu an için en iyi tanımlanan moleküllerden birinin de ICAM-1 olduğu söylenebilir. ICAM-1 inflamasyon alanındaki pek çok hücre tarafından eksprese edilen immün ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan bir adezyon molekülüdür(157,158). ICAM-1'in inflamatuvar olayların patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülerek ICAM-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikörlerin bu tür hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu düşünceden hareketle Kavanaugh ve arkadaşları 13 refrakter Romatoid artritli hastada Anti ICAM-1 tedavisi uygulamışlar ve olumlu sonuç almışlardır(159). Ayrıca ICAM-

1(CD 54) molekülünden proteolitik ayrılma ile oluştuğu düşünülen solubl ICAM-1 molekülünün inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini yansıtabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalarda Romatoid artrit, astım, Graves hastalığı, Hodgkin hastalığı ve Behçet hastalığında hastalık aktivitesine paralel kan düzeyleri yüksek bulunmuştur(160).

### **İntegrinler:**

İntegrinler heterodimerik hücre yüzey proteinleri olup  $\alpha$  ve  $\beta$  polipeptid zincirlerinden oluşmaktadır. Başlıca integrinler İntegrinler p subunitlerine göre p1(VLA), p2(LEU-CAM, CDI 1/CD18), P3(Sitoadesinler) ve diğerleri şeklinde sınıflandırılmaktadır. İntegrinler embriyogenezis, morfogenezis, matür organizmanın morfolojik homeostazisi gibi biyolojik olaylar yanısıra hücreler arası ilişkilerde, konak savunmasında, immünitede ve yara iyileşmesinde de rol oynarlar. İnflamasyon patogeneğinde, lökositlerin inflamasyonlu bölgeye toplanmasında katkıları vardır. İntegrinlerin nisbeten iyi tanınan bazı elemanlarının immünoglobulin ailesi ile yakın ilişkileri vardır. Örneğin yoğun olarak lenfosit, monosit ve eozinofillerde bulunan p1(VLA) integrinlerin endotelial ligandı immünoglobulin ailesinden VCAM-1'dir. Böylece bu hücrelerin endotelial hücreler ve hücrel matriks ile etkileşimi söz konusu olur. Benzer şekilde p2 integrinler(LEU-CAM, CD11/CD18) bir ligand olan immünoglobulin ailesinden ICAM-1 için reseptör rol oynar. İntegrinler subgrupları vasıtasıyla fibronektin, vitronektin, kollagen, elastin ve kıkırdak proteoglikanlar gibi moleküllerle etkileşerek bu moleküllerle lökositlerin adezyonunu da sağlarlar.

### **Selektinler:**

Selektinler glikoprotein yapısında tek parça adezyon molekülleridir. L-selektin lökosit, monosit ve diğer myeloid hücrelerde bulunur. L-selektin inflamasyonun ilk basamağı olan toplanma safhasında nötrofillerin vasküler duvara hareketinde rol oynar. P-selektin plateletlerde ve endotel hücrelerinde bulunur. Platelet aktive edici faktör(PAF) ile işbirliği halinde lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Oluşan bu adezyon kısa süreli ve zayıf olup ICAM-1 - P2 integrin etkileşmesi sonucu kuvvetli bir hal alır. Yani P-selektinin adezyonu başlatıcı bir görevi vardır. E-selektin sadece

endotelial hücrelerde bulunan bir molekül olup buna bağlı oluşan adezyonunda ICAM-I-P2 integrin etkileşmesi ile kuvvetlendirilmesi gerekmektedir.

### **Proteoglikanlar:**

Proteoglikanlar büyük bir protein ailesi grubu oluştururlar. Bu grup üyelerinin ortak özellikleri bir veya daha fazla sayıda glikozaminoglikan yan zincirine sahip olmalarıdır. Proteoglikanlar bu yan zincirleri aracılığıyla buldukları hücrenin matriks proteinleri ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere pek çok substrat ile etkileşmesine aracılık ederler. Günümüzde bu grup üyelerinden iki tanesi hücre adezyon molekülü olarak kabul edilir. Bunlar CD44 ve Sindekan'dır.

Sindekan özellikle olgun epitel hücrelerinde, kısmende B lenfositlerinde bulunan bir hücre adezyon molekülüdür. Yapısında bulunan heparan sülfat kısmı ile tip I, III, V kollagene, fibronektine ve trombospandine bağlanarak epitel plağının altta bulunan matrikse bağlanmasını ve stabilizasyonunu temin eder.

### **2.4.1. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar**

Lökositlerin vasküler lümeninden ekstravasküler boşluğa çıkışında olayların oluş sırası 1)marginasyon ve yuvarlanma. 2) Adezyon ve endotelial hücreler arasında transmigrasyon. 3)interstisyel doku içinde kemotaktik bir uyarıyı izleyerek migrasyon(Şekil 1).

#### **1) Marginasyon ve yuvarlanma:**

Normal kan akımında, eritrositler ve lökositler hücreden fakir plazma tabakasını endotelle temas halinde bırakarak genellikle merkezden ilerlerler. Erken enflamasyonda, yukarıda anlatıldığı gibi, vasküler permeabilite artarken, sıvı vasküler lümeninden çıkar ve kan akımı yavaşlar. Bunun sonucunda, lökositler santral bölgeden ayrılır, damarın periferine göç eder. Daha sonra, lökositler endotelial yüzeyde, yol boyunca geçici olarak yapışarak yuvarlanırlar. Bu prosese yuvarlanma(Rolling) denir. Yuvarlanma lökosit adezyonu ve transmigrasyonda olduğu gibi endotel yüzeyleri ve lökositler üzerindeki anahtar ve kilit benzeri adezyon moleküllerinin bağlanması ile meydana gelir(Şekil 1).

Yuvarlanmadaki nisbeten geçici ve gevşek adezyonlar, selektin ailesine bağlı moleküllerce sağlanır. Bu reseptörler endotel ve lökositler üzerine dışa vururlar. Selektinler, seçilmiş bazı şekerleri bağlayan ekstrasellüler moleküllerdir(bu yüzden isminde lektin içerirler). Bunlar; endotele sınırlı olan E-selektin(ELAM-1), endotel ve trombositlerde bulunan P-selektin(GMP140), çoğu lökosit yüzeyinde bulunan L-selektin'dir. P ve E selektin belirli lökosit yüzey glikoproteinlerinin, siyalize glikosakkarit epitoplarına bağlanırken, L-selektin endotel hücre yüzeyinde müsin benzeri glikoproteinlerin üzerindeki artık karbonhidratlara bağlanır(örneğin, GlyCAM-1 ve CD34). Endoteliyal selektinler normal hücrelerde tipik olarak çok düşük oranlarda bulunurlar veya hiç bulunmazlar. Yalnızca spesifik mediatörlerin uyarısından oluşumları düzenlenir(Şekil 1). Bu durum zedelenmenin olduğu alanda sınırlı olarak bağlanma spesifitelerini oluşturur. Örneğin; P-selektin endotel hücrelerinin intrasellüler Weibel-Palade cisimciklerinde bazal seviyede bulunurken, histamin, trombin, platelet aktive edici faktör(PAF) gibi aktive edici faktörlerle karşılaştığında birkaç dakika içinde hücre yüzeyine dağılır ve lökositlerin bağlanmasına yardımcı olurlar. Benzer şekilde, normal endotelde bulunmayan E-selektin, IL-1 ve TNF gibi iltihabi mediatörlerin uyarımından sonra oluşur.

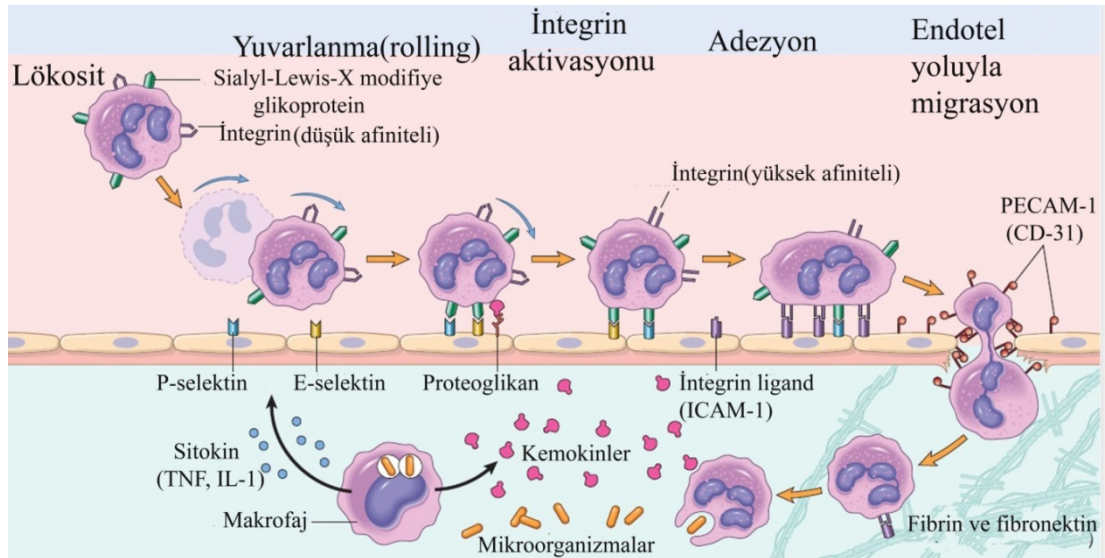
## **2) Adezyon ve transmigrasyon:**

Lökositler hücreler arasından geçerek bazal membranı aşip ekstrasellüler alana geçmeden önce(diapedez), endotelyal yüzeye sıkıca bağlanırlar(adezyon). Adezyon büyük oranda, lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan immünoglobulin üst ailesinden endoteliyal adezyon moleküllerince düzenlenir(Şekil 1). Bu endoteliyal adezyon molekülleri arasında bulunan ICAM-1(intersellüler adezyon molekülü-1) ve VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü 1) çeşitli sitokinlerle uyarılma sonucunda artmış yüzey dışa vurumu gösterir. İntegrinler membran boyunca bulunan ve ekstrasellüler matriks içinde(ECM) reseptör görevi gören heterodimerik glikoproteinlerdir. ICAM-1 için ana integrin reseptörleri LFA-1(CD11a/CD18) ve Mac 1(CD11b/CD18) iken VCAM-1, VLA-4'e bağlanır. Bu integrinler normalde lökosit plazma membranlarında mevcut olmalarına karşın, lökositler kemotaktik ajanlar veya diğer uyarınlarla(sıklıkla hasar bölgesindeki endotel veya diğer hücreler tarafından oluşturulan) uyarılıncaya kadar

uygun ligandlarına bağlanmazlar. Ancak bu şekilde integrinler endotelial adezyon moleküllerine yüksek bağlanma çekimini oluşturacak yapısal değişikliğe uğrar.

Endotel yüzeyine sıkı bağlanmayı takiben(esas olarak LFA-1/Mac-1'in ICAM-1'e bağlanması) lökositler hücreler arasındaki bağlantılar arasından geçebilirler. Yukarıda da bahsedildiği gibi, bu lökosit diyapedezi(tıpkı artmış vasküler geçirgenlik gibi) özellikle sistemik damarların venüllerinde ve akciğer damarların kapillerlerinde oluşur. Bir hücreye bağlayıcı adezyon molekülü olan PECAM-1(trombosit endotelial hücre adezyon molekülü keza KCD31'de denir.)'in bu olayda olası rolü vardır. Endotelial bağlantılar boyunca ilerleyen lökositler daha sonra salgıladıkları kollajenazlar aracılığıyla bazal membranı fokal olarak delerek geçerler.

Göç eden lökositlerin cinsi, olayı başlatan uyarı ve inflamasyonun başlamasından sonra geçen süre ile ilgilidir. Akut inflamasyonun birçok tipinde, ilk 6-24 saatte nötrofiller baskın olarak bulunurken, takip eden 24-48 saatte bu tablo monositler lehine değişir. Bu tablo, en iyi şekilde, farklı adezyon moleküllerinin ve kemotaktik faktörlerin sırasıyla salınımına bağlı olarak açıklanabilir. Buna ek olarak, nötrofiller daha kısa ömürlü olup kan dolaşımında çıktıktan sonra, 24-48 saat içinde apoptoza uğrarken, monositlerin doku makrofajları halinde daha uzun süre yaşayabilmesi de bir etken olabilir(161).



(Bu şekil Robbins patoloji kitabı 9. Baskıdan Türkçeleştirilmiştir.)

Şekil 1. Lökositlerdeki hücresel olaylar

**CD4:**

55-59 kD büyüklüğünde bir monomerdır. Ekstraselüler domaini 4 Ig benzeri molekülden oluşur. Periferik  $\alpha\beta$  T hücrelerinin %65'i CD4 taşır. Lenfositlerinin antijen sunan hücrelerde bulunan MHC sınıf II molekülüne bağlanmasında ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar.

**CD3:**

Lenfositlerde TCR reseptörleri ile birlikte ko-reseptör olarak yer alır. TCR'nin yapısal bütünlüğünü koruma ve sinyallerin hücre içine iletiminden sorumludur. Hücre dışında yer alan zincir kısımları immunoglobulin yapısına benzemektedir. Hücre içi yapıları 'immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)' içerir ve TCR'nin esas sinyal iletim kapasitesini oluşturur. ITAM'ın zeta associated protein ile fosforilasyonu sonucunda T lenfosit kaskadının işlemlerini sağlamış olur(162).

**CD8:**

Periferik kan lenfositlerinin %15-40'ını oluşturan sitotoksik T lenfositlerinde, timositlerin %80'inde ve doğal öldürücü hücrelerin alt gruplarında bulunmaktadır. CD8 molekülü MHC I molekülüne bağlanmada ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar.

**CD19:**

95 kD ağırlığında Tip I transmembran glikoproteindir. B lenfosit farklılaşma ve olgunlaşmasının tüm evrelerinde bulunur. B hücrelerinin B lenfositleri ile birlikte foliküler dentritik hücrelerde de bulunur. CD19 B hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde de rol oynar. CD21, CD81 ve MHC sınıf II ile birlikte sinyal ileti kompleksi oluşturmaktadır. CD19 plazma hücrelerinde bulunmaz(163).

**CD56:**

NK hücreler, bazı tümör hücrelerini ve virüsle infekte hücreleri MHC'ye bağımlı olmaksızın önceden duyarlanmadan öldürme yeteneğine sahip bir grup lenfositlerdir. İnsan periferik kan lenfositlerinin % 10-15'ni oluştururlar. Genelde morfolojik olarak büyük, sitoplazmalarında azurofolik granülleri olan hücrelerdir ve

büyük granüllü lenfositler olarak da tanımlanırlar. Nadiren küçük agranüler yapıda olan NK hücreleri de tariflenmiştir.

NK lenfositler in-vitro koşullarda normal insan progenitör hücrelerinin gelişimini etkiler. Bu hücrelerin saldıkları stimülatör ya da inhibitör aktiviteye sahip çözümler(faktörler)(GM-CSF, TNF gibi) sayesinde diğer lenfositlerin farklılaşma ve aktivasyonunda da görev aldıkları üzerinde durulmaktadır. NK hücreler, fenotip olarak T ve B lenfositlerinden farklıdır ve 3. grup lenfoid hücreler olarak tanımlanmaktadır. T ve B lenfositlerinden ayıran en önemli farklılık, T ve B hücrelerinde antijenler için reseptör görevi üstlenmiş olan sırası ile CD3/TCR kompleksi ve yüzey İmmüoglobulini(sIg)'nin NK hücrelerinin yüzeyinde bulunmayışıdır(164).

Yüzey antijenleri açısından oldukça heterojen bir grup oluşturmakla birlikte taşıdıkları CD16(düşük afiniteli IgG reseptörü, Fc $\gamma$ RIII) ve CD56(Nöral hücre adezyon molekülü N-CAM homoloğu) molekülleri büyük ölçüde NK'lara özgüdür ve bu hücrelerin fenotipik olarak belirlenmesinde kullanılırlar. CD16, NK'ların % 80-90'ında; CD56 ise >% 95'inde hücre yüzeyinde eksprese olur. Yani CD56+ olan periferik kan lenfositlerinin çoğu CD56 molekülünü de yüzeylerinde taşırlar. Ancak CD16; NK hücreleri dışında, nötrofiller(>% 95) ve monositlerin(% 10-15) de membranında bulunan bir moleküldür. Bu nedenle NK hücrelerin fenotipik olarak belirlenmesinde günümüzde en fazla kabul gören molekül CD56 olup; bu yüzey antijeni NK aktivitesine sahip tüm lenfositleri tanımlamakta kullanılmaktadır. Bu molekülün NK hücre spontan(doğal) sitotoksitesinde, NK-hedef hücre ilişkisinde rol oynadığı ve NK'ların CD56+ tümör hücre serilerine homotipik adezyonunu yönlendirdiği bilinmektedir(165,166). Bu hücreler işlevleri açısından ele alındığında immün belleklerin olmayışı ile T lenfositlerden; fagositoz yeteneklerinin bulunmayışı ile de monosit ve parçalı çekirdekli lökositler(PNL)den farklıdırlar(167).

### **CD11a:**

CD11a( $\alpha$ L integrin; LFA-1 in  $\alpha$  zinciri) integrin ailesinin bir üyesidir. Diğer lökosit integrinleri gibi(CD11b, CD11c, CD11d ), CD11a  $\beta$ 2 integrin subünit CD18 ile non-kovalent olarak bağlıdır. CD11a 170 kDa ağırlığında bir transmembran

glikoprotein olup monositler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, B ve T lenfositleri içerecek şekilde başlıca lökositler tarafından eksprese edilmektedir. Aktive plateletler CD11a ve CD18 eksprese etmektedirler. LFA-1(CD11a/CD18) lenfoid hücreler arasında homotipik adezyona ve lökositlerin vasküler endotele heterotipik adezyonuna yardımcı olmaktadır. Ayrıca sitotoksik hücrelerin hedeflerine adezyonu, miks lenfosit reaksiyonları ve T- hücre antikor cevabının uyarılması gibi özgül immün yanıtlarla da ilgilidir(168). LFA-1 in bilinen ligandları intersellüler adezyon molekülleri(ICAM): ICAM-1(CD54), ICAM-2(CD102) ve ICAM-3(CD50) dir. Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1(LFA-1) 1981 yılında farede ve 1982 yılında da insanda tanımlanmıştır(169,170). Bu molekülün engellenmesi özellikle sitotoksik T lenfositlerce gerçekleştirilen hedef hücre ölümünü inhibe etmektedir. LFA-1 bir  $\beta 2$  integrin heterodimer olup nonkovalen bağlarla bağlanmış tek bir alfa zinciri(CD11a) ve tek bir beta zincirinden(CD18) oluşmaktadır. LFA-1 öncelikle ICAM-1 olmak üzere ICAM- 2 ve ICAM-3 ile etkileşime girer(171). Çalışmalar göstermektedir ki LFA-1' in primer rolü lökositler arasındaki hücre-hücre etkileşimini artırmaktır. LFA-1 T hücre fonksiyonel aktivitesini ve antijen sunan hücre etkileşimini artırmaktadır. LFA-1 klinik hastalığı zayıflatmak için çekici bir hedef gibi durmaktadır. LFA-1 immünolojik sinapsın mimari yapısında önemli bir rol oynamaktadır. LFA-1 bellek T hücrelerde daha fazla bulunmaktadır. LFA- 1' in ICAM-1 ile bağlanması B hücre antijen sunumunu artırır. LFA-1 lenfosit ölümüyle ilgili dominant bir integrindir. Çalışmalarda LFA-1 antagonistlerinin kullanılması 1990'lara kadar uzanmaktadır. Anti-LFA-1 ve anti-CD2 tedavisinin çocuklarda akut lenfoblastik lenfoma tedavisinde etkili olduğu belirtilmiş, ancak aynı izlenim erişkinlerde saptanmamıştır(172,173). Yine aynı şekilde böbrek transplantasyonunda başarı elde edilmemiştir. Yapılan çalışmalar sonunda elde edilen Efalizumab bir insan IgG1 anti-LFA-1 antikorudur olup böbrek transplantasyonu ve psöriyazis gibi bazı durumlarda oldukça etkili bulunmuştur. Efalizumab etkili şekilde LFA-1'in ICAM-1 ile etkileşimini ve T hücre aktivasyonunu bloke etmektedir(174). Düşük dozlarda efalizumab(0.5 mg/kg) 24-48 saatlik takip sonrası hastaların % 80'inde CD11a down modülasyonu sağlamaktadır(175).



### **CD11b(Mac-1):**

CD11b antijeni CD11b/CD18(Mac1) integrin heterodimerinin  $\alpha$  subunitidir. İntegrin Mac-1'i(CD11b/CD18,  $\alpha$ M $\beta$ 2, CR3, iC3bR, Mo-1) oluşturmak için CD18 antijenini(integrin  $\beta$ 2 subunit) bağlamaktadır. CD11b tip1 transmembran glikoprotein olup indirgenmiş ve indirgenmemiş durumlarda sırasıyla 170 ve 165 kDa ağırlığındadır. Hücre yüzeyinde CD11b zinciri ekspresyonu CD18 antijeni( $\beta$ 2 integrin zinciri olarak da bilinmektedir) varlığına ihtiyaç duymaktadır. CD11b/CD18 yüksek oranda NK hücreleri, nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlarca eksprese edilmektedir. Mac-1'in ligandları ICAM-1, fibrinojen, faktör X ve iC3b'dir. Mac-1 hem monositler hem de nötrofillerin vasküler endotele adherensinde anahtar bir rol oynamaktadır(176).

CD11b/CD18 integrini fagositlerin sindirim proçesi, lökosit transendotelyal migrasyonu, adezyonu, kompleks intrasellüler sinyal iletişimi ile ilişkilidir(177). CD11b yapısal olarak periferal kan lökositlerinin yüzeyinin %50'sinden fazlasında eksprese olmakta; lökosit aktivasyonu sonrası CD11b içeren sekretuar granüllerin hücre membranına füzyonu sonrası ekspresyonu oluşmaktadır. CD11b ekspresyonu lökosit aktivasyonunun bir belirteci olarak hem in vivo hem de in vitro temel ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır(178).

CD11b nin fazla ekspresyonu sıklıkla enflamasyon ile ilişkilidir ve enfeksiyonun erken bir belirteç olarak düşünölmektedir(179). CD11b polimorfonökleer hücrelerin yüzeyinde ve intrasellüler granüllerin membranında depo olarak eksprese olan bir adezyon reseptörüdür. Mikroorganizmalardan kaynaklanan inflamatuvar uyarı bir kaç dakika içinde nötrofillerin intrasellüler granüllerinin hücre yüzeyine translokasyonunu, membran füzyonunu ve CD11b ekspresyonunu aktive etmektedir. İn vitro nötrofil CD11b ekspresyonu endotoksin gibi bakteri ürünlerine maruziyet sonrası 5 dk içerisinde artmaktadır. CD11b'nin fazla ekspresyonu in vivo nötrofil aktivasyonun kullanışlı ve sensitif bir belirteci olarak düşünölmekte ve bakteriyel enfeksiyon, iskemi, trombotik olaylar ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda arttığı belirtilmiştir. Nötrofil CD11b ekspresyonu serum IL-6, IL-10, GCSF, CRP ve nötrofillerin yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermekte ve başlıca IL-6 ve GCSF gibi proenflamatuvar

sitokinlerle upregüle olmaktadır(180). CD11b integrini dolaşan nötrofillerin enflamatuvar bölgeye migrasyonuna aracılık eden önemli bir adezyon molekülüdür. CD11b'nin ekspresyonu fagosit iskeletinin ana komponenti olan polimerize aktin ile de yakından ilişkilidir(181). Lökositler dolaşıma çıkarken damar duvarına tutunmak için selektin reseptörlerini ve  $\beta$ 2-integrinleri kullanırlar. Stimüle olmamış dolaşan lökositler üzerindeki  $\beta$ 2-integrinler bağlanmak için düşük affiniteye sahiptirler. Hem CD11a/CD18 hem de CD11b/CD18 nötrofillerin endotel hücrelere hem migrasyonu hem de adezyonu ile ilişkilidir. Diğer taraftan CD11b/CD18 aktive nötrofillerin trombositler, albumin ve fibrinojen gibi proteinler üzerinde immobilize olmasına da aracılık eder(182).

Nötrofil ve monosit CD11b/CD18 adezyon molekülü iskemik hastalığı olan bireylerde kuvvetlice eksprese edilmektedir. CD11a/CD18 enflamatuvar stimulus ile up-regüle olmaktadır. CD11b ayrıca lökositlerin endotele tutunmasında oluşan hidrojen peroksit üretimi ile de ilgilidir. CD11b/CD18 adezyon molekülü endotel hücrelere fagosit adezyonuna aracılık etmekte, aşırı eksprese olduğunda hücre ile ilişkili doku hasarına neden olmaktadır. İskemi-reperfüzyon modellerinde anti-CD18 monoklonal antikoları tavşanlarda ve köpeklerde hasarlı doku bölgesini azaltmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır. CD11b/CD18 upregülasyonu fagositlerde prokoagulan aktiviteye neden olmakta, koagülasyon kaskadını başlatmakta ve trombin üretimine neden olmaktadır. CD11b/CD18 upregülasyonu genellikle L-selektinin membrandan enzimatik ayrılmasını takip eder ve endotel ve fagosit arasında sıkı tutunmaya neden olmaktadır. İskemik hastalığı olan bireylerdeki CD11b/CD18 in yüksek seviyeleri aterosklerotik hastalarda tanımlanan kronik fagosit aktivasyonundan kaynaklanmaktadır(183).

#### **CD62:**

PADGEM protein, GMP-140, ya da P-selektin olarak da adlandırılır. Endotel hücreleri plateletler ve plazma zarına mobilize granül zar proteinidir.

#### **CD63:**

Hücre içi veziküller içinde membran ile ilişkilidir. Aynı zamanda tetraspanin ailesi olarak bilinen zardan geçen 4 süper ailenin bir üyesidir. Bu üyelerinin çoğu

dört hidrofobik etki varlığı ile karakterize olan hücre yüzey proteinleridir. Proteinler, hücre gelişimi, aktivasyon, büyüme ve motilite düzenlenmesinde rol oynayabilir, sinyal iletim olayları için aracılık eder.

**CD45(lenfosit genel antijeni):**

Tüm lökositler üzerinde ifade edilen bir reseptör-bağlantılı, protein tirozin fosfataz aktivitesi vardır ve bu hücrelerin fonksiyonu içinde çok önemli bir rol oynar. CD45 ve farklı CD45 izoformlarının, TCR ile T-hücreleri aktivasyonu için gerekli olan T hücresi aktivasyonunu destekleme yeteneği olduğu tespit edilmiştir.

**CD11c:**

İntegrin alfa X zinciri proteindir. İntegrinler, bir alfa zinciri ve bir beta zincir oluşan heterodimerik bir integral membran proteinleridir. CD11c'nin tip 1 transmembran protein seviyesi en yüksek düzeydedir. Yalnız insan dendritik hücrelerinin değil, aynı zamanda ilgili monositler, makrofajlar, nötrofiller ve bazı B hücrelerinin de hücre aktivasyonuna neden olur,

**CD14:**

Lipoteikoik asit gibi patojen ilişkili moleküler şekilleri tanır. CD14 ağırlıklı olarak makrofajlar(10 kat daha az ölçüde), nötrofil ve ayrıca dendritik hücreler tarafından eksprese edilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine haziran 2012-aralık 2013 tarihleri arasında göğüs ağrısı yakınması ile başvurup, koroner anjiyografi yapılan ve kolateral akımın eşlik ettiği total ya da subtotal ciddi koroner lezyonu saptanan hastalar dahil edildi. Serum kardiyak biyokimyasal belirteçlerinde(troponin T(TnT)/kreatin kinaz MB(CKMB)) sınır düzeyin üzerinde değerler saptanan hastalar, ileri derecede kapak hastalığı(aort darlığı, mitral darlığı ve/veya yetersizliği) olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, hipertrofik KMP olanlar, akut enflamatuvar hastalığı olanlar ya da anti-enflamatuvar ilaç kullananlar, KOAH ve kronik hipoksik durumu olan hastalar, malignite öyküsü olan hastalar araştırma dışında tutuldular. Bütün hasta ve kontrol gruplarının öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi(LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl'den yüksek olması ya da hastanın statin kullanıyor olması), sigara, alkol kullanımı ve ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kaydedildi. Hastalar anjina pectoris varlığı, miyokard enfarktüsü öyküsü, kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Araştırmamız BEÜ bilimsel araştırma projesi kapsamında araştırma desteği alınarak yürütüldü. Araştırmaya 24'ü kadın, 70'i erkek toplam 94 olgu dahil edildi ve koroner anjiyografi sonucuna göre 2 gruba ayrıldı.

Grup 1. Bir majör epikardiyal koroner arterde darlığı olan ve damarın distal bölgesine kolateral akımı izlenen(rentrop 2-3) hastalar(n:50).

Grup 2. En az bir majör epikardiyal koroner arterinde kolateral gelişimi yeterli olmayan(rentrop 0-1) >%50 darlığı bulunan hastalar(n:44).

### **Koroner Anjiyografi ve Koroner kolateral dolaşım:**

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak sağ veya sol femoral arter yolu ile selektif koroner anjiyografi(*Integris BH 5000; Philips, Amsterdam, the Netherlands*) yapıldı.

Tüm hastaların ölçümleri koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyonda, diyastol sonunda yapıldı. İki kardiyoloji uzmanı tarafından görüntüler ayrı ayrı değerlendirildi. Fikir ayrılığı durumunda ortak karar alındı. Tıkanıklık olan koroner artere kan akımı sağlayan kolaterallerin anjiyografik dercelendirmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı(100). Buna göre;

Rentrop 0: Hiç kolateral akım olmaması,

Rentrop 1: Tıkalı arterin sadece yan dallarının görüntülenmesi, epikardiyal segmentin görüntülenememesi,

Rentrop 2: Epikardiyal segmentin sadece bir kısmının görüntülenip, tamamının görüntülenememesi,

Rentrop 3: Epikardiyal segmentin kolateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak değerlendirildi.

### **Periferik Kan Örneklerinde Flow Sitometrik inceleme:**

Hasta ve kontrollerden koroner anjiyografinin yapıldığı gün EDTA içeren tüplere 2,5 ml periferik kan örneği alınarak bekletilmeden hastanemiz immünoloji laboratuvarına gönderildi. EDTA içeren tüplerdeki periferik kan örnekleri monoklonal antikolar kullanılarak işaretleme yapılmıştır. Beckman coulter TQ-PREP(ABD) cihazından geçirildikten sonra Beckman Coulter FC-500(ABD) cihazı ile flowsitometrik yöntem kullanılarak örnekler okutuldu. Yüzey molekülleri için fenotipik değerlendirme lenfosit, monosit ve granülosit kapılarından ayrı ayrı yapılmış, hücre fenotiplerinin yüzdeleri kaydedilmiştir. Adezyon ve aktivasyon moleküllerinin yoğunluğu ortalama floresan yoğunluğu(MFI) olarak da rapor edildi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

İyi kolateral ve kötü kolateral gruplar arasında yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, alkol, sigara, ilaç kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ). Grupların demografik özellikleri Tablo 3 ve 4 'de sunulmuştur.

Her iki grupta lökosit alt grup hücre yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı(Tablo 5).

Lenfosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda;

CD3 MFI[8.99(5.68-22.8) ve 7.47(4.01-19),  $p=0,010$ ], CD19 MFI[9.8(2.9-26.8) ve 9.57(3.99-19.60),  $p=<0.001$ ] ve CD1656 MFI [11.05(4.08-34.8) ve 8.55(3.11-25.5),  $p=<0.001$ ] değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(Tablo 6).

Monosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda;

CD14 MFI[11.2(3.25-34.9) ve 6.72(2.55-25.9),  $p<0,001$ ], CD4(%) [83.9(49.1-97.1) ve 78.95(26.1-94.4),  $p=0.030$ ], CD4 MFI[2.05(1.22-5.21) ve 1.49(1.06-4.38),  $p=0.003$ ], CD11a(%) [97.05(80.5-99.3) ve 96(82.1-99.1),  $p=0.004$ ], CD11c(%) [94.4(77.5-98.9) ve 92.6(79.3-98),  $p=0.007$ ], CD63(%) [89.2(37-99.6) ve 83.85(24.6-97.8),  $p=0.015$ ], CD16 MFI[16.5(5.94-37.9) ve 11.7(3.31-37.4),  $p=0.001$ ], değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(Tablo 7).

Granülosit yüzde ve MFI değerleri karşılaştırıldığında iyi kolateral grubunda CD16(%) [97.9(92.8-99.5) ve 97.2(78.1-99.5),  $p=0.012$ ], CD16 MFI [143.5(65-260) ve 123(32.5-357),  $p=0.006$ ], CD11a(%) [99.7(91.4-100) ve 99.6(92.1-100),  $p=0.035$ ], değerleri açısından kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(Tablo 8).

**Tablo 2.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.

Parametreler		İyi kolateral (n:50)	Kötü kolateral (n:44)	p
Yaş		62.18±9.80.4	62.82±89.9	0.744
Cinsiyet	Kadın	35(%79.5)	9(%20.5)	0.404
	Erkek	44(%88.0)	6(%12.0)	
Hipertansiyon	Var	23(%46)	18(%40.9)	0.773
	Yok	27(%54)	26(%59.1)	
Diabetes mellitus	Var	26(%52)	19(%43.2)	0.518
	Yok	24(%48)	25(56.8)	
Sigara	Var	25(%50)	23(52.3)	0.826
	Yok	25(%50)	21(47.7)	
Alkol	Var	1(%2)	0(%0)	1.000
	Yok	49(%98)	44(%100)	
Aile öyküsü	Var	12(%24)	5(%11.4)	0.187
	Yok	38(%76)	39(%88.6)	
Asetilsalisilik asit	Var	14(%28)	16(%36.4)	0.518
	Yok	36(%72)	28(%63.6)	
Klopidogrel	Var	7(%14)	12(%27.3)	0.180
	Yok	43(%86)	32(%72.7)	
ACE inhibitörü	Var	10(%20)	11(%25)	0.739
	Yok	40(%80)	33(%75)	
ARB	Var	8(%16)	7(%15.9)	1.000
	Yok	42(%84)	37(%84.1)	
Beta bloker	Var	13(%26)	12(%27.3)	1.000
	Yok	37(%74)	32(%72.7)	
Kalsiyum kanal blokeri	Var	12(%24)	8(%18.2)	0.663
	Yok	38(%76)	36(%81.8)	
Statin	Var	9(%18)	15(%34.1)	0.122
	Yok	41(%82)	29(%65.9)	

ACE; anjiotensin konverting enzim, ARB; anjiotensin reseptör bloker

**Tablo 3.** Çalışma ve kontrol gruplarının %100 total olan damara göre dağılımı.

	İyi kolateral (n:50)	Kötü kolateral (n:44)	Toplam
LAD	32(80)	20(80)	52
CX	7(17.5)	4(16)	11
RCA	1(2,5)	1(4)	2
Toplam	39	25	65

LAD; Left Anterior Descending Artery, Cx; circumflex artery, RCA: Right coronary artery



Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 65 inde en az bir koroner arterde %100 tıkalı total lezyon, 28 hastada ise subtotal aterosklerotik darlıklar mevcuttu. Her iki grupta %100 tıkalı total koroner arter sayısı açısından istatistiksel fark saptanmadı(p=0.937).

**Tablo 4.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Laboratuvar Bulguları

	<b>Grup 1: İyi kolateral (n:50)</b>	<b>Grup 2: Kötü kolateral (n:44)</b>	p
Glukoz	120(22-289)	111(86-329)	0.306
Üre	17(1.12-66)	17.5(8-52)	0.814
Kreatinin	1.1(0.8-19)	1.1(0.7-3.5)	0.345
AST	21(12-164)	21(12-53)	0.815
T. kolesterol	178.08±55.12	181.77±48.83	0.776
HDL kolesterol	36(20-77)	38(18-72)	0.802
LDL kolesterol	108.38±35.94	103.55±39.75	0.578
Trigliserid	152(25-672)	146(3.93-481)	0.958
WBC	8(4.1-109)	7.9(3.9-14.6)	0.800
Hgb	13.4(10-16.5)	13.9(9.6-38.6)	0.802
PLT	229.5(22-569)	227(0.16-462)	0.817
MPV	8.3(6.4-12.4)	8.35(6.5-17.3)	0.557
PCT	0.19(0.10-0.39)	0.197(0.02-7.4)	0.909

WBC; white blood cell, Hgb;hemoglobin, PLT; platelet, MPV; mean platelet volume, PCT; Platelet crit

**Tablo 5.** Çalışma ve kontrol gruplarının lökosit alt grup hücre yüzde dağılımlarının karşılaştırılması

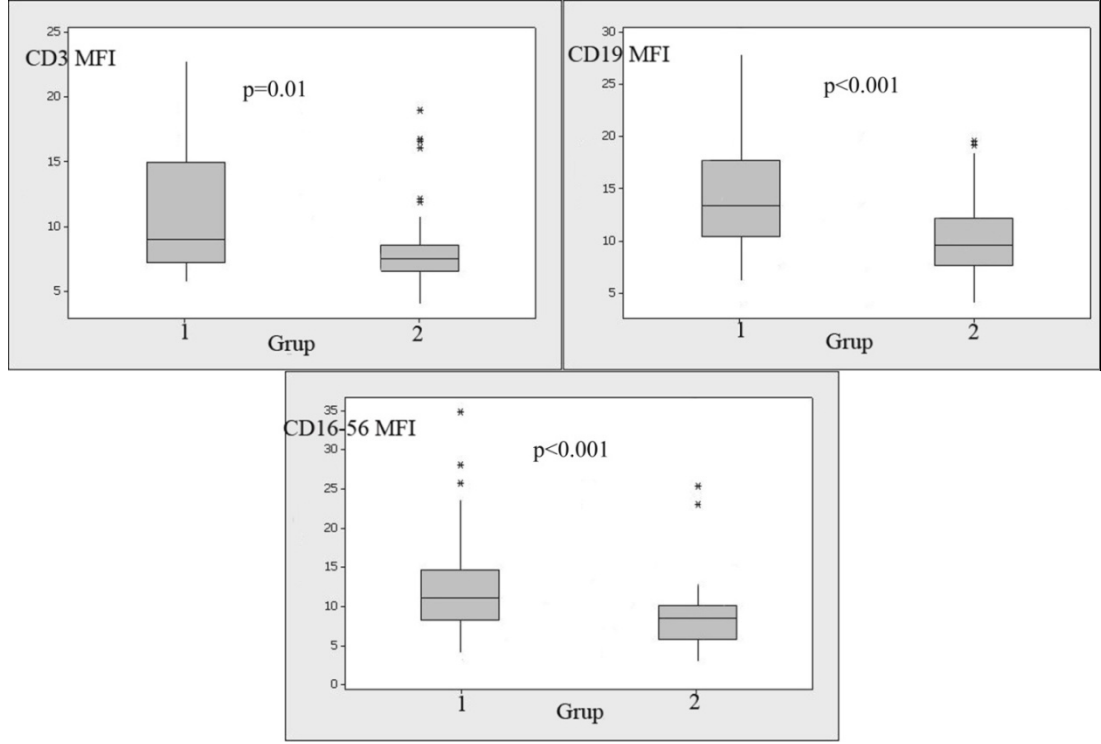
	<b>Grup 1: İyi kolateral (n:50)</b>	<b>Grup 2: Kötü kolateral (n:44)</b>	p değeri
<b>Lenfosit(%)</b>	24.66 ± 7.47	26.45 ± 7.84	0.260
<b>Monosit(%)</b>	7(4-10)	7(4-10)	0,790
<b>Granülosit(%)</b>	61.84± 7.52	59.270 ± 8.49	0.124

%;Yüzde

**Tablo 6.** Çalışma ve kontrol gruplarının lenfosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması

Lenfositlerde	İyi kolateral (n:50)	Kötü kolateral (n:44)	p değeri
CD45(%)	99.15(91.4-99.9)	99.25(45-99.9)	0.958
CD45 MFI	35.75(14.3-87.8)	35.55(16.7-97.7)	0.708
CD3(%)	73.2(44.5-86.4)	72.4(46-84.8)	0.529
CD3 MFI	8.99(5.68-22.8)	7.47(4.01-19)	<b>0,010*</b>
CD19(%)	9.8(2.9-26.8)	9.90(1.90-19.90)	0.585
CD19 MFI	13.5(6.25-26)	9.57(3.99-19.60)	<b>&lt;0.001</b>
CD4(%)	45.98 ± 9.39	44.2±10.06	0.379
CD4 MFI	6.25(3.52-11.7)	5.72(3.25-24.60)	0.166
CD8(%)	28.26± 8.67	27.06 ± 8.70	0.715
CD8 MFI	9.95(5.18-31.70)	8.74(3.29-15.50)	0.080
CD1656(%)	18.187-46.3)	17.60(5.5-40.9)	0.591
CD16-56 MFI	11.05(4.08-34.8)	8.55(3.11-25.5)	<b>&lt;0.001</b>
CD11a(%)	97.35(77-99.5)	97.1(80.50-99.3)	0.534
CD11a MFI	4.09(2.2-7.7)	4.32(2.16-6.87)	0.934
CD11b(%)	35.20 ± 10.06	35.92 ± 9.82	0.728
CD11b-MFI	6.80 ± 1.31	6.69 ± 1.32	0.690
CD11c(%)	12.5(5.4-43.4)	11.6(4.6-33.3)	0.186
CD11c-MFI	3.03(1.78-6.24)	2.79(1.6-5.02)	0.301
CD62(%)	55.4(27.9-80.3)	55.1(35.4-91.7)	0.707
CD62 MFI	4.89 ± 1.52	4.46 ± 1.16	0.256

CD; Cluster of differentiation, MFI; Mean fluorescence intensity L;Lenfosit %;Yüzde

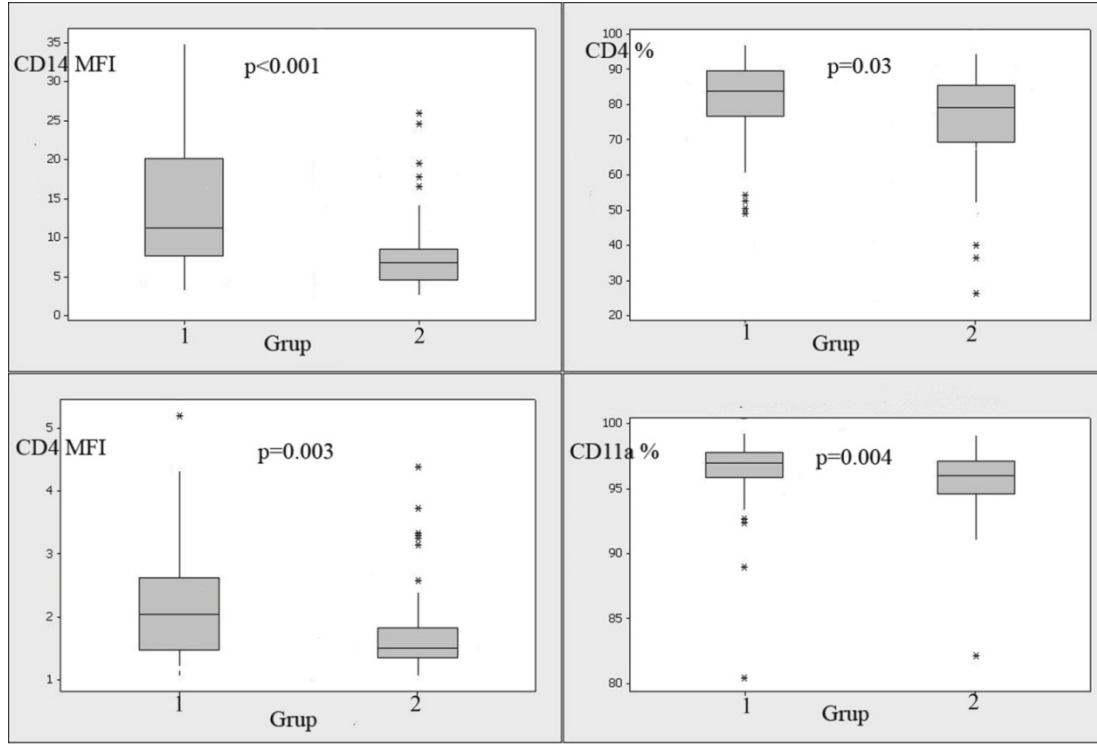


**Grafik 1:** Lenfosit adezyon molekülleri

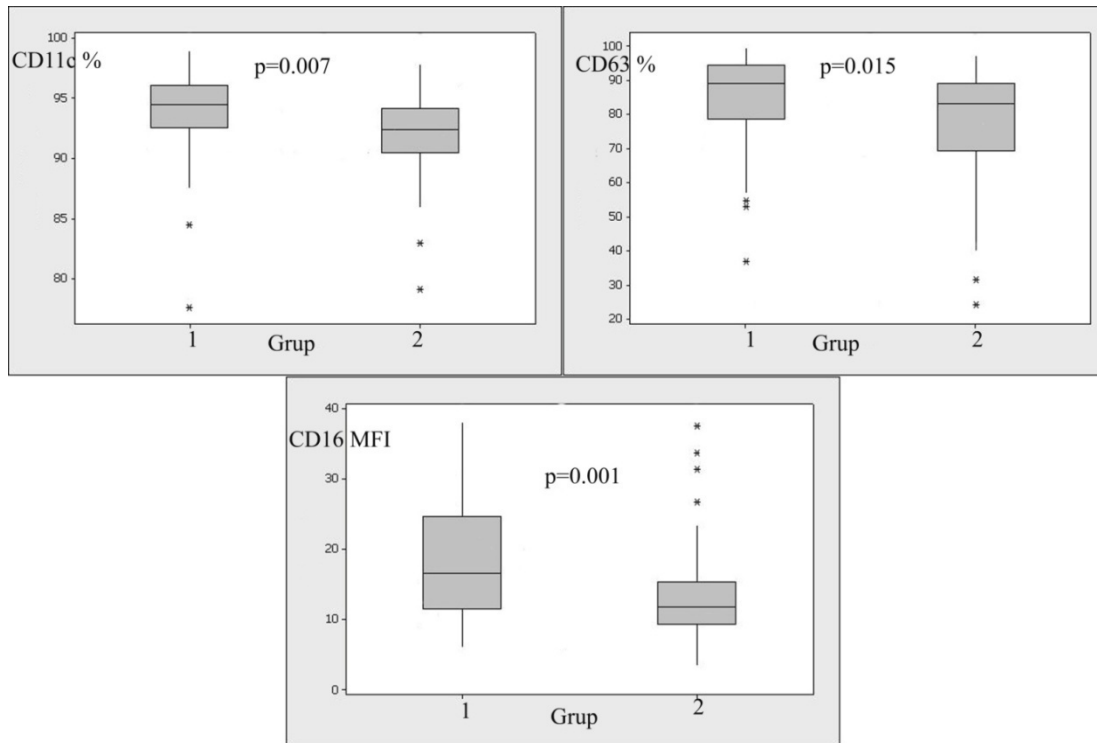
**Tablo 7.** Çalışma ve kontrol gruplarının monosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması

Monositlerde	İyi kolateral (n:50)	Kötü kolateral (n:44)	p değeri
CD45(%)	99.1(94.7-99.9)	98.9(95.9-99.9)	0.304
CD45 MFI	25.9(9.75-81.2)	26.3(8.57-38.5)	0.460
CD14(%)	84.8(70.1-98.2)	84.85(67.6-94.1)	0.476
CD14 MFI	11.2(3.25-34.9)	6.72(2.55-25.9)	<b>&lt;0,001</b>
CD4(%)	83.9(49.1-97.1)	78.95(26.1-94.4)	<b>0.030</b>
CD4 MFI	2.05(1.22-5.21)	1.49(1.06-4.38)	<b>0.003</b>
CD11a(%)	97.05(80.5-99.3)	96(82.1-99.1)	<b>0.004</b>
CD11a MFI	7.68 ± 2.61	7.15 ± 2.35	0.307
CD11b(%)	93.4(74.6-99.5)	92.25(79.9-98.4)	0.102
CD11b MFI	48.05(22.4-150)	49.6(23.9-91.2)	0.708
CD11c(%)	94.4(77.5-98.9)	92.6(79.3-98)	<b>0.007</b>
CD11c MFI	12.25(4.81-34)	11.15(6.45-25)	0.379
CD63(%)	89.2(37-99.6)	83.85(24.6-97.8)	<b>0.015</b>
CD63 MFI	2.05(1.23-4.6)	1.68(1.16-4.18)	0.217
CD62(%)	78.9(26.1-94.9)	79.1(62.3-89.3)	0.515
CD62 MFI	4.92(1.92-10.5)	4.61(3.02-8.29)	0.549
CD16 M(%)	12.2(4.2-94.6)	10.35(3.9-23.4)	0.173
CD16 MFI	16.5(5.94-37.9)	11.7(3.31-37.4)	<b>0.001</b>

CD; Cluster of differentiation MFI; Mean fluorescence intensity M; Monosit %; Yüzde



**Grafik 2:** Monosit adezyon molekülleri

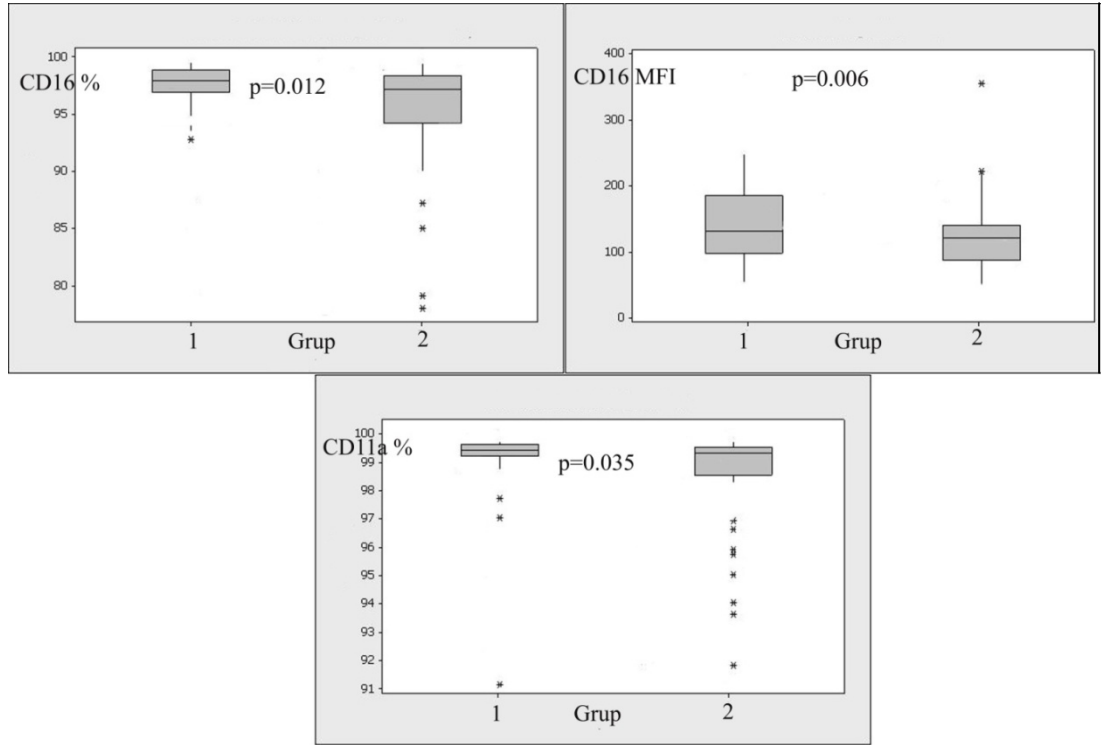


**Grafik 3:** Monosit adezyon molekülleri

**Tablo 8.** Çalışma ve kontrol gruplarının granülosit yüzde ve MFI değerlerinin karşılaştırılması

Granülositlerde	İyi kolateral (n:50)	Kötü kolateral (n:44)	p değeri
CD45(%)	99.9(98.8-100)	99.9(98.3-100)	0.898
CD45 MFI	9.19(3.58-25.1)	9.42(3.77-16.4)	0.442
CD16(%)	97.9(92.8-99.5)	97.2(78.1-99.5)	<b>0.012</b>
CD16 MFI	143.5(65-260)	123(32.5-357)	<b>0.006</b>
CD11a(%)	99.7(91.4-100)	99.6(92.1-100)	<b>0.035</b>
CD11a MFI	2.86 ± 0.930	2.62 ± 0.76	0.192
CD11b(%)	99.8(98.3-100)	99.8(95.8-100)	0.939
CD11b MFI	38.5(12.7-119)	42.45(18-86.6)	0.547
CD11c(%)	98.1(67.5-99.8)	98.1(80.1-99.8)	0.537
CD11c MFI	3.55(2.02-9.1)	3.38(1.95-7.48)	0.479
CD63-G(%)	3.4(0.7-29.3)	3.85(1-26.1)	0.580
CD63 MFI	1.77(1.3-6.9)	1.71(1.25-4.2)	0.444
CD62(%)	98.05(68.9-99.6)	97.3(72.9-99.7)	0.481
CD62 MFI	5.37(2.59-14.8)	4.85(3.14-9.85)	0.294

CD; Cluster of differentiation MFI; Mean fluorescence intensity G;Granülosit %;Yüzde



**Grafik 4:** Granülosit adezyon molekülleri

## 5.TARTIŞMA

Koroner kolateral gelişimi ile inflamatuvar hücreler arasındaki ilişki daha önce birçok çalışmada gösterilmiş ancak lökosit yüzey antijenlerindeki CD belirteçlerinin ayrıntılı olarak flowsitometrik incelenmesi yeterince araştırılmamıştır(184). Anjiogenik stimülasyon için doku hasarı iskemi gibi etkenler neticesinde büyüme faktörleri ve inflamatuvar mediatörlerin lokal salınımları vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, monosit ve makrofajların toplanması ve burada daha fazla büyüme faktörlerinin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasını tetikleyerek yeni damar oluşumunu sağlamaktadır(185). Bu inflamatuvar hücrelerden salınan metalloproteazlar daha önceki oluşmuş damarların matriks ve bazal membranı parçalayarak yeni damar gelişimine olanak sağlamaktadırlar. Endotelial hücreler ve monositler başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin birbirleri ile etkileşimi neticesinde yeni damar oluşumu sağlamakta ancak hücrel ve matriks etkileşimi mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. İskemi ve hipoksi lokal endotelial hücreleri uyarmakta kemotaktik ve proliferatif etkileri ile kendi reseptörlerinde upregülasyon sağlayarak komşu endotel hücresine teması ile de migrasyon, proliferasyon ve sonucunda yeni damar oluşumunu tetiklemektedir. Bu süreç perisitler ve düz kas hücreleri de dahil olmaktadır(186). Aktive makrofajların yeni damar oluşumundaki katkılarının, lipopolisakkarit monosit kemotaktik protein 1, TNF alfa, FGF, ayrıca GM-CSF aracılığıyla geliştiği bilinmektedir.

Kolateral gelişimi sırasında monositlerin endoteliyuma tutunarak ve çok sayıda sitokin sekrete ederek perivasküler alanda arteriyogenezisi uyardığı bilinmektedir. Son zamanlarda monositler dışında aterojenik alanda lökosit infiltrasyonunun düzenlenmesinde endotelial hücrelerinde etkili olduğu da gösterilmiştir. Ancak lökosit endotel ilişkisi ve kesin mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır(187).

Kronik total lezyonlarda kolateral gelişimi ile ilgili kan hücrel elemanlarında gözlenen sayısal değişiklikler özellikle nötrofil –lenfosit oranında artış kötü kolateral olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur(188,189). Ancak bizim çalışmamızda her iki grup arasında lökosit alt hücre tipleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

CD3 lenfosit hücrelerin aterosklerozun gelişiminde katkıları ve CD3 spesifik antikolar ile inflamasyonun modifiye edilerek aterosklerotik plakların gerileyebildiği bazı hayvan modelli çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda lenfosit sayı ve yüzdesinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamasına rağmen ileri ateroskleroza eşlik eden iyi kolateral gelişimi olan hasta grubunda CD3 MFI yoğunluğunun artmış olması CD3 serisinin lenfosit aracılı neoanjiogenez gelişiminde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. CD3 hücre sayısı artmamasına rağmen CD3 yoğunluğundaki artış monosit/makrofaj etkileşiminde mekanizmlardan birisi olabileceğini akla getirmektedir(190).

Çalışmamızda CD19 MFI düzeylerinin iyi kolateral gelişmiş grupta daha yüksek düzeyde saptanması, lenfositler seri hücrelerinin B hücre yönünde farklılaşarak, kronik antikor bağımlı immün patofizyolojinin de kolateral gelişiminde etkili olabileceğini desteklemektedir. Bilgilerimize göre çalışmamız literatürde CD 19 MFI düzeyindeki artışın iyi kolateral gelişimi ile ilişkili olabileceğinin gösterildiği ilk çalışmadır.

CD16 düşük afiniteli Ig reseptörü olarak görev yapmaktadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda CD14+ CD16- monositlerin azalması ve CD14+ CD16+ monosit artışı ile sol ventrikül diyastol sonu çapı ile pozitif korelasyon, Offers ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuş(191). CD14+ CD16- monositler hücreler akut miyokard enfarktüsü sonrası hasarlı dokunun uzaklaştırılmasında ve yara iyileşmesinde sorumlu alt grup iken, CD14+ CD16+ alt grubun ise anjiyogenezden sorumlu olduğu daha önce gösterilmiş(192). Deneysel olarak inme modeli sağlanan farelerde G-CSF'ün serebral neoarteriyogenezi artırdığı ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da CD16+ makrofaj ve granülosit MFI değerlerinin iyi kolateral grupta daha yüksek saptanması, makrofajlara ek olarak granülositlerin de anjiyogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir(193).

Sıçanlara önce tetanoz toksoidi verildikten sonra monosit transfüzyonu yapılmasının arteriyogenezi artırdığı Herold ve arkadaşları tarafından gösterilmiş. Aynı çalışmada CD4 T hücre sayısının antikolarla azaltılarak arteriyogenezin değerlendirildiği alt grupta, monosit infüzyonuna rağmen Doppler ile yapılan perfüzyon indeksi daha düşük bulunmuş(194). Bizim çalışmamızda monositler seri

CD4 yüzde ve MFI değerlerinin iyi kolateral gelişen grupta anlamlı derecede yüksek saptanması koroner kolateral gelişimde CD4+ T hücre aracılıklı hücrel anjijen sunumunun anjiyogenez oluşumunda gerekli mekanizmalardan biri olduğunu desteklemektedir.

Hücrel boyuttaki etkileşim özellikle kan hücrelerinde lökositlerin ve alt tiplerinin ayrıntılı olarak koroner kolateral gelişimiyle ilişkileri daha önce kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada CD markerları ile flowsitometrik analiz neticesinde hangi hücre tipinin öncelikli katkısı olabileceği ve öncelikli ilişkilendirilebileceği araştırıldı.

Sonuç olarak, CD3-L MFI, CD19-L MFI, CD1656-L MFI, CD14-M MFI, CD4-M(%), CD4-M MFI, CD11a-M(%), CD11c-M(%), CD63-M(%), CD16-M MFI, CD16-G(%), CD16-G MFI, CD11a-G(%) değerleri iyi kolateral grubunda kötü kolateral grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde saptandı. Koroner lezyonu perkutan girişime ve by-pass cerrahisine uygun olmayan hastalarda, koroner kolateral gelişimini artıracak immünolojik aktivasyonun hangi hücre grubunda daha öncelikli planlanması açısından bu çalışma diğer çalışmalara öncülük yapacak konumdadır.

Çalışmamızda hasta sayısı nispeten kısıtlı olduğundan daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. KAYNAKLAR

1. Rudd J, Daavies J, Weisberg P. Topol Textbook of Cardiovascular Medicine. 3th Ed., Lipincot Williams Wilkins, 2008.
2. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res.* 1996 Nov;79(5):911-9.
3. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y, SMART study Group. Prognostic significance of coronary collateral in patients with coronary heart disease having percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1;96(3):390-4.
4. Schaper W, Buschman I. Collateral circulation and diabetes. *Circulation.* 1999 May 4;99(17):2224-6.
5. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens.* 1994 Jul;7(7 Pt 2):7S-12S.
6. Lee, AJ, Price, JF, Russell, MJ. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3075-80.
7. Third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel III). *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
8. Cooper, R, Cutler, J, Des vigne-Nickens, P. Trends and disparities in coronary heart disease, inme, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation.* 2000 Dec 19;102(25):3137-47.
9. Murabi to, JM, Evans, JC, Larson, MG. The ankle-brachial index in the elderly and risk of inme, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003 Sep 8;163(16):1939-42.

10. Cooper, R, Cutler, J, Des vigne, Nickens, P. Trends and disparities in coronary heart disease, in mee, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation*. 2000 Dec 19;102(25):3137-47.
11. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract*. 1994 May-Jun;48(3):149-51.
12. Noll G, Lüscher TF. Influence of lipoproteins on endothelial function. *Thromb Res*. 1994;74 Suppl 1:S45-54.
13. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulat ion of vasomotion. *Circulation*. 1992 Dec;86(6 Suppl):III12-19.
14. Davies MG, Ramkumar V, Geetys T. The expression and functýonal of Gprotein in experimental intimal hyperplsia. *J Clin Invest*. 1994 Oct;94(4):1680-9.
15. Irani K, Herzlinger S, Finkel T. RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Aug 15;202(3):1252-8.
16. Westerbond A, Mýlls J, Marek JM. Immunocytochemical determination of cell type and proliferation rate in human vein graft stenosis. *J Vasc Surg*. 1997 Jan;25(1):64-73.
17. Faruqi RM, Di Corleto PE. Mechanism of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993 Jan;69(1 Suppl):S19-29.
18. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation*. 1992 Dec;86(6 Suppl):III95-9.
19. Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule -1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):538-9.

20. Lawrence R, Chang L, Seibenlist U. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF-KBlike act ivity. *J Biol Chem.* 1994 Nov 18;269(46):28913-8.
21. Porreca E, Febbo C, Reale M. MCP-1 is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Vasc Res.* 1997 Jan-Feb;34(1):58-65.
22. Rosenfeld ME, Yáa-Herttuala S, Lipton BA. .Macrophage colony-stimulating factor mRNA and proteinin atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol.* 1992 Feb;140(2):291-300.
23. Clinton SK, Libby P. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1992 Dec;116(12):1292-300.
24. Jovinge S, Nilson A, Rengstrom J. TNF a activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balon injured rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Mar;17(3):490-7.
25. Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A. Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. *Am J Hypertens.* 1994 Jul;7(7 Pt 1):661-74.
26. Lindner V, Reidy MA. Proliferat ion of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against bFGF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 May 1;88(9):3739-43.
27. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994 May 19;330(20):1431-8.
28. Fosyth EA, Aly HM, Najjar SF. TGF b inhibits the proliferative effect of insulin vascular smooth muscla cell. *J Vasc Surg.* 1997 Mar;25(3):432-6.
29. YamashitaJ, Itoh H, Ogawa Y. Opposite regulation of Gax homeobox expression by Ang II . *Hypertension.* 1997 Jan;29(1 Pt 2):381-7.
30. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. *Lancet.* 1994 May 14;343(8907):1199-206.

31. Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997 Jan-Feb;39(4):325-42.
32. Pencera P, Minuz P, Rossi L. Post ischemic hyperemia is subject with lower limbs obstructive arteriopathy: role of PGI<sub>2</sub> and ET. *Angiology.* 1997 Feb;48(2):149-55.
33. Wilson, PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens.* 1994 Jul;7(7 Pt 2):7S-12S.
34. Wilson, PW, D'Agostino, RB, Levy, D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1837-47.
35. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries(the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
36. Greenland, P, Knoll, MD, Stamler, J. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003 Aug 20;290(7):891-7.
37. Jousilahti, P, Vartiainen, E, Tuomilehto, J. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1165-72.
38. Kannel, WB, McGee, DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation.* 1979 Jan;59(1):8-13.
39. Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996 Feb 1;93(3):450-6.
40. Mora, S, Otvos, JD, Rifkin, N. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation.* 2009 Feb 24;119(7):931-9.

41. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
42. Wilking, SVB, Belanger, AJ, Kannel, WB. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1988 Dec 16;260(23):3451-5.
43. Sipahi, I, Tuzcu, EM, Schoenhagen, P. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):833-8.
44. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
45. Nissen, SE, Tuzcu, EM, Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217-25.
46. Al-Delaimy, WK, Merchant, AT, Rimm, EB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med*. 2004 Feb 15;116(4):236-40.
47. Vaccaro, O, Eberly, LE, Neaton, JD. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on longterm survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1438-43.
48. Sasso, FC, Carbonara, O, Nasti, R. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1857-63.

49. Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
50. Shepherd, J, Cobbe, SM, Ford, I. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
51. Downs, JR, Clearfield, M, Weis, S, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998 May 27;279(20):1615-22.
52. Roncaglioni, MC, Santoro, L, D'Avanzo, B, Role of family history in patients with myocardial infarction: An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation.* 1992 Jun;85(6):2065-72.
53. Sesso, HD, Lee, IM, Gaziano, JM, Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001 Jul 24;104(4):393-8.
54. Lloyd-Jones, DM, Nam, BH, D'Agostino RB, Sr. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 2004 May 12;291(18):2204-11.
55. Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996 Feb 1;93(3):450-6.
56. Myers, J, Prakash, M, Froelicher, V. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
57. Wei, M, Gibbons, LW, Mitchell, TL. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation.* 2000 May 2;101(17):2047-52.

- 58.** Wolk, R, Berger, P, Lennon, RJ. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(3):292-8.
- 59.** Rexrode KM, Carey VJ, Henkens CH: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1843-8.
- 60.** Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle age men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
- 61.** Wilhelmsson, C, Vedin, JA, Elmfeldt, D. Smoking and myocardial infarction. *Lancet.* 1975 Feb 22;1(7904):415-20.
- 62.** Wilson, PW, Bozeman, SR, Burton, TM. Prediction of first events of coronary heart disease and in mee with consideration of adiposity. *Circulation.* 2008 Jul 8;118(2):124-30.
- 63.** Camargo, CA, Stampfer, MJ, Glynn, RJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation.* 1997 Feb 4;95(3):577-80.
- 64.** Donahue, RP, Abbott, RD, Reed, DM. Alcohol and hemorrhagic in mee: The Honolulu Heart Program. *JAMA.* 1986 May 2;255(17):2311-4.
- 65.** Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, R. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- 66.** Grady, D, Herrington, D, Bittner, V. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002 Jul 3;288(1):49-57.
- 67.** Ridker, PM, Buring, JE, Shih, J. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998 Aug 25;98(8):731-3.

68. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990 Sep;21(1):28-40.
69. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J.* 1978 Mar;95(3):396-404.
70. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1981 Sep;102(3 Pt 1):431-45.
71. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* 1997; 1721.
72. Levin, DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation.* 1974 Oct;50(4):831-7.
73. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB. temporal evolution of the human coronary collateral circulation following acute myocardial infarction. *J Am. Coll. Cardiol* 1984; 4:1088-1092
74. Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J* 1994; 151:65.
75. Heil M, Eitenmuller I, Schmitz-Rixen T, et al. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006; 10(1):45-55.
76. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999; 100(5):547- 552. 57
77. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart.* 2003 Nov;89(11):1352-7.
78. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res.* 2001 Feb 16;49(3):507-21.



- 79.** Fujita M, Tambara K. Recent insights into human coronary collateral development. *Heart*. 2004 Mar;90(3):246-50.
- 80.** Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia*. 1967 Jul 15;23(7):595-6.
- 81.** Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):507-21.
- 82.** van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, et al. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):543-53.
- 83.** Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J*. 1981 Sep;102(3 Pt 1):431-45.
- 84.** Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J*. 1994 Mar;58(3):151-65.
- 85.** Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988 Jul-Aug;31(1):57-77.
- 86.** Levin, DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974 Oct;50(4):831-7.
- 87.** Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol*. 1990 Apr;258(4 Pt 2):H1103-11
- 88.** Schapper W and Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res*. 1999 Sep;43(4):835-7.
- 89.** Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E(Ed.). *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. 6 th Ed., WB Saunders Company, 1997.;Chapter 34:1087-108.
- 90.** Dagdelen S. [Editorial comment: left ventricular functions and collateral circulation in coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002 Jun;2(2):96-7.

- 91.** Frank MW, Harris KR, Ahlin KA, et al. Endothelium-derived relaxing factor(nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):658-63.
- 92.** Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels: anecdote confronts science. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1983;9(4):333-7.
- 93.** Dagdelen S. [Editorial comment: left ventricular functions and collateral circulation in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002 Jun;2(2):96-7.
- 94.** Ganz P BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E(Ed) *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine Six edition* WB Saunders Company 1997 Chapter 34:1087- 1108.
- 95.** Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction *J Am Coll Cardiol.* 1984 Dec;4(6):1088-93.
- 96.** Ganz P BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E(Ed) *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine Six edition* WB Saunders Company 1997 Chapter 34:1087- 1108.
- 97.** Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol* 1997; 61. Blanke, H, Cohen, M, Karsch, KR. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Apr;5(4):827-31.
- 98.** Habib, GB, Heibig, J, Forman, SA. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) trial. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):739-46.
- 99.** Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR, et al. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol.* 1997 Aug 29;61(1):47-54.

- 100.** Rentrop, KP, Feit, F, Sherman, W, Stecy, P. 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.* 1989 Jul;14(1):58-64.
- 101.** Hirai, T, Fujita, M, Nakajima, H. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1989 Apr;79(4):791-6.
- 102.** Elsmann, P, van 't, Hof AW, de Boer, MJ . Role of collateral circulation in the acute phase of STsegment- elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J.* 2004 May;25(10):854-8.
- 103.** Perez-Castellano, N, Garcia, EJ, Abeytua, M. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Mar 1;31(3):512-8.
- 104.** Takeshita S, Zheung LP, Brogi E. Theroeutic angiogenesis A single intraarterial bolus of vascularendothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hindlimb model. *J Clin Invest.* 1994 Feb;93(2):662-70.
- 105.** Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of ph VEGF 165 in patient with ischemic limb. *Lancet.* 1996 Aug 10;348(9024):370-4.
- 106.** Scuhammer B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation.* 1998 Feb 24;97(7):645-50.
- 107.** Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, et al. Effect of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J.* 1978 May;95(5):570-7.
- 108.** Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation.* 1993 May;87(5):1513-23..

- 109.** Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters inhospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):37-45.
- 110.** Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*. 1986 Sep;74(3):469-76.
- 111.** Spain DM, Bradess VA, Iral P, et al. Intercoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1963 Jan;27:12-7.
- 112.** Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J*. 1989 Feb;117(2):290-5.
- 113.** Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, et al. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol*. 1976 Mar 4;37(3):345-51.
- 114.** Ganz P BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Ed) *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine* Six edition WB Saunders Company 1997 Chapter 34:1087- 1108.
- 115.** Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J*. 1981 Sep;102(3 Pt 1):431-45.
- 116.** Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1256-62.
- 117.** Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med*. 1971 Jun 10;284(23):1277-81.

- 118.** Blanke H, Cohen M, Karsch KR, et al. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Apr;5(4):827-31.
- 119.** Garza DA, White FC, Hall RE, et al. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol.* 1974 Jul-Aug;69(4):371-8.
- 120.** Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol.* 1974 Feb;33(2):195-200.
- 121.** Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Jan 15;89(2):121-5.
- 122.** Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):28-34.
- 123.** Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102(3 Pt 1):431-445.
- 124.** Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):28-34.
- 125.** de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Aug 1;70(2):197-202.
- 126.** Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res.* 1993 Feb;27(2):249-54.

- 127.** Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, et al. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol.* 1988 Apr 1;61(10):677-84.
- 128.** Seiler C, Billinger M, Fleisch M, et al. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart.* 2001 Nov;86(5):540-6.
- 129.** Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, et al. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1272-9.
- 130.** Yamada T, Okamoto M, Sueda T, et al. Relation between collateral flow assessed by Doppler guide wire and angiographic collateral grades. *Am Heart J.* 1995 Jul;130(1):32-7.
- 131.** Lee CW, Park SW, Cho GY, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 15;35(4):949-55.
- 132.** Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jun;25(7):1522-8.
- 133.** Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995 Dec 1;92(11):3183-93.
- 134.** McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J.* 1993 Mar;14(3):336-43.
- 135.** Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1989 Feb;117(2):290-5.

- 136.** Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, et al. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1998 May;19(5):742-6.
- 137.** Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, et al. Determinants of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Feb;13(2):297-303.
- 138.** Kanazawa T. Coronary collateral circulation--its development and function. *Jpn Circ J*. 1994 Mar;58(3):151-65.
- 139.** Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*. 1986 Sep;74(3):469-76.
- 140.** Baroldi G MO, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res*. 1956 Mar;4(2):223-9.
- 141.** Fulton WF. The Time Factor in the Enlargement of Anastomoses in Coronary Artery Disease. *Scott Med J*. 1964 Jan;9:18-23.
- 142.** Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):554-60.
- 143.** Ganz P BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Ed) *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine* Six edition WB Saunders Company 1997 Chapter 34:1087- 1108.
- 144.** Gregg F FJ. Blood supply to the heart. In Hamilton WF, editor. *Handbook of Physiology, Section II, Volume II* Washington, DC, American Physiological Society:1517.
- 145.** Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters inhospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):37-45.

- 146.** Schaper W. Influence of physical exercise on coronary collateral blood flow in chronic experimental two-vessel occlusion. *Circulation*. 1982 May;65(5):905-12.
- 147.** Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res*. 1993 Feb;27(2):249-54.
- 148.** Pupita G, Mazzara D, Centanni M, et al. Ischemia in collateraldependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J*. 1993 Jul;126(1):86-94.
- 149.** Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J*. 1989 Feb;117(2):290-5.
- 150.** Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):554-60.
- 151.** Ejiri M, Fujita M, Miwa K, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1990 Feb;119(2 Pt 1):248-53.
- 152.** Arnaout, M.A.: Cell Adhesion Molecules. Textbook of Rheumatology.(Eds). Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge. C.B. 4th Edition, Philadelphia,London. Toronto, Montreal, Sydney. Tokyo, WB Saunders Company, 1993, 213-226.
- 153.** Cronstein, B.N., Weissman, G.: The Adhesion Molecules of Inflammation. *Arthritis Rheum*. 1993 Feb;36(2):147-57.
- 154.** Arnaout, M.A.: Cell Adhesion Molecules. Textbook of Rheumatology.(Eds). Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge. C.B. 4th Edition, Philadelphia,London. Toronto, Montreal, Sydney. Tokyo, WB Saunders Company, 1993, 213-226.



- 155.** Arnaout, M.A.: Cell Adhesion Molecules. Textbook of Rheumatology.(Eds). Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge. C.B. 4th Edition, Philadelphia,London. Toronto, Montreal, Sydney. Tokyo, WB Saunders Company, 1993, 213-226.
- 156.** Cronstein, B.N., Weissman, G.: The Adhesion Molecules of Inflammation. Arthritis Rheum. 1993 Feb;36(2):147-57.
- 157.** Albelda. S.M.: Endothelial and Epithelial Cell Adhesion Molecules. Am. J. Respir. Cell. Am J Respir Cell Mol Biol. 1991 Mar;4(3):195-203..
- 158.** Montefort, S., Holgate, S.: Adhession Molecules and Their Role in Inflammation. Respir Med. 1991 Mar;85(2):91-9.
- 159.** Kok.uludag, A.: Romatoid Artritin Spesifik Immünoterapisi. Romatoloji Bütlteni 1(2): 41-45, 1993.
- 160.** Olgey M. Behcet Hastahgında Interselliiler Adezyon Molekiilii-1 Diizeyleri GATA le Hastahklan Bilim Dali Uzmanhk Tezi, Ankara, 1994.
- 161.** Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins basic pathology, 9th ed. Elsevier, p34-36, 2013.
- 162.** Cellular and Molecular Immunology(5th Ed.) Abbas AK, and Lichtman, Editor: Saunders, Philadelphia, 2003.
- 163.**Horváth, G; Serru V, Clay D, Billard M, Boucheix C, Rubinstein E. CD19 is linked to the integrin-associated tetraspans CD9, CD81, and CD82. J Biol Chem. 1998 Nov 13;273(46):30537-43.
- 164.** Burke F, Relf M, Negus R, Balkwill F. A cytokineprofile of normal and malignant ovary. Cytokine. 1996 Jul;8(7):578-85.
- 165.** Du Villard L, Guiguet M, Cassasnovas Diagnostic value of serum IL 6 level in monoclonal gammopathies. Br J Haematol. 1995 Feb;89(2):243-9.

- 166.** Seymour J, Robert M, Gafel MD, et al. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1;121(9):633-40.
- 167.** Robertson MJ, Ritz J: Biology and clinical relevance of Human Natural Killer Blood. 1990 Dec 15;76(12):2421-38.
- 168.** Granchi, D., Cenni, E., Verri, E., Ciapetti, G., Gamberini, S., Flowcytometric analysis of leukocyte activation induced by polyethyleneterephthalate with and without pyrolytic carbon coating, *J Biomed Mater Res.* 1998 Mar 15;39(4):549-53..
- 169.** Davignon, D., Martz, E., Reynolds, T., Kurzinger, K., Springer, T.A., Lymphocyte function associated antigen 1(LFA-1): a surface antigen distinct from Lyt-2,3 that participates in T lymphocyte-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Jul;78(7):4535-9.
- 170.** Sanchez-Madrid, F., Krensky, A.M., Ware, C.F., et al. Three distinct antigens associated with human T-lymphocyte-mediated cytotoxicity: LFA-1, LFA-2, and LFA-3. *Proc. Natl. Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982 Dec;79(23):7489-93.
- 171.** Ostermann, G., Weber, K.S., Zerneck, A., Schroder, A., Weber, C., JAM-1 is a ligand of the beta(2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nat Immunol.* 2002 Feb;3(2):151-8.
- 172.** Cavazzana-Calvo, M., Bordignon, P., Michel, G., et al. A phase III trial of partially incompatible bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukaemia in children: prevention of graft rejection with anti- LFA-1 and anti-CD2 - antibodies *Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse. Br. Br J Haematol.* 1996 Apr;93(1):131-8.
- 173.** Maraninchi, D., Mawas, C., Stoppa, A.M., et al. Anti LFA1 monoclonal antibody for the prevention of graft rejection after T celldepleted HLA-matched bone marrow transplantation for leukemia in adults. *Bone Marrow Transplant.* 1989 Mar;4(2):147-50.

- 174.** Werther, W.A., Gonzalez, T.N., O'Connor, S.J., et al. Humanization of an anti-lymphocyte function associated antigen(LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *J. J Immunol.* 1996 Dec 1;157(11):4986-95.
- 175.** Meier-Kriesche, H.U., Schold, J.D., Srinivas, T.R., Howard, R.J., Fujita, S., Kaplan, B., Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus *Am J Transplant.* 2005 Sep;5(9):2273-80.
- 176.** Granchi, D., Cenni, E., Verri, E., Ciapetti, G., Gamberini, S., Flowcytometric analysis of leukocyte activation induced by polyethyleneterephthalate with and without pyrolytic carbon coating, *J Biomed Mater Res.* 1998 Mar 15;39(4):549-53.
- 177.** Barclay, A.N., Brown, M.H., Aka, L., et al., CD11b: The Leucocyte Antigen Facts Book, 2nd edn. San Diego: Academic Press, 1997.
- 178.** Li, N., Hallden, G., Hjemdahl, P., A whole-blood flow cytometric assay for leukocyte CD11b expression using fluorescence signal triggering, *Eur. J Eur J Haematol.* 2000 Jul;65(1):57-65.
- 179.** Latger-Cannard, V., Besson, I., Doco-Lecompte, T., Lecompte, T., A standardized procedure for quantitation of CD11b on polymorphonuclear neutrophil by flow cytometry: potential application in infectious diseases. *Clin. Lab. Haematol. Clin Lab Haematol.* 2004 Jun;26(3):177-86.
- 180.** Kobayashi, T., Kimura, H., Okada, Y., Inoue, Y., Increased CD11b expression on polymorphonuclear leukocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease, *Clin Exp Immunol.* 2007 Apr;148(1):112-8.
- 181.** Brom, J., Koller, M., Schluter, B., Muller-Lange, P., Ulrich Steinau, H., Konig, W., Expression of the adhesion molecule CD11b and polymerization of actin by polymorphonuclear granulocytes of patients endangered by sepsis : *Burns.* 1995 Sep;21(6):427-31.

- 182.** Stephen, I., Neil, A., Hotchin, B., Role of the cytoskeleton in rapid activation of CD11b/CD18 function and its subsequent downregulation in neutrophils, *J Cell Sci.* 2000 Aug;113( Pt 15):2737-45.
- 183.** Mazzone, A., De Servi, S., Mazzucchelli, I., et al., Increased expression of CD11b / CD18 on fagocytes in ischaemic disease: a bridge between inflammation and coagulation, *Eur J Clin Invest.* 1997 Aug;27(8):648-52.
- 184.** Kalkan M1, Sahin M, Kalkan A, Güler A, Tas M, Bulut M, Demir S, Açar R, Arslantas U, Oztürkeri B, Güler Y, Akçakoyun M. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Perfusion.* 2014 Feb 17.
- 185.** Arras M, Wulf DI, Scholz D, Winkler B, Schaper J, Schaper W. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;101(1):40-50.
- 186.** Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest.* 2010 May;40(5):465-76.
- 187.** Grundmann S1, Schirmer SH, Hekking LH, Post JA, Ionita MG, de Groot D, van Royen N, van den Berg B, Vink H, Moser M, Bode C, de Kleijn D, Pasterkamp G, Piek JJ, Hoefer IE. Endothelial glycocalyx dimensions are reduced in growing collateral arteries and modulate leucocyte adhesion in arteriogenesis. *J Cell Mol Med.* 2009 Sep;13(9B):3463-74.
- 188.** Kalkan M1, Sahin M, Kalkan A, Güler A, Tas M, Bulut M, Demir S, Açar R, Arslantas U, Oztürkeri B, Güler Y, Akçakoyun M. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Perfusion.* 2014 Feb 17. [Epub ahead of print]
- 189.** Ayhan S1, Ozturk S, Erdem A, Ozlu MF, Memioglu T, Ozyasar M, Yazici M. Hematological parameters and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Winter;18(1):e12-5.

- 190.** Steffens S, Burger F, Pelli G, Dean Y, Elson G, Kosco-Vilbois M, Chatenoud L, Mach F. Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. *Circulation*. 2006 Oct 31;114(18):1977-84.
- 191.** Amir O, Spivak I, Lavi I, Rahat MA. Changes in the monocytic subsets CD14(dim)CD16(+) and CD14(++)CD16(-) in chronic systolic heart failure patients. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:616384.
- 192.** M. Nahrendorf, M. J. Pittet, and F. K. Swirski, "Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction," *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2437-45.
- 193.** Sugiyama Y, Yagita Y, Oyama N, Terasaki Y, Omura-Matsuoka E, Sasaki T, Kitagawa K. Granulocyte colony-stimulating factor enhances arteriogenesis and ameliorates cerebral damage in a mouse model of ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):770-5.
- 194.** Herold J, Francke A, Weinert S, Schmeisser A, Hebel K, Schraven B, Roehl FW, Strasser RH, Braun-Dullaeus RC.. Tetanus toxoid-pulsed monocyte vaccination for augmentation of collateral vessel growth. *J Am Heart Assoc*. 2014 Apr 14;3(2).

## 7. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 21/02/2012  
**TOPLANTI NO** : 2012/03

#### **KARARLAR :**

12- ZKÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim AKPINAR'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-12-21/02 Protokol no'lu "Koroner Kolateral Akım Saptanan Hastalarda Lökosit Adezyon ve Aktivasyon Moleküllerinin Flowsitometrik Ölçümü" konulu çalışmasının; Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN**  
**Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**