

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE
SCUBE (SİNYAL PEPTİD CUB-EGF ETKİ ALANI
İÇEREN PROTEİN) DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Burak Oğulcan YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cemil Zencir

AYDIN 2021

TEŞEKKÜR

Eğitimimde büyük emekleri olan, hiçbir konuda bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, her zaman asistanlarının daha iyi birer uzman doktor olması için elinden geleni yapmaktan çekinmeyen Sayın Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam, Prof. Dr. Hasan Güngör'e,

Tez danışmalığımı yürüterek tezimin bu noktaya gelmesinde çok emeği olan çok değerli hocam Doç. Dr. Cemil Zencir' e,

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çok sevdiğim ve saydığım, hoşgörülü değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Tarkan Tekten, Prof. Dr. Ceyhun Ceyhan, Prof. Dr. Alper Onbaşılı, Prof. Dr. Çağdaş Akgüllü ve Doç. Dr. Ufuk Eryılmaz'a en derinden teşekkürlerimi sunarım.

Her ne kadar uzakta olsalar da tüm eğitim hayatımda olduğu gibi tıpta uzmanlık eğitimim boyunca da bana her konuda destek olan ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, eğitim ve öğretimimde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem Gülay Yıldırım'a, babam Şahin Yıldırım'a, kız kardeşim Merve Yıldırım'a benim ailem oldukları için teşekkür ederim.

Zorlu tıp eğitiminin 11 yılını birlikte göğüslediğim ve asistanlığın en zor zamanlarını atlatmamda büyük payı olan en yakın arkadaşım ve aynı zamanda eşim Dr. Fatma Yıldırım'a teşekkür ederim. İkinci annem sevgili Nejla Yıldırım ve babam Seyfi Yıldırım'a bu zorlu tez sürecinde destekleri için teşekkür ederim.

Asistanlığımın boyunca benimle birlikte çalışan çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Fatih Sivri, Dr. Sercan Çayırılı, Dr. Cem Yeşilkaya, Dr. Özgün Demiroğlu, Dr. Oğuzhan Göde ve Dr. Berk Mutlu'ya uyumlu ve huzurlu çalışma ortamımız için teşekkür ederim.

Koroner anjiyografi, ekokardiyografi, servis ve poliklinikte birlikte çalıştığım bütün hemşire, sekreter ve personellere ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Burak Oğulcan YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
RESİM DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Arter Duvarı Histolojisi	4
2.1.4. Aterosklerozun Patofizyolojisi	5
2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.1. Lipit Düzeyleri ile İlişkili Risk Faktörleri	6
2.1.5.2. Lipit Düzeyleri ile İlişkili Risk Faktörleri	8
2.1.5.3. Sigara Kullanımı.....	7
2.1.5.4. Hipertansiyon	9
2.1.5.5. Obezite.....	11
2.1.5.6. Fiziksel İnaktivite	12
2.1.5.7. Cinsiyet.....	12
2.1.5.8. Yaş	13
2.1.5.9. Beslenme Alışkanlığı.....	14
2.1.5.10. Aile Öyküsü.....	16
2.1.5.11. Diğer Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri	16

2.2. Koroner Kollateral Dolaşım	17
2.2.1. Koroner Kollateral Damar Gelişimi	19
2.2.1.1. Birinci Aşama	20
2.2.1.2. İkinci Aşama.....	20
2.2.1.3. Üçüncü Aşama.....	20
2.2.2. Arteriyogenez ve Anjiyogenez	21
2.2.3. Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	22
2.2.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik ve Fonksiyonel Önemi.....	23
2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Gelişimini Etkileyen Faktörler	24
2.2.5.1. Obstrüksiyonun Gelişme Hızı ve Ciddiyeti.....	24
2.2.5.2. Anjina Pektoris	25
2.2.5.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri	25
2.2.5.4. Kalıtsal Faktörler	26
2.2.5.5. Egzersiz	27
2.2.5.6. Farmakolojik Faktörler	27
2.2.5.7. Endojen Mediyatörler	29
2.2.6. Diyabetik Hastalarda Kollateral Dolaşım.....	30
2.3. Ateroskleroz	32
2.3.1. Tanım.....	32
2.3.2. Risk Faktörleri	33
2.3.3. Aterosklerotik Lezyonların Oluşumu	34
2.3.4. Lezyonların Büyümesi ve Hastalığın İlerlemesi	35
2.3.5. Plak Aktivasyonu, Tromboz ve Enfarkt	36
2.4. Sinyal Peptid CUB-EGF Etki Alanı İçeren Proteinler (SCUBE).....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41

3.1. Hasta Kriterlerinin ve Gruplarının Belirlenmesi	41
3.2. SCUBE Düzeylerinin Belirlenmesi	42
3.3. İstatistiksel Analizler	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri ve Gruplar Arası Karşılaştırması	44
4.2. Hastaların SCUBE1 Düzeylerinin Demografik ve Klinik Verilerine göre Karşılaştırması	47
4.3. Hastaların Demografik ve Klinik Verilerinin Rentrop Sınıflarına göre Karşılaştırması...	48
4.4. Hastaların SCUBE1 Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları	50
5. TARTIŞMA.....	53
ÖZET	66
ABSTRACT	67
KAYNAKLAR	68

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) 2018 kılavuzlarına göre kan basıncının ve hipertansiyon derecesinin tanımı ..	10
Tablo II. Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre yetişkinler için kan basıncının sınıflandırılması	10
Tablo III. Aterosklerozun risk faktörleri (191)	33
Tablo IV. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	45
Tablo V. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Grup 1+2 ve Grup 3 arasında karşılaştırılması.....	46
Tablo VI. Hastaların demografik ve klinik verilerine göre SCUBE1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo VII. Hastaların demografik ve klinik verilerinin Rentrop sınıflarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo VIII. Hastaların SCUBE1 düzeylerinin Rentrops sınıflarıyla korelasyon analiz sonuçları.....	50
Tablo IX. Tüm hastaların SCUBE1 değerlerinin koroner arter hastalığı varlığının kestirimi için ROC analizi	50
Tablo X. SCUBE1 değerlerinin koroner kollateral dolaşım varlığının kestirimi için ROC analizi.....	51

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Fibröz plakların oluşumu. Yüksek homosistein ve anjiyotensin II seviyelerinin de (anjiyotensin dönüştürücü enzim olan ACE'nin etkisiyle üretilen) dahil olduğu bir dizi risk faktörü, düz kas hücrelerinin (SMC) göçünü veya proliferasyonunu uyarır. Östrojenler, plazma lipoprotein seviyeleri üzerinde faydalı etkiler gösterirler ve ayrıca endotel hücreleri tarafından nitrik oksit (NO) ve prostasiklin üretimini uyarırlar. CD40 ve CD40 ligandının (CD40L) etkileşimi, inflamasyonu, SMC büyümesini ve matris birikimini etkileyebilen interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinleri eksprese etmek için T lenfositleri ve makrofajları uyarır. İntimal SMC'ler hücre dışı matriks salgılar ve fibröz bir kep oluşturur (195).....	37
Şekil 3.1. SCUBE protein düzeylerinin ölçümü için standart konsantrasyonlara karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğri	43
Şekil 4.1. SCUBE1 değerlerinin koroner arter hastalığı varlığının kestirimi için ROC grafiği	51
Şekil 4.2. SCUBE1 değerlerinin koroner kollateral dolaşım varlığının kestirimi için ROC grafiği	52

RESİM DİZİNİ

Resim 2.1. Sağ koroner arteriyogramın sol ön oblik görünümü. Sol sirkumfleks koroner arter (LCX) proksimalde tıkanır ve sağ koroner arterden (RCA) kollateral dolaşım yoluyla tamamen dolar (1).....	18
---	----



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Arteriole-Arteriolar Anastomozlar
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADP	: Adenozindifosfat
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ApoB	: Apolipoprotein
Bfgf	: Bazik Fibroblast Büyüme Fak- Törünün
B-FGF	: Bazik-FGF
CD40L	: CD40 Ligandının
CRP	: C-Reaktif Protein
CUB	: Kompleman Proteini C1r/C1s, UEGF VE BMP1
DM	: Diyabetse Mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzim Linked İmmunosorband Assay
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HTG	: Hipertrigliserideminin

IFN- γ	: İnterferon Gama
IL-1 β	: İnterlökin 1 Beta
inEKG	: İnttrakoroner Elektrokardiyogramda
KAH	: Koroner Arter Hastalıkları
KAI	: Kollateral Akım İndeksi
KKD	: Koroner Kollateral Dolaşım
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıkların
LCX	: Sol Sirkumfleks Koroner Arter
LDL	: Dansiteli Lipoprotein
LDL-C	: Kolesterol
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinazın
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Proteinini
MCP-1	: Monositkemoatraktan Protein-1
MPO	: Miyeloperoksidaz
NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III	
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PatenT2	: Prevalansı Çalışması 2
PCOS	: Polikistik Over Sendromunun
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDGF-C ve -D: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-C ve -D	
PLC	: Fosfolipaz C
RCA	: Sağ Koroner Arterden
ROC	: Receiver Operating Characteristic Curve

SCUBE	: Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein
SMC	: Düz Kas Hücreleri
SNP	: Nükleotitli Polimorfizimler
ST	: Sten Strombozunun
STEM	: Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
TGF- α	: Tümör Büyüme Faktör
TGF- β	: Tümör Büyüme Faktör Beta
TNF- α	: Tümör Nekrosiz Faktör-Alfa
VCAM-1	: Vasküler Adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-1-2	: Tirozin Kinaz Reseptörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kollateral dolaşım (KKD), normal kalpte bulunan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik, uyum sağlayıcı bir yanıt olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır. KKD gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez mekanizmaları rol oynamaktadır (1).

Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları (KAH) tüm bilim ve teknolojilerde yaşanan gelişmelere rağmen hala en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. KAH kompleks birçok patofizyolojik süreç taşımasına rağmen en sık ateroskleroz zemininde gelişmektedir. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüme en çok neden olan faktör olarak bilinir. Ateroskleroz, çeşitli moleküllerin karmaşık etkileşimlerini içerir ve aterosklerozun tüm aşamalarında inflamasyonun önemi büyüktür (2). Koroner arter hastalığında ateroskleroz için risk faktörleri ile bu hastalığın komplikasyonlarının altında yatan tüm biyolojik ve anatomik bağlantıların açıklığa kavuşturulması güçtür (3). Ancak koroner kollaterallerin, KAH hastalarında miyokardiyumu korumaya yardımcı olabildiği bilinmektedir (4). İyi gelişmiş kollateral damarlar akut miyokart infarktüsü sırasında infarkt alanını sınırlamakta, sol ventrikül anevrizması ve kalp yetmezliği oluşmasını engelleyebilmekte ve bunun sonucu olarak hastane içi ve uzun dönem mortalite ve morbiditede önemli azalmalara yol açmaktadır. Bu nedenle, kollateral damarların gelişimini etkileyebilecek biyolojik faktörlerin incelenmesi önem kazanmıştır (5).

SCUBE (Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein) molekülü ağırlıklı olarak erken embriyogenez sırasında gonadlarda, gelişmekte olan dokularda, merkezi sinir sisteminde, dermamyotomlarda, parmak mezenkiminde, uzuv tomurcuklarında, endotelde ve inaktif trombositlerin alfa granüllerinde tespit edilmiştir (6). Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. Hücrede periferik membran proteini şeklinde ya da ekstraselüler bölgeye salgılanmış protein olarak bulunabilir (7). Yapılan çalışmalarda SCUBE molekülünün trombosit agregasyonunda, anjiyogenez ve arteriyogenezde, sinir sistemi gelişiminde ve karsinogenezde de rolü olduğu görülmüştür (8-11).

SCUBE ailesine ait proteinler insan dokularında ve kültür edilmiş hücrelerde tespit edilmiştir. Ayrıca SCUBE1 ve SCUBE3 proteinlerine çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda rastlanmıştır (12). Akut koroner sendrom (AKS) ve inmede SCUBE protein düzeylerinin, semptomların başlangıcından en erken 6 saat sonra pik değerine ulaştığı fakat 36-60 saat sonra 96. saate kadar düşmeye devam ettiği tespit edilmiştir (8). Favre ve ark. yaptıkları araştırmada akciğerde meydana gelen vasküler gelişim ve anjiogeneze SCUBE'in etkisi olduğunu göstermişlerdir (9). Mentese ve ark. endotel hasarı yaparak kanamaya neden olan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi hastalığında SCUBE1 seviyelerini araştırmış ve bu hastalarda yüksek seviyelerde olduğunu tespit ederek, SCUBE1'in bu hastaların tanı ve prognozunda yeri olabileceğini göstermişlerdir (10). Vanpoucke ve ark. tarafından yapılan, prostat gelişiminde gen ekspresyonların seri analizinde SCUBE1 proteinine rastlanmış, prostat kanseri stromal hücrelerinde eksprese olarak karsinogenez ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (11). Orr ve ark. tarafından yapılan in vivo çalışmada; kanser ile ilişkili fibroblast aktivitesini azaltmak için SCUBE1 kullanılarak tümör boyutunda, epitelyal büyümesinde ve invazyonunda azalma elde edilmiş ve SCUBE1'in prostat kanserinde rolü olduğu kanıtlanmıştır (13). Mentese ve ark. çalışmalarında mide kanserli hastalarda artmış SCUBE1 konsantrasyonlarını göstermişlerdir (14). Yang ve ark. yaptığı çalışmada romatoid artrit patogenezinde önemli bir yeri olan anjiyogenez ile SCUBE1 ve SCUBE2 seviyesi arasında doğru orantılı ilişkiyi tespit etmiştir (15). SCUBE2 diffüz intimal kalınlaşma ve aterosklerotik plak hayvan modellerinde hasarlı karotid arterde ve aoritik sinüste eksprese edildiği belirlenmiştir. Ayrıca insan aterosklerotik arterlerinde, diffüz intimal kalınlaşması olan insan koroner arterlerinde ve ileri derece aterosklerotik plak lezyonlarında da rastlanmıştır (12).

Literatürde bu zamana kadar yapılan çalışmalarda koroner arter hastalarında KKD gelişimi ile SCUBE1 düzeyi arasındaki ilişkiye dair herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu nedenle bu prospektif tek merkezli çalışmada KKD gelişen KAH hastalarında serum SCUBE1 düzeyi incelenerek bu iki parametre arasındaki ilişkinin sorgulanması amaçlanmıştır. Böylelikle KAH hastalarında KKD gelişiminde SCUBE1 düzeylerinin olası rolünü ortaya çıkarmaya yönelik bilgiler sunularak literatüre katkıda bulunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Tanım

Koroner Arter Hastalığı (KAH) kalp kasını besleyen koroner arterler olarak adlandırılan atar damarların daralma veya tıkanması ile kan akımının kısmi ya da tam kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklara denir. KAH'ın en önemli nedeni halk arasında damar sertliği olarak bilinen "ateroskleroz"dur. KAH çeşitli belirti ve bulgularla ortaya çıkabileceği gibi asemptomatik de seyredebilir. İleri evrelerde hayatı tehdit edebilen kalp krizine yol açabilir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Başta KAH olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların (KVH'ler) başlıca belirtilerinin ortaya çıkışında dramatik değişiklikler görülebilmektedir. KVH'ler artık dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedeni olarak kabul edilmektedir (17). Dünya çapında 2015 yılında, 17, 7 milyon kişinin KVH nedeniyle öldüğü ve bu sayının tüm küresel ölümlerin %31'ini temsil ettiği tahmin edilmiştir. Bu ölümlerin 7, 4 milyonu KAH, 6, 7 milyonu inme nedeniyle olmuştur (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 92, 1 milyon yetişkin en az bir tip KVH geçirmiştir. ABD'de 2030'a kadar, yetişkin nüfusun %43, 9'unun bir tip KVH geçireceği tahmin edilmektedir. Ancak 2004'ten 2014 yılına kadar ABD'de, KVH nedeniyle ölüm oranının %25, 3'e düştüğü tespit edilmiştir (19). Küresel KVH ölümlerinin dörtte üçü, düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan 2015 yılında 17 milyon erken ölümlerin (70 yaşın altındaki) %82'si düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir ve %37'si KVH'lerden kaynaklanmıştır. Bu oran da erkek ve kadınlarda neredeyse eşittir (18, 20, 21).

Kardiyovasküler hastalıklar, Avrupa topluluklarında erken ölümlerin ve önemli bir yeti yitiminin nedenidir ve artan sağlık harcamalarının büyük bir kısmından sorumludur (22). KVH Türk popülasyonunda da morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Türkiye genelinde erişkinlerde KVH sıklığı %67 olarak bulunmuştur. Altmış yaşını aşmış grupta bu sıklık, kadın ve erkek için %15'i geçmektedir (23). KVH'ler Türkiye'de ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır ve 2010 yılında tüm ölüm nedenlerinin %47, 73'ünü oluşturmuştur (24).

KAH nedeniyle yıllık ölüm hızı erkek hastalarda binde 5, 2, kadın hastalarda binde 3, 2'dir (25).

2.1.3. Arter Duvarı Histolojisi

Vasküler sistem damarlarının yapısı, bireysel işlevlerine ve anatomik ilişkilerine uyacak şekilde oldukça özelleşmiştir. Bu ayrımsal özellikler, damar duvarının üç tabakasında da görülmektedir.

Tunika eksterna veya tunika adventisya (Dış tabaka), damar duvarının en dış tabakasıdır. Damar bütünlüğünden ve fiziksel duvar gerilime karşı dirençten sorumludur. Tunika eksterna, damar duvarı hücrelerini besleyen damarlar ve sinirler olan sırasıyla Vasa Vasorum ve nevi Vasorum'u barındırır. Bunlar "damarın damarları" ve "damarın sinirleri" olarak da adlandırılır. Kolajen Tunika eksternada bulunan ana bileşendir ve damarların yakındaki yapılara ve dokulara tutunmasını kolaylaştırır (26).

Tunika media, damar duvarının orta tabakasıdır. Tunika media genellikle vasküler sistemin arteriyel kısımlarında daha kalındır ve damar lümeninin çapını değiştirebilen transvers diziliimli düz kas hücrelerini içerir. Medianın kalınlığı, damar tipleri arasında büyük ölçüde değişir, bazı arterlerde oldukça kalındır ve bazı damarlarda ise neredeyse hiç fonksiyonu yoktur. Tunika media elastik lameller de içerir ve mediyayı eksternadan ayıran bir elastik lif tabakası olan eksternal elastik membranla sarılır (26).

Tunika intima, lümen içeriğine maruz kalan ve bunlarla etkileşime giren damar duvarının en iç tabakasıdır. Tunika intima, öncelikle herhangi bir damarın en iç tabakası olan tek basit bir skuamöz endotelyal hücre tabakası tarafından tanımlanır. Endotel, ekstrasellüler matriks olarak da bilinen bazal bir laminayla desteklenir. Bazen tunika intima düz kas, kollajen ve elastik liflerden oluşabilen ve kalınlığı değişebilen subendotelyal tabaka ile çevrilidir. Tunika interna, kendisini Tunika media tabakasından ayıran bir elastik lif tabakası olan internal elastik membranla sarılır. Arteriyel sistemde, özellikle muskuler arterlerde kalındır ve tüm venöz sistemde ise incedir (27).

Bu üç tabaka, vasküler sistemin birçok farklı damarında bulunurken, vasküler sistemdeki rollerine uyum sağlamak için tabakalarda belirginleşmeler veya azalmalar görülebilir. Buna segmental farklılaşma adı verilir. Gros vasküler sistemin yapısı, kalbin çıkışlarında arteriyel sistemde başlar. Kan daha sonra bu damarlar boyunca proksimalden

distale doğru aşamalı şekilde akar.

2.1.4. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Ateroskleroz (athere – bulamaç, skleroz- sert), arter duvarında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol (LDL-C) başta olmak üzere lipoprotein parçacıklarının arter intimasında birikmesi ve okside olmasının ardından gelişen, inflamatuvar, fibroproliferatif ve sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozun klinik semptomları damar daralmasına bağlı anjina pectoris ve plak instabilitesine bağlı AKS'lerdir (28).

Hiperkolesterolemi, aterosklerozun ana tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilir. Plazma kolesterol seviyelerindeki artış, lipidlerin, özellikle LDL-C partiküllerinin arter duvarına göçüne izin veren arteriyel endotelial geçirgenlikte değişikliklere neden olur. Dolaşımdaki monositler, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve selektinler gibi adezyon moleküllerini eksprese eden endotel hücrelerine yapışır ve sonuç olarak subendotelial boşlukta diyapedez yoluyla göç eder (29). Subendotelial boşluğa girdikten sonra, monositler makrofaj özellikleri kazanır ve köpüklü (foamy) makrofajlara dönüşür. Subendotelial boşluktaki LDL partikülleri oksitlenir ve güçlü kemoatraktanlar haline gelir. Bu süreçler, yalnızca doğal ve modifiyeli lipoproteinleri ve anyonik fosfolipitleri bağlayan makrofajlar tarafından eksprese edilen radikal temizleyici (scavenger) reseptörler (A, B1, CD36, CD68, fosfatidilserin ve oksitlenmiş LDL için) yoluyla hücre içi kolesterol birikimini artırır (29).

Koroner trombüslerin çoğu plak rüptüründen (%55-65), ardından erozyonlardan (%30-35) ve en az sıklıkla kalsifiye nodüllerden (%2-7) kaynaklanır (29). Rüptüre meyilli plaklar tipik olarak ince ($\leq 65 \mu\text{m}$) ve iltihaplı fibröz kepi büyük, yumuşak, lipit açısından zengin nekrotik bir yapıya sahiptir. Diğer yaygın özellikleri arasında yeniden şekillenen geniş alanlar, büyük plak boyutu (plak alanının $> \%30$ 'u), plak kanaması, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon ve "benekli" kalsifikasyonlar bulunur. Hassas plaklar monositleri, makrofajları ve T hücrelerini içerir. T hücreleri, makrofajlar üzerindeki etkileriyle plakların hassasiyetini artırır (30).

Framingham çalışmasından elde edilen verilerin analizinden sonra LDL-C, trigliseritler ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), aterosklerotik hastalığın güçlü bağımsız prediktörleri olarak ortaya çıkmıştır. Diğer parametrelerin rolü araştırılırken, trigliseritler,

LDL-C ve HDL-C, gelecekteki aterosklerotik olaylar için risk tahminlerinin temel taşıdır. Düşük HDL-C'nin erken aterosklerozun güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiş ve risk tahmin skorlarının çoğunda yer almıştır (31). Bununla birlikte, çok yüksek HDL-C seviyelerinin ateroskleroza karşı devamlı koruma ile ilişkili olduğu bulunmamıştır. Başka bir deyişle HDL-C'nin ateroskleroza karşı koruma mekanizması halen tartışmalıdır fakat ortaya çıkan kanıtlar, HDL seviyelerinden ziyade, fonksiyonel HDL'nin disfonksiyonel HDL'ye oranının önemli olabileceğini göstermektedir (31).

Hipertrigliserideminin (HTG), KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek trigliserit seviyeleri genellikle düşük HDL-C seviyeleri ile ve yüksek düzeyde küçük yoğun LDL partikülleri ile ilişkilidir. HTG'e sahip yetişkin bireylerin yaklaşık üçte birinde trigliserit seviyeleri 1,7 mmol / l'nin (150 mg / dL) üzerindedir (31).

Lipoprotein (a), LDL'nin özel bir formudur ve LDL benzeri bir partikülden ve spesifik apolipoprotein (apo) A'dan oluşur. Yüksek lipoprotein (a) düzeyi, aterosklerozun ek bir bağımsız risk belirtecidir ve genetik veriler, bu düzeyin aterosklerotik vasküler hastalığın ve aort stenozunun patofizyolojisinde görev alma olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir (32).

2.1.5. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri

Kardiyovasküler arter hastalıkları için birçok risk faktörü mevcuttur. Bir kısmı kontrol edilebilirken bir kısmı edilemez. Kontrol edilebilen (değiştirilebilir) risk faktörleri sırasıyla; yüksek kan basıncı, yüksek kan kolesterol seviyeleri, sigara içiciliği, diyabet, aşırı kilo veya obezite, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme ve strestir. Kontrol edilemeyen risk faktörleri (konvansiyonel) ise şunlardır; yaş (sadece yaşlanmak riski artırır), cinsiyet (erkekler genellikle daha yüksek risk altındadır), aile öyküsüdür (33).

2.1.5.1. Lipit Düzeyleri ile İlişkili Risk Faktörleri

Lipoproteinler vücutta büyüme, gelişme ve enerji sağlanması için hücrelere lipit taşıyan partiküllerdir. Bu lipoproteinlerden LDL, damar duvarında iki yönlü lipit transportu yapar ve aterosklerotik potansiyele sahiptir (34). Aterosklerozun tüm aşamalarında yüksek LDL seviyeleri önemli rol oynar. HDL kolesterol ise antiaterojeniktir, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlar ve LDL oksidasyonunu inhibe eder (35).

Sıklıkla metabolik sendromun bir parçası olarak ortaya çıkan trigliserit yüksekliği, yapılan son çalışmalarda KAH için bir risk faktörü olarak ortaya konulmuştur. Genellikle diyabetes mellitus, obezite, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler ve yüksek doz beta-bloker gibi ilaçlar, ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid yüksekliğine neden olurlar (36, 37).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı yetişkin tedavi paneli ATP-III 2004 kriterlerine göre, yaşa göre hipertrigliseridemi prevalansı yetişkinlerde %12, yüksek trigliseridler düzeyi prevalansı %33, 4, yüksek LDL-C prevalansı %4, 8 ve düşük HDL-C prevalansı %24, 3'tür (38). Yaş, cinsiyet, sigara, alkol, fiziksel aktivite, diyet, hemoglobin konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncına göre ayarlandıktan sonra bel-kalça oranında 0, 1 birimlik artışın, trigliserit, toplam kolesterol ve LDL-C düzeylerindeki anlamlı artışlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda, erkeklere kıyasla HDL-C düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Framingham KKH risk skorunun yaşa göre düzeltilmiş prevalansları erkekler ve kadınlar için sırasıyla %16, 3 ve %0, 6 bulunmuştur. Dolayısıyla erkeklerde hipertrigliseridemi prevalansı yüksek iken kadınlarda düşük HDL-C prevalansı daha yüksektir. Her iki cinsiyette de yüksek hiperkolesterolemi prevalansı görülmüştür (39).

2.1.5.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında salgın hale gelmiştir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (40, 41). DM tanısının etkileri, KAH tanısı kadar ciddidir. Tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette kardiyovasküler mortalite, DM veya miyokard enfarktüsü öyküsü ile yükselmektedir ve ikisi son derece sinerjiktir (42). Ek olarak, DM (özellikle tip 2 DM) KKH için kümelenmiş risk faktörleri ile ilişkilidir. DM'li yetişkinler arasında hipertansiyon prevalansı %75 ile %85 arasında, yüksek LDL prevalansı için %70 ile %80 arasında ve obezite prevalansı %60 ile %70 arasında değişmektedir (43). KAH, hem tip 1 hem de tip 2 DM'de ana ölüm nedenidir (5). DM, kalp hastalığından ölme riskini kadınlarda iki kat, erkeklerde 4 kat artmaktadır. DM'li 65 yaş üstü bireylerin %70'inden fazlası bir tür kalp hastalığına veya felce bağlı olarak ölmüştür (41). Ayrıca, DM'li hastalarda miyokard enfarktüsü sonrası KAH yaygınlığına bağlı olarak mortalite artmıştır (44, 45).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüm perkütan koroner müdahale prosedürlerinin yaklaşık üçte biri DM'li hastalara uygulanmaktadır ve koroner arter baypas grefti ameliyatı geçiren hastaların ~%25'ine DM tanısı konmuştur (5). Bu prosedürlerin sonuçları DM'li hastalarda, DM olmayanlara kıyasla daha az etkili bulunmuştur. DM, restenoz (46) ve stent trombozu riski açısından ciddi klinik sonuçlarla birlikte arteriyel hasara yanıtı değiştirebilir (47). KAH hastalarının yönetiminde önemli gelişmelere rağmen, DM'li hastalar arasında koroner olay oranları hala yüksektir (48, 43).

2.1.5.3. Sigara Kullanımı

Sigara içiciliğinin KAH için güçlü bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bir dizi epidemiyolojik çalışma, sigara kullanımı ile ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve KAH nedeniyle ölüm arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Aktif içiciliğe ek olarak, pasif içicilik de KAH riski taşıyabilir. Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin ayrıntılı mekanizması henüz netlik kazanmamış olsa da sigara kullanımının aterojenez kadar trombogenez ile de ilişkili olduğu ileri sürülmekte ve kan trombosit davranışının bu süreçlerde ön plana çıktığı düşünülmektedir (49, 50).

Sigara içmenin trombosit işlevi üzerindeki etkisini araştırmak için en yaygın yaklaşım, ex vivo olarak agonistlere karşı trombosit agregasyon yanıtını ölçmektir. Bu agonistlere örnek olarak adenosindifosfat (ADP), kolajen, trombin, trombosit aktive edici faktör verilebilir (50). Trombosit agregasyonu ve sigara kullanımı çok sayıda çalışma ile incelenmiş ve sigaranın trombositler üzerinde iki etkiye sahip olduğunu göstermiştir (49, 50). Biri sigara içtikten kısa bir süre sonra meydana gelen trombosit aktivasyonunda önemli bir akut artış ve diğeri sigara içimleri arasındaki süre boyunca hücrenin aktivasyon maddelerine karşı kronik duyarsızlaşmasıdır. Sigara içmenin trombosit agregasyonu üzerindeki akut etkilerine ilişkin çok sayıda araştırma olmasına rağmen, sonuçlar çelişkili olmuştur (51). Blache ve ark, bir sigara dumanının inhalasyonundan 10 dakika sonra trombine trombosit agregasyonunun ve ADP'nin önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir (51).

Öte yandan kronik sigara etkilerine ilişkin, geleneksel trombosit agregometrik yöntemlerle ile ölçülen ex vivo agonistlere karşı artan, azalan veya değişmeyen trombosit agregasyon yanıtını gösteren çelişkili raporlar da mevcuttur (52, 53). Caerphilly İşbirlikli Kalp Hastalığı Çalışmasının sonuçları, ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyon yanıtının sigara

içenler arasında arttığını göstermektedir. Ancak bu bulgu esas olarak kısa süre önce sigara içen deneklerde görülmüştür (54). Tersine, Foo ve ark. sigara içmeyenlere kıyasla sigara içme alışkanlığı olanlarda, agregre ajanlara karşı trombosit agregasyonunun azaldığını göstermiştir (53). Geleneksel trombosit agregasyonu çalışmaları, sigara içiciliğinin in vivo trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerine ilişkin sağlayabilecekleri bilgiler doğal olarak sınırlıdır (49).

Onat ve ark. çalışmasına göre Türk erkeklerinin %60'ı ve kadınlarının %20'si sigara kullanmaktadır (25). Sigara içenlerde miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2, 7 kadınlarda 4, 7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler risk, yaşlı hastalarda bile hızla düşmeye başlamaktadır. Bir yılın sonunda %50 kadar azalan risk, 10 yıl kadar bir süre geçmesiyle koroner olay açısından giderek kaybolmaktadır. (25).

2.1.5.4. Hipertansiyon

İnsanların birçoğunda yüksek tansiyonun belirli bir nedeni tespit edilememektedir. Kısmen genetik yatkınlığa (esansiyel hipertansiyon) bağlı olduğu bilinmekle birlikte yüksek tansiyona sahip hastaların %95'inde esansiyel hipertansiyon görülmektedir. Hipertansiyon gelişme olasılığı yaşla birlikte artmakta ve 65 yaşındaki bireylerin yarısından fazlası hipertansiftir. Yüksek tansiyonu tedavi etmek inme, miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Sekonder hipertansiyon adı verilen başka bir yüksek tansiyon türü, genellikle doğum kontrol hapı kullanımı veya renovasküler hastalıklar gibi başka bir sorundan dolayı gençlerde daha yaygındır; (55).

Hipertansiyon tedavisi gereken hastaların yaklaşık %5'inde yüksek tansiyonun nedeni böbrek hastalığı gibi fiziksel bir nedene bağlı olma olasılığına rağmen hipertansiyon tedavisi gören hastaların %95'inde yüksek tansiyonun nedenleri bilinmemektedir (55).

Genel olarak, yüksek tansiyon veya hipertansiyon, 140 mm Hg veya daha büyük bir sistolik basınç ve/veya 90 mm Hg veya daha yüksek diyastolik basınç olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) 2018 kılavuzlarına göre hipertansiyonun tanımı Tablo I'de (56) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre yetişkinler için yüksek kan basıncının sınıflandırılması Tablo II'de gösterilmiştir (57).

Tablo I. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) 2018 kılavuzlarına göre kan basıncının^a ve hipertansiyon derecesinin tanımı

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek-normal	130-139	ve/veya	85-89
1. derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2. derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3. derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon ^b	≥140	ve	<90

a Kan basıncı kategorisi, sistolik veya diastolik olsun olmasın, oturmuş klinik kan basıncına ve en yüksek kan basıncına göre tanımlanır.

b İzole sistolik hipertansiyon, belirtilen aralıklardaki sistolik kan basıncı değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilir.

Aynı sınıflandırma, 16 yaşından itibaren her yaş için kullanılır.

Tablo II. Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre yetişkinler* için kan basıncının sınıflandırılması

Kan Basıncı Kategorisi	Sistolik Kan Basıncı		Diastolik Kan Basıncı
Normal	<120 mm Hg	ve	<80 mm Hg
Yüksek	120-129 mm Hg	ve	<80 mm Hg
Hipertansiyon			
Aşama 1	130-139 mm Hg	veya	80-89 mm Hg
Aşama 2	≥140mm Hg	veya	≥90 mm Hg

*İki kategoride sistolik ve diastolik kan basıncına sahip bireyler, daha yüksek kan basıncı kategorisine atanmalıdır.

Hipertansiyonda semptomlar genellikle komplikasyonlar oluşana kadar fark edilmediği için sessiz katil olarak adlandırılmaktadır. Yüksek tansiyon, mevcut kardiyovasküler hasara veya böbrek yetmezliğine rağmen uzun bir asemptomatik süreye sahiptir. Hipertansiyon teşhisi, dikkatli kan basıncı ölçümlerine ve önemli risk faktörlerinin değerlendirilmesine bağlıdır. Kan basıncı ölçümü değerlendirilirken iki ölçümün ortalaması alınmalıdır. Laboratuvar testleri arasında kan testleri (hemogloblin ve paketlenmiş eritrosit hacmi, elektrolitler, açlık kan şekeri,

serum lipidleri, serum kreatinin seviyeleri ve serum ürik asit), idrar analizleri (glukozüri, albuminüri) ve elektrokardiyogramda görülen kalp kası kalınlaşmasının kanıtları (kalp ritmi, miyokardiyal iskemi veya miyokard enfarktüsü belirtileri) ve sol ventrikül hipertrofisi veya ekokardiyogramı içerir (55).

Kan basıncına ek olarak JNC-VI, her bir hastanın genel risk profilini ve ilaç tedavisi ihtiyacını belirlemek için diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin, hedef organ hasarının ve ek kardiyovasküler hastalıkların dikkate alınması gerektiğini belirtir (58). Genel kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda, tek başına 160/100 mm Hg kadar yüksek bir kan basıncıyla bile yaşam tarzı değişiklikleri başlangıçta önerilir. Öte yandan, diyabetli hastalarda olduğu gibi genel riski yüksek olan hastalarda, kan basıncı 140/90 mm Hg'nin altında olsa bile antihipertansif ilaç tedavisi önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi hedefi 130/85 mm Hg'den daha düşük bir kan basıncıdır. Risk altındaki hastalarda acil ilaç tedavisi gerekli olabilir (55).

2.1.5.5. Obezite

Obezite kalp rahatsızlığı için önemli bir risk faktörüdür. Büyük bilimsel çalışmalar, kalp hastalığı riskinin obezite ile birlikte arttığını göstermektedir. Aşırı obez insanlar, KAH için yüksek risk altındadır (59).

Obezite kalp yetmezliği riskinizi artırır. Aşırı obezite, düzensiz kalp atışlarına da (aritmiler) sebep olur. Bu aritmiler, kardiyak arrest riskini üç katına çıkarabilir (59).

Obez kişilerde, fazlalaşmış olan yağ dokusunun kanlanma gereksinimindeki artışı karşılamak için, total kan volümü artar. Adipositlerin ürettiği leptin, atriyal natriüretik peptit, renin substrat anjiyotensin gibi hormonların etkisi, hiperinsülineminin uyardığı sempatik sinir sisteminin yol açtığı sodyum retansiyonu vücudun sıvı dengesini bozar. Sol ventrikülün atım hacmi, kardiyak debi artar. Damarlardaki hacim yükü artışları ve kompensasyon mekanizmaları nedeniyle kalbin yapısı ve işlevlerinde oluşan değişiklikler sonucu kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulur. Ayrıca obez kişilerde fibrinojen, faktör VII, faktör VIII (VonWillebrand Faktör), plazminojen aktivatör inhibitörlerinde artma, antitrombin III ve dolaşan fibrinolitik aktivitede azalma vardır (60). Kronik hipoksi nedeniyle sekonder polisitemi gelişebilir. Bu hemostatik değişiklikler, hareket azalması ve venöz stazla birlikte derin ven trombozu oluşma ve pulmoner emboli gelişme riski artar. Tüm bunlar ve obeziteye bağlı gelişen uyku apne

sendromunun yol açtığı pulmoner hipertansiyon sağ kalbin yapısını da bozar (59).

Volüm yüklenmesi ve adipoz dokudaki kapillerlere kan geçişindeki direnç, kan basıncının yükselmesine yol açar. Hipertansiyon ve proinflamatuvar sitokinlerin ve volüm yükünün artışı sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Kalbin yapısında oluşan değişiklikler atriyal fibrilasyona, aritmilere ve ani ölüme neden olabilir. Obezite çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre koroner kalp hastalığı (KKH) olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca KKH için risk faktörleri olarak kabul edilen diyabete yol açması, lipid düzeylerine etkileri, hipertansiyona neden olması sonucu da KKH'ni artırır (61). Fazla kilo ve obezite aynı zamanda insülin direncine yatkınlığa sebep olur ve bu da KKH'nin ilerlemesini hızlandırır ve prognozunu kötüleştirir (62). İnsülin direnci ve tip 2 DM bağımsız olarak renal, oküler, nörolojik ve serebrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir (63).

2.1.5.6. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel hareketsizlik ile artmış KKH riski arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (64). Fiziksel hareketsizlik ile KKH insidansı arasında da pozitif ve zararlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Fiziksel olarak aktif olmayan kişilerin çoğu, aktif olanlardan neredeyse iki kat daha fazla risk taşımaktadır (64).

Fiziksel hareketsizlik, kan basıncı, serum lipoprotein profilleri ve ayrıca insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki zararlı etkilerle kısmen ilgili çeşitli fizyolojik mekanizmalar yoluyla KKH'a neden olabilir (65). Akabinde bu etkilerin her biri, aterosklerotik süreçler üzerinde de etkiye sahip olabilir. Geleneksel risk faktörlerinin etkileri konusunda yapılan çoğu çalışma, fiziksel hareketsizliğin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (64). Ancak bu bulgu tüm çalışmalarda ispatlanamadığından, konu hala tartışmalıdır. Mekanizmanın doğasına bakılmaksızın, fiziksel hareketsizlik yine de KKH için önemli bir risk faktörü olarak görülebilir (64).

2.1.5.7. Cinsiyet

Kardiyovasküler hastalık, kadınlarda erkeklerden 7 ile 10 yıl sonra gelişir ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda hala başlıca ölüm nedenidir. Kadınların kardiyovasküler hastalığa karşı “korunduğu” yanlış algısı nedeniyle kadınlarda kalp hastalığı riski genellikle hafife alınmaktadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketlerinden elde edilen son veriler, orta

yaştaki (35 ile 54 yaş) kadınlarda miyokard enfarktüsü prevalansının arttığını, benzer yaştaki erkeklerde ise azaldığını göstermiştir (66). Stabil anjina pectoris konusunda Avrupa Kalp Araştırması raporunda, kadınların iskemi için fonksiyonel testlere sevk edilme olasılıklarının erkeklere kıyasla daha düşük olduğu ve tanısal anjiyogram ve girişimsel prosedürlerin daha düşük oranda gerçekleştirildiği bulunmuştur (67). Kadınlarda kalp hastalığının ve klinik görünümdeki farklılıkların tanılarındaki eksiklikler, klinik çalışmalarda kadınların daha az agresif tedavi stratejileri almalarına ve bu çalışmalarda daha az yer almalarına yol açar. Dahası, kadınlarda kişisel farkındalık ve kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi, kardiyovasküler olayların daha fazla önlenmesiyle sonuçlanmıştır (68).

Klinik olarak belirgin KKH'si olan kadınların genellikle erkeklerden daha yaşlı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (69). Kadınlar ve erkekler çoğu klasik risk faktörünü paylaşırsa da bu faktörlerin önemi ve miktarı farklıdır. Bu risk faktörlerinden biri olan diyabete sahip kadınlar, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından erkeklere göre daha büyük risk altındadır (70). Bir prospektif kohort çalışmasında, diyabetli kadınlarda ölümcül KKH riski, diyabetli erkeklere kıyasla %50 daha yüksek bulunmuştur (71). Bu yüksek mortalitenin nedeni çok faktörlüdür ve kadınlarda bu faktörlere inflamatuvar faktörler, koroner arterlerin daha küçük boyutta olması ve diyabete genellikle daha az agresif tedavinin uygulanması eklenebilir (68).

Çalışmalar, menopoz öncesi kadınlarda hormonal disfonksiyonun artmış ateroskleroz riski ve KKH olayları ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen, polikistik over sendromunun (PCOS) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı hala belirsizdir (72). PCOS, kadınların %8 ile %10'unda kısırlığın önemli bir nedenidir. Bu sendroma sahip kadınlar, metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişimi açısından yüksek risk altındadır. PCOS'lu kadınlarda kardiyovasküler olayları incelemenin zorluğu, premenopozal kadınlarda bu olayların düşük prevalansından kaynaklanmaktadır. PCOS'lu postmenopozal katılımcılarda KKH risk faktörlerinin ve kardiyovasküler olayların oranı yüksek bulunmuştur (73).

2.1.5.8. Yaş

Bir bireyin gelecekteki KVH riskini incelemek için yaş ve diğer risk faktörleri birlikte kullanıldığında, çok değişkenli modellerde yaşın katkısının, diğer geleneksel KVH risk faktörlerine maruziyetin yoğunluğunun ve süresinin bir yansıması olabileceği varsayılmıştır

(74). Bu hipotezi incelemek için, Framingham kalp çalışmasından önceki çalışmalar, bu geleneksel risk faktörlerinin her birinin yokluğunun, daha ileri yaşlarda bile KVVH riskinde bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (75). Bir bireyin KVVH risk değerlendirmesinde birden fazla risk faktörünün çıkarılması, KVVH riskindeki azalmanın daha da hızlanmasını sağlar. Benzer şekilde Framingham kohortunu kullanan araştırmacılar, orta yaşta düşük kan basıncının, total kolesterol seviyelerinin, glikoz intoleransı yokluğunun, sigara abstinansının, yüksek eğitim düzeyinin ve kadın cinsiyetinin, 85 yaşına kadar sağkalımı artırdığını göstermişlerdir (76).

İleri yaşlarda, yaşın KVVH riski tahminine katkısı azalır, çünkü yaşlı bir bireyin KVVH için diğer risk faktörlerini edinmesi için daha az zaman kalmıştır. Bu nedenle belirli bir yaş, bireyin hem kısa hem de uzun vadeli KVVH riskinin değerlendirilmesini etkiler. Bu KVVH risk faktörlerinin yokluğu sadece KVVH gelişimini engellemekle kalmaz, aynı zamanda yaşa bağlı komorbidite ve mortalite riskini de azaltır (76). Bir başka çalışmada 50 yaştan önceki kanser, KVVH ve diyabeti olan bireyler elendikten sonra, kimin 75 yaşına ulaşabileceğini değerlendirmek için Framingham kohortu yapılmış ve günde daha az sigara içmenin, daha düşük sistolik kan basıncının ve daha yüksek eforlu vital kapasitenin her iki cinsten de uzun ömürle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (77). Bu nedenle, bir bireyin yaşam beklentisinin geleneksel risk faktörlerinin değiştirilmesine bağlı olduğu ve yaşa bağlı KVVH riskinin, bu risk faktörlerinin düzeltilmesiyle veya bunlardan kaçınılmasıyla en aza indirilebileceği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, risk faktörü modifikasyonunun hem genç hem de yaşlı bireyler için eşit derecede önemli olduğunu ve sonraki KVVH risklerini azaltacağını belirtmek önemlidir (78).

2.1.5.9. Beslenme Alışkanlığı

Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı morbidite ve erken ölümlerin önlenmesi ve kontrolünde beslenmenin rolü, geniş popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalarla iyi bir şekilde tespit edilmiştir (79, 80). Yaşlılar ve 85 yaş üzerindeki yaşlılar büyük olasılıkla kronik hastalıklardan muzdariptir ve normal yaşlanma ile biyolojik kapasite azalmakla kalmaz, aynı zamanda yaşam boyunca kazanılan bir dizi deneyim ve yapılan davranışlar KVVH riskini belirler (80). Örneğin, önceki yıllarda fiziksel aktivite eksikliği sağlık durumunu olumsuz etkileyebilirken, daha sonraki yaşamdaki izolasyon ve depresyon iştahı azaltabilir ve besin

eksikliği riskini artırabilir. Dahası, mevcut sağlık koşulları ve yetersiz beslenme bu hastalıkları daha da kötüleştirebilir. Artmış morbidite ve mortalite riski, yaşlılarda yetersiz beslenme ile ilişkilidir. Yaşlılarda engelliliğin ve erken ölümün önlenmesinde beslenmenin önemli rolü, iyi bilinen ve kabul gören bir geriatric bakım aracıdır. Amerikan Kalp Derneği yaşlılarda koruyucu beslenmeye odaklanmış ve Akdeniz tipi bir diyetin KVH prognozu üzerinde kayda değer etkileri olduğu fark edilmiştir. Dolayısıyla popülasyonlara benzer bir diyet uygulaması tavsiye edilmektedir (Adım 1 Diyet) (81). Bu nedenle, sağlıklı beslenme kurallarına uygun bir beslenme de dahil olmak üzere sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek, KVH kaynaklı morbidite ve mortaliteyi erteleyebilir, sağlıklı yaşlanmayı teşvik edebilir ve bu bireylerin ihtiyaç duyduğu sağlık bakımı için gerekli olan orantısız kaynak kullanımını azaltabilir.

Araştırmalar ağırlıklı olarak Akdeniz diyeti, Batı diyeti veya ihtiyatlı beslenme gibi genel beslenme kalıpları yerine tek besin maddelerini değerlendirmeye odaklanmıştır. Bu tür bir analizdeki zorluk, bireylerin çeşitli yiyecekleri tüketmesi ve bütün bir diyetin etkilerinin, tek besinlerin toplamından daha büyük olabilmesidir (82). Örneğin, Akdeniz diyeti kalp koruyucu özellikleriyle tanınır. Ancak beslenmenin ölüm riski üzerindeki etkisi tek bir bileşene katkıda bulunamaz (82). Benzer şekilde, belirli gıdaların araştırılan sonuç üzerindeki bilinmeyen veya ölçülmeyen sinerjik etkileri, tek gıda yaklaşımını uygularken daha fazla belirsizliğe neden olabilir.

Kalp damar hastalıklarının oluşumunda başlıca nedenler; beslenmede doymuş yağların (katı yağlar, margariner vb.) fazla tüketimi, aşırı tuz tüketimi, saflaştırılmış (rafine) besinlerin yüksek, diyet posası ve antioksidan öğelerin (sebze ve meyve, tam tahıl ürünlerinin) tüketiminin yetersiz olmasıyla birlikte, hareketsiz yaşam biçimi ve sigara kullanımıdır. Yapılan birçok çalışmada, kalp damar hastalığına bağlı ölümlerin beslenmede yapılan olumlu değişikliklerle azaltılabildiği gösterilmiştir (83).

Kalp damar hastalıklarının, sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile önlenebilen veya oluştuktan sonra tıbbi tedavi, beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile iyileştirilebilen bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir. Kalp damar hastalıkları risk faktörlerinin iyileştirilmesinde; doymuş yağların ve rafine karbonhidratların tüketiminin azaltılması, tekli doymamış yağ asitlerinin ve posa içeriği yüksek besinlerin tüketiminin artırılması temel hedeflerdendir (83).

2.1.5.10. Aile Öyküsü

Ailede KVVH geçmişi, etkilenen birinci derece akrabaların sayısına ve yaşına bağlı olarak gelecekteki KVVH riskini değiştirir. KVVH olan hastaların kardeşlerinde yaklaşık %40 risk artışı varken, erken dönemde KVVH olan ebeveynlerin çocuklarında %60 ila %75 risk artışı vardır. Prematüre dönemde KVVH riski konusunda tutarlı tanımlar gerçek riskin daha iyi tahmin edilmesine izin verecektir (83). Framingham tipi bir araştırmada ailede prematüre KVVH yks olan (baba <55 yaş, anne <65 yaş) erkek ve kız çocukları KVVH riski açısından incelenmiş ve 8 yıllık takip sonucunda paternal riskli olanlarda yaklaşık %75 ve maternal riskli olanlarda %60 oranında KVVH riski bulunmuştur. Kardeşlerinde KVVH olanlarda da yaklaşık %40 oranında KVVH riski artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde, ikizlerden biri 75 yaşından önce KAH sebebiyle öldüyse, KAH nedenli ölüm oranının 3, 8 ile 15 kat arttığı belirlenmiştir. Çift yumurta ikizlerine kıyasla tek yumurta ikizlerinde riskin 3 kat olduğu, ikizlerden biri ne kadar erken olursa riskin o kadar yüksek olduğu da tespit edilmiştir (84).

2.1.5.11. Diğer Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri

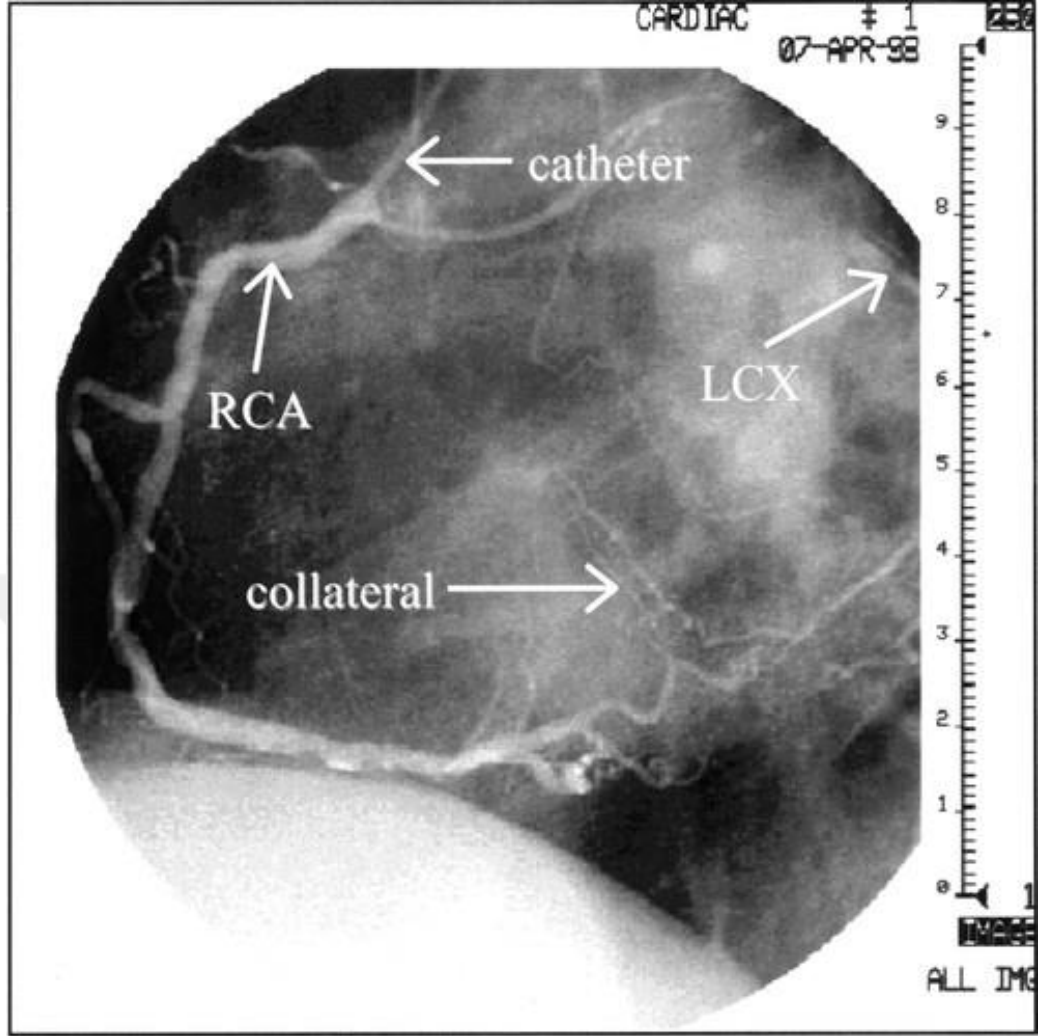
Koroner kalp hastalarının çoğunluğunun, değişebilen dört ana risk faktörlerinden (kolesterol artışı, hipertansiyon, diyabet veya sigara kullanımı) en az birine sahip olduğu bilinmektedir (85, 86). Bununla birlikte, KKH olmayan hastaların çoğunun en az bir risk faktörüne sahip olduğu da bildirilmiş ve bu da KKH'yi tahmin etmede farklı faktörlerin de önemli olabileceğini göstermiştir (87). Mevcut risk değerlendirme yöntemlerine değer katabilecek birkaç potansiyel risk faktörü arasında serum C-reaktif protein (CRP), lipoprotein-a, homosistein, fibrinojen, miyeloperoksidaz (MPO) seviyeleri, lökosit sayısı, ankle-brakial indeks ve karotis intima kalınlığı yer almıştır (88).

Risk değerlendirmesinde bu faktörlerin faydaları; standartlaştırılmış bir ölçüme, etkilerin derecesine, klinik öneme, müdahaleye yanıtı ve diğer risk faktörleriyle birlikte bir dereceye kadar korelasyona bağlıdır. KKH ile ilişkili faktörlerin hastalığın patolojisine dahil olmayabileceğine dikkat etmek önemlidir. Bu zellikler belirteç görevi görebilir ve diğer faktörler hastalıkta nedensel rol oynayabilir ve müdahale için hedef olabilir (89).

2.2. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateraller veya "doğal bypasslar", m¼dahil bir kapiller yatak olmaksızın aynı koroner arter böl¼mleri ve farklı koroner arterler arasında anastomotik bağlantılardır (Resim 2.1) (90). Orijinal damar yeterli kanı sağlamadığında, kollateral dolaşım potansiyel olarak önemli bir alternatif kaynaktır (91). Kollaterallerin zamanında genişlemesi, semptomatik hastalarda transmural miyokard enfarkt¼s¼n¼ ve ölüml¼ bile önleyebilir (1).

1956'nın başlarında, Baroldi ve ark. normal insan kalbinde, doğumda çoğunlukla tirbuşon şeklindeki kollaterallerin varlığını göstermiştir (92). Bu kollaterallerin l¼men çapı 20 ile 350 µm ve uzunlukları 1 veya 2 cm ila 4 veya 5 cm arasında ölç¼lm¼řtür. Otopside tipik koroner hastalık bulguları olan kalplerde, özellikle yavaş gelişen koroner obstr¼ksiyon öyk¼s¼ olan olgularda koroner kollaterallerin sayısının arttığı da gösterilmiştir (92). Akut miyokard enfarkt¼slerinde avasküler alanlar bulunmuştur. Baroldi ve ark. fonksiyonel KKD'nin normal kalplerde bulunan damarların hipertrofik evriminden kaynaklandığını öne sürm¼řlerdir (92). Aslında, 1964'te Fulton ve ark, anjin öyk¼s¼ ne kadar uzunsa, postmortem muayenede büyük kalibreli koroner kollaterallerin sayısının o kadar fazla olduğunu göstermiştir (93). Lümen çapı ölç¼mleri kan akışı kapasitesi açısından incelendiğinde, çok sayıda küçük kanala kıyasla birkaç büyük kanalın daha fazla işlevsel öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulardan sonra kollateral damar büyümesinin mekanizmalarını anlamak amacıyla vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez alanlarında pek çok araştırma yapılmıştır (94-96).



Resim 2.1. Sağ koroner arteriyogramın sol ön oblik görünümü. Sol sirkumfleks koroner arter (LCX) proksimalde tıkanır ve sağ koroner arterden (RCA) kollateral dolaşım yoluyla tamamen dolar (1).

Vaskülogenez, endotel hücre öncüllerinin (anjyoblastlar) ayrı lokasyonlara göç ettiği in situ farklılaşma geçirdiği, solid endotel kordlar halinde birleştiği ve daha sonra endokardiyal tüpler ile plexus oluşturduğu vasküler büyümedeki ilk olayları ifade eder (94). Embriyogenez sırasında kardiyovasküler sistemin gelişimi, "endotelyal öncü hücrelerden kan damarlarının de-novo oluşumu" olarak tanımlanan vaskülogenez ile gerçekleşir ve lokal etkili maddelerin konsantrasyonu tarafından yönlendirilen bu endotelyal öncü hücreler filizlenir ve birden fazla anastomoz ile yoğun bir vasküler ağ oluşturmaya başlar. Bu ağın yoğunluğu yeni doğanlarda daha yüksektir. Daha sonra budama adı verilen bir süreç olan fizyolojik gerilemeyle azalır (97).

İlginç bir şekilde, değişen vasküler basınç ve direnç koşullarıyla, bu gerilemiş arteriyel anastomozları elde etmek mümkündür. Bu süreç genellikle KAH seyri sırasında oluşan bir stenotik lezyonda basınç gradyanının gelişmesiyle birlikte, önceden oluşan arteriyel anastomozlarda kan akışının artışı ve son olarak bu kollateral arterlerin (arteriyogenez) yapısal olarak büyümesinin tetiklenmesiyle gerçekleşir. Buna göre, fonksiyonel koroner anastomozların prevalansı KAH varlığına bağlıdır ve kronik total koroner tıkanmalarda en yüksektir (97).

Koroner ateroskleroza olmayan hastalarda koroner kollateral çapı, 10–200 µm arasında değişir. KAH olan hastaların kollateral arterlerin çapı yaklaşık dört kat daha büyüktür (100-800 µm) (93). Bu gözlem de femoral arterin tıkanmasının önceden var olan arteriyollerin lümen çapını dört ile beş kat artırdığı deneysel bir tavşan modeliyle uyumludur (98). Aynı zamanda yapısal boyuttaki büyüme, budama adı verilen bir süreç olan azalan yardımcı arter sayısı ile birlikte gitmektedir. Patofizyolojik ve Hagen Poiseuille yasası anlamında budama, vasküler direnci kollateral akışa etkili bir şekilde azaltmanın bir yolu olarak yorumlanabilir (97).

Anjiogenez terimi eskiden, önceden var olan postkapiller venüllerden filizlenerek yeni kılcal damarların oluşumunu tanımlamak için kullanılıyordu. Günümüzde anjiyogenez, bu primitif damarların büyümesi, genişlemesi ve yeniden şekillenmesiyle karmaşık ve gelişmiş bir vasküler ağa dönüşmesi olarak tanımlanmaktadır (93). Son olarak arteriyojenez, önceden var olan (kollateral) arteriyollerin fonksiyonel (musküler) kollateral arterlere dönüşümünü, kalın bir muskuler tabaka eklenmesini ve müteakiben viskoelastik ve de vazomotor özelliklerinin kazanılmasını ifade eder (95).

2.2.1. Koroner Kollateral Damar Gelişimi

Kollateral arteriyeller, kalp, deri ve beyin gibi yüksek oranda vaskülarize olmuş organlarda arteriolo-arteriolar anastomozlarla (AAA) birbirine bağlıdır (99). Kan akışının obstrüksiyonu durumunda kollateral arteriyoller, vasküler endotelyal ve düz kas hücrelerinin aktif proliferasyonu ile daha büyük konduktif arterlere dönüşebilir (100). Arteriyogenez ile kollateral damarların adaptif büyümesi, bölgesel kan beslemesini sürdürmek ve doku iskemisinin olumsuz etkisini dengelemek için çok önemlidir (101). Arteriyogenezin uyarılması, periferik arter hastalığı (PAH) gibi okluzif vasküler hastalıkların tedavisi için çok sık kullanılmaktadır (96). Bu nedenle, kollateral damarların progresif gelişimini izleyebilme,

arteriyogenez mekanizmalarını daha iyi anlamak ve stimülasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

Arteriyogenez üç aşamada meydana gelir. Bu aşamalar; başlama, büyüme ve olgunlaşma basamaklarıdır. Her aşamada hedeflenen kollateral arteriyoller, farklı boyutlarda damarların yeniden şekillenmesine sebep olur. Bu da çapın ve kan akışının artmasına yol açar (102).

2.2.1.1. Birinci Aşama

İlk aşama, kan akışı obstrüksiyonun ilk 24 saatinde meydana gelip kollateral arteriyolün pasif gelişmesini içerir. Bu aşama fazlalaşan kan akımını kolaylaştıran, önceden mevcut kanalların pasif genişlemesidir. Artan kan akım hızı ve shear stres sonucu endotelial hücreler aktive olur. Bazal membranı parçalayan ve hücre-dışı matriksi eriten proteolitik enzimler salgılanır. Bu endotelial hücrelerin göçü için belirgin bir süreçtir (103). Shear stres endoteldeki yeni gen ekspresyonu, lökosit adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin [monositkemoatraktan protein-1 (MCP-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)] yapımı gibi yaygın fonksiyonel değişimleri uyarır (103, 104).

2.2.1.2. İkinci Aşama

İkinci aşama 1 gün ile 3 hafta arasında meydana gelir. İnflamasyon ve hücre proliferasyonu ile karakterizedir (105). Vasküler duvara monosit göçü olur ve MCP-1, GM-CSF, TNF- α gibi çeşitli sitokinler ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) başta olmak üzere birçok büyüme faktörünün salgılanması gerçekleşir (106). Vasküler genişlemenin bu fazı endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastları da içeren hücre proliferasyonu evresidir. Haftalar sonra bu hücreler kendi aralarında sirküler ve longitudinal şekilde dizilirler. Bu ilk iki evrede kollateral kanalların luminal çapı yaklaşık 10 kat kadar artış gösterir (107).

2.2.1.3. Üçüncü Aşama

Üçüncü aşama 3 hafta ile 6 ay arasındaki dönemdir. Hücre proliferasyonunun artması, hücre dışı matriks birikmesine bağlı damar duvar kalınlığının artması ve kısmen çeşitli büyüme faktörlerinin çoğalmasıyla daha ileri hücre proliferasyonunun olduğu aşamadır. Bu olay

plazminojenin bir parçası olan anjiyostatin, endostatin ve trombospondin gibi inhibitör faktörlerce dengelenir. Sonuç olarak transforme olan öncül kollateraller; 3 katmanlı, yaklaşık 1 mm çapında, normal koroner arter büyüklüğünde yapılar haline gelir. Matür kollateraller, düz kas hücre yapısı olan; dilatasyon, konstrüksiyonla cevap verebilen kalın duvarlı ve dar lümenli yapılardır (104).

2.2.2. Arteriyogenez ve Anjiyogenez

Yetişkin organizmalarda kan damarlarının büyümesi ve ilerlemesi iki ana süreçte incelenir. Bunlar; anjiyogenez ve arteriyogenezdir. Anjiyogenez hipoksi ile indüklenir ve yeni kapillerler ile sonuçlanırken arteriyogenezis hipoksiye bağlı değildir; arteriyogenez fiziksel kuvvetler ve en önemlisi de shear stresi tarafından indüklenir. Yukarıda bahsedildiği gibi arteriyogenez, önceden var olan arterio-arteriolar anastomozların tamamen gelişmiş ve işlevsel arterlere yeniden şekillenmesi olarak tanımlanır. Her iki büyüme sürecinde de vasküler duvar yapılarının genişlemesinin, mevcut duvar hücrelerinin çoğalmasıyla gerçekleştirdiği öne sürülmüştür. Vasküler büyüme süreçlerinde dolaşımdaki hücrelerin, her şeyden önce kan monositlerinin çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Monosit/makrofajın vasküler büyümede rol oynayan büyüme faktörleri ve proteazları içeren bir kemokin kokteyli saldı ve bu faktörlerin katkılarının parakrin şekilde gerçekleştiği bilinmektedir. Benzer bir rol kemik iliğinden türetilmiş kök hücreler ve endotelyal progenitör hücrelerin çeşitli popülasyonlarına atfedilmektedir. Bunun tersine, bu hücrelerin bir (trans-) farklılaşmaya uğradıktan sonra büyüyen damar duvarına yapısal bir bütünleşme ile katkıda bulunduğuna dair hipotezler de ortaya atılmıştır (100).

Arteriyogenez ve anjiyogenezde görev alan kemokinler ve büyüme faktörleri farklıdır. Anjiyogenezi indükleyen faktörler [tümör büyüme faktör alfa (TGF- α), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bazik-FGF (b-FGF)] endotel hücrelerinin proliferasyonunu indüklerken, arteriyogenezi uyaran faktörler [tümör büyüme faktör beta (TGF- β), GM-CSF ve b-FGF] ayrıca düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da indükler (96).

Arteriyogenez sürecine mekanik olarak shear strese artış aracılık eder (96). Örneğin, bir ana besleme arterinin hemodinamik açıdan stenozu durumunda, bir basınç gradyanı oluşturulur ve kollateral arterler devreye girer. Stenozun distalindeki arteriyel basınçtaki düşüş nedeniyle kan akışı artık, yüksek basıncı düşük basınçlı bir alana bağlayan önceden var olan

arteriyoller aracılığıyla yeniden dağıtılır (91, 8). Bu, önceden var olan kollateral arterlerde artan akış hızı ve dolayısıyla artan shear stresi ile sonuçlanır. Bu da endotelyumun belirgin aktivasyonuna, hücre adezyon moleküllerinin up-regülasyonuna ve makrofajlara dönüşen monositlerin adheransının artışına yol açar. Daha sonra birçok morfolojik değişiklik ve yeniden vasküler şekillenme meydana gelir (95, 96).

2.2.3. Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Koroner kollateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. İlk in vivo fonksiyonel koroner kollateral ölçümleri 1970'lerde yapılmıştır. Baypas cerrahisi sırasında koroner kollaterallerin anjiyografik görünümü ile fonksiyonel performansı arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (108). Rentrop ve ark. koroner kollaterallerin görünümünü dört gruba ayıran bir transluminal koroner anjiyoplasti yaklaşımı önermiştir (109). Stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır. Rentrop sınıflamasına göre;

Grade 0: Görüntülenebilir kollateral kanal yok

Grade 1: Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmente ulaşan bir boyanma yok.

Grade 2: Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.

Grade 3: Epikardiyal arter kollateral ile tam olarak dolar. Kontrast materyal kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

Ne yazık ki, Rentrop kollateral sınıflandırması yalnızca kalitatifdir ve bu yöntemle ekstra kardiyak kollaterallerin değerlendirilmesi mümkün değildir. Ancak bu sınıflandırma, kollateral akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntem olduğu gösterilmiştir (110).

Daha sonra, koroner okluziv basınç ölçümlerine dayanan kantitatif koroner kollateral fonksiyon değerlendirmesi için bir yöntem tanımlanmıştır. Kollateral akım indeksi (KAİ) adı verilen bu yöntem “1 dakikalık proksimal koroner balon oklüzyonu sırasında elde edilen merkezi venöz basınçla çıkarılan, koroner okluziv ve aort basıncı arasındaki oran”dır (111, 112). Yöntem, kronik stabil KAH olan hastalarda fonksiyonel kollateral değerlendirme için referans yöntem olarak kabul edilmektedir (113). Yeterli kollateral kan beslemesi açısından, bu 1 dakikalık koroner arter balon tıkanıklığı sırasında; >0 , 20–0, 25'lik bir KAİ'nin, intrakoroner elektrokardiyogramda (inEKG) iskemi belirtilerinin olmamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

2.2.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik ve Fonksiyonel Önemi

Akut miyokart enfarktüsü varlığında koroner arterin tıkanması miyokart nekrozuna neden olarak sol ventrikül duvar hareket bozukluğuna yol açar. Ancak önceden kollateral damarları olan hastalarda tehlike altındaki bölgelere kollateraller aracılığı ile kan akımı sağlandığından hasarlanmanın şiddetinin daha az olma ihtimali yüksektir. Bu durum Akut miyokart enfarktüsü hastalarında iyi kollateral dolaşımın olmasının, miyokart bölgesinde nekroz ve kalp yetersizliği gelişimi için koruyucu olduğu gösterilmiştir (115).

Koroner kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkisini akut miyokart iskeminin erken dönemlerinde bile gözlemek mümkündür. Aynı zamanda kollateraller tarafından sağlanan perfüzyonun miyokart canlılığının sürdürülmesinde de faydası olmaktadır. Kollateral damar varlığının birçok yararı vardır:

1. **İnfarkt alanı:** Köpek modellerinde elektrik ile indüklenen sirkümfleks arter trombozu sonucu oluşan infarkt alanı kontrastlı EKG ile saptanan kollaterali olanlarda, olmayanlara kıyasla histokimyasal olarak daha küçük bulunmuştur (%4 ve %11). Bir miyokart infarktüsünde faz I tromboliz çalışmasında serum kreatinin kinaz düzeyi ile tanımlanan infarkt alanı, kollaterali olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede küçük bulunmuştur ($p = 0,001$) (116).

2. **Miyokart infarktüsü 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 kollateral akım varlığının infarkt sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korelasyon

gösterdiği bulunmuştur (117, 118). Akut miyokart infarktüsü ile gelip, geç dönemde trombolitik uygulanan hastalarda da infarktan sorumlu arterde kollateral damarların varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir.

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

4. Anevrizmatik dilatasyonda azalma: Akut miyokart infarktüsü geçiren ilk 6 saat içinde trombolitik verilen 47 hastalı bir seride sol ventrikül anevrizması gelişme insidansı, başarılı perfüzyonu olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. En düşük değerse infarkt ile ilişkili artere belirgin kollaterali olan hastalarda görülmüştür (119, 120).

5. Kollateral dolaşımın prognostik önemi: İnfarkt ile ilişkili artere kollateral olmaması akut miyokart infarktüsü geçiren hastalarda mortalite için bağımsız bir prediktör olabilir. ST elevasyonlu miyokart infarktüsü sonrası primer peruktan koroner girişim yapılan 1059 hastadan oluşan bir seride artmış kollateral 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 (121). ST elevasyonlu miyokart infarktüsü için primer transluminal koroner anjiyoplasti yapılan 180 hastadan oluşan başka bir seride, anjiyografik olarak saptanan kollaterali olan hastalarda hastane içi mortaliteninin daha düşük olduğu görülmüştür (%8 ve %23). Bu farklılığın primer kollaterali olanlarda kardiyojenik şokun daha az görülmesinden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (122).

2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.2.5.1. Obstrüksiyonun Gelişme Hızı ve Ciddiyeti

Kollateral gelişimdeki en önemli faktörlerden biri obstrüksiyonun gelişim hızıdır. Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde ilerleme gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KKH ağrı olduğu gösterilmiştir (92). Obstrüksiyonun ciddiyeti de KKH gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Obstrüksiyon ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme olasılığı o derece yüksektir (123). Kollateral gelişimi için obstrüksiyon derecesinin en az %80, kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gerekir. Nadiren de

olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir (124). Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (124).

2.2.5.2. Anjina Pectoris

Anjin, miyokardiyal iskemiden kaynaklanır. Kronik stabil anjin; tutarlı bir süreye ve ciddiyete sahiptir ve öngörülebilir bir eforla veya duygusal stres tarafından da tetiklenebilir. Ağrı, dinlenerek veya kısa etkili nitratlarla giderilir (125).

Tıbbi tedavi, anjinayı hafifletmeyi ve kardiyovasküler olayları önlemeyi amaçlar. Beta blokerleri ve kalsiyum kanal antagonistleri, tedavi için birinci basamak seçeneklerdir. Kısa etkili nitratlar semptomların giderilmesi için kullanılabilir. Düşük doz aspirin ve statinler, kardiyovasküler olayları önlemek için reçete edilir (31, 126).

Anjin tanısında genellikle ayrıntılı bir öykü ve muayene sürecinden sonra şüpheyle ortaya çıkar. Hastaların EKG'si çekilmeli, diyabet (128) ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri için değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (127). Bir EKG, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesine yardımcı olabilir (129). Stabil koroner arter hastalığının klinik teşhisi konulduktan sonra, hastanın gelecekteki kardiyovasküler olay riski değerlendirilir.

2.2.5.3. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Metabolik sendromlu hastalarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir (130). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir (131).

Bazı araştırmacılar sigara içmenin, epikardiyal koroner arterler tıkanığında miyokardiyal iske mi ve nekrozu hafifletebilecek iyi gelişmiş KKD ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (132, 133). İyi gelişmiş KKD genellikle daha küçük infarktüs boyutuyla, gelişmiş kalp fonksiyonuyla ve daha az ölümle sonuçlanır (134). Sigara içmek KKD'yi iyileştirir ve bu da sigara içenlerin paradoksunu kısmen açıklayabilir. Ancak bazı araştırmacılar, sigaranın KKD'nin seyrekleşmesine neden olduğuna dair zıt kanıtlar bulmuştur (135).

Sigara kullanımı dışında hipertansiyon, DM gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de KKD üzerinde bazı etkileri vardır (132). Yetkin ve ark., DM'nin KKD'nin seyrekleşmesinde bağımsız bir faktör olduğunu bulmuşlardır (136). Ancak Niccoli ve ark. diyabetik olmayan hastalara kıyasla DM'li hastaların daha çok kollateral gelişime sahip olduklarını tespit etmişlerdir (137).

Diabetes mellitus, KKH için risk eşdeğeri olarak görülür ve primer peruktan girişim sonrası klinik sonuçları değerlendirirken ve KAH için tedavi stratejileri planlarken önemli bir faktör olarak kabul edilir (138, 139). Tip 2 DM hastaları genellikle yüksek kronik total oklüzyon insidansına sahiptir ve yaklaşık %30-40 olduğu belirtilmiştir (140, 141). Tam koroner tıkanma durumunda, distal miyokarda kan temini sadece kollateral damarlardan sağlanır. KKD oluşumu ve olgunlaşması adaptif bir fizyolojik yanıttır. İyi oluşmuş kollateraller, iyi gelişmiş bir kollateral ağa sahip olmayan hastalara kıyasla enfarktüsli bölgeyi en aza indirebilir, ventriküler işlevi ve sağ-kalımı iyileştirebilir (142, 143).

2.2.5.4. Kalıtsal Faktörler

Koroner kollateral dolaşımın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu gösterilmiştir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda da genetik faktörlere bağlı olarak KKH'nin farklılıklar gösterdiği görülmüştür (107).

Çok sayıda kardiyovasküler bozukluğun altında yatan nedenler arasında çok sayıda tek nükleotitli polimorfizimler (SNP) tespit edilmiştir. Farklı araştırmacılar, KKD yatkınlığında çeşitli polimorfizmlerin önemini göstermiştir (144, 145). Örneğin in vitro çalışmalar, p.Asp298Glu polimorfizminin işlevsel bir rol oynadığını, Asp 298 varyantının azalmış eNOS aktivitesi ile ilişkili olduğunu (146) ve bunun sonucunda kollateral gelişiminin bozulduğunu tespit etmiştir. Asp varyantı, kronik koroner tıkanıklığı olan 291 KAH hastasında zayıf KKD ile ilişkilendirilmiştir (147) ve yüksek dereceli koroner darlığı $\geq$ % 70 olan 477 KAH hastasından oluşan bir seride de benzer sonuçlar bildirilmiştir (144).

İskemi sonrası neovaskülarizasyona katkıda bulunan en kapsamlı çalışılan kemokin, MCP-1'dir (148). Monositlerin kollateral büyümedeki hayati rolü, MCP-1 geninin (*CCL2*) ve MCP-1 reseptör geninin (*CCR2*) genetik olarak hedeflemesi sonucunda defektif kollateral

büyümenin görülmesiyle anlaşılmıştır (149).

Polimorfizimler yalnızca bireysel olarak değil, aynı zamanda gen haplotip ağları aracılığıyla diğer polimorfizimler ile birlikte kollateral gelişimi etkileyebilir. Bu da KKD’de çeşitli inflamatuvar gen haplotip ağlarının kalıtsal rolünün göstergeleridir (150).

2.2.5.5. Egzersiz

Egzersizin kollateral kan akışı üzerindeki etkisi, birkaç nedenden dolayı oldukça önemlidir. Her şeyden önce egzersiz, miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması için en önemli fizyolojik uyarıcıdır. İkinci olarak, sonuçlar klinik ortamda uygulanabilir ve klinikte muayene sırasındaki hassasiyet ile alakalıdır. Üçüncüsü egzersiz, koroner dolaşımla uyum içerisinde hareket eder. Bu da birkaç etki faktörünün, kollateral akış ve vazomasyon üzerindeki net etkisini gözlemlemeye izin verir (151).

Merkezi bölgedeki büyük elastik arterler ve orta büyüklükteki müsküler arterlerin, düşük dirençli kanalları ve akış pulsasyon tamponları olarak iki önemli işlevi bulunmaktadır (152). Ayrıca tamponlama kapasitesindeki bir azalma, kapiler yataklarda sistolik kan basıncını, sol ventriküler postşarjı ve pulsatil akışını artırabilir. Bu durum Koroner arterdeki kan akışına diyastolik katkıyı azaltabilir (153). Arteriyel sertlik, arteriyel duvar matriksinin özellikleri ve vasküler düz kas tonusu tarafından belirlenir ve egzersizin neden olduğu vasküler düz kas tonusundaki bir değişiklik ile hemen değiştirilebilir (154). Arteriyel sertlikte egzersiz eğitiminin neden olduğu değişiklikler, miyokardiyal oksijen ihtiyacını ve iskemik semptomları potansiyel olarak azaltarak KAH hastaları için büyük fayda sağlayacaktır. (155).

2.2.5.6. Farmakolojik Faktörler

Koroner kollateral dolaşımının gelişimini etkileyen farmakolojik faktörler arasında yer alan nitrogliserin gibi nitrovasodilatörler 100 µm üzerindeki arter damarlarını genişletebilir (156). KKD ile ilgili olarak kollateralize köpeklerde yapılan birkaç çalışma, nitrik oksite bağımlı agonistlerden bradikinine ve asetilkoline, yanı sıra endotelden bağımsız nitrogliserine yanıt olarak endotelial bağımlı vazodilatör mekanizmalar göstermiştir (157, 158). Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile kollateral kan akışının azaldığı tespit edilmiştir (159). Bunun doğrudan kollateral dirençteki bir artıştan kaynaklandığı gösterilmiştir. Böylece kollateral vazomasyon üzerinde doğrudan bir etki kanıtlanmıştır (160). Ayrıca Frank ve ark. nitrik

oksidin, istirahat halindeki kollateralize köpeklerde koroner kollateral damarlar üzerinde önemli bir tonik dilatasyon etkisi yaratarak kollateral vazodilatasyonun korunmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (160).

Traverse ve ark. egzersiz sırasında nitrik oksit sentezinin inhibisyonunun, kollateral kan akışını azalttığını ve bunun ağırlıklı olarak kollateral direncin neredeyse iki katına çıkmasına, yani kollateraller üzerindeki doğrudan etkiye bağlı olduğunu göstermiştir (161). Bununla birlikte, köpeklerde egzersiz sırasında nitrogliserin verilmesi, kollateral bağımlı miyokardiyal bölgeye kollateral akışta bir artışa yol açmamıştır ve bu da egzersiz sırasında kollateral bağımlı bölgede endojen nitrik oksit sisteminin maksimum düzeyde toplandığı düşüncesi ile tutarlıdır (162). Bu hipotezi destekleyen, Klassen ve ark. kalıcı sol anterior inen arterin (LAD) oklüzyonu olan köpeklerde egzersiz sırasında kollateral kan akışının, nitrik oksit üretiminin inhibisyonuyla azaldığı, ancak daha sonra nitrogliserin infüzyonunun kollateral bölge kan akışını iyileştirdiğini gözlemlemiştir (163).

Piek ve ark. nitrogliserinin yalnızca spontan olarak görülebilen kollateral damarların varlığında kollateral direnci azalttığını ve kollateral akışı arttırdığını bulmuşlardır (164). Nitrogliserin, muhtemelen kollateral akış üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilecek sistemik etkilere kaçınmak için intrakoroner kapsül olarak verilmiştir (151).

Diğer bir farmakolojik faktör olan adenzin, vazodilatörlerin aksine, 100 µm'nin altındaki koroner arteriyollerin güçlü bir vazodilatatördür (165). Ancak yalnızca 100 µm'den büyük arteriyel damarların zayıf bir dilatatördür. Klinik çalışmalar, kollateral fonksiyon üzerindeki etkisini incelemek için adenzini kullanırken, deneysel ortamda ayrıca akadezin kullanılmıştır. Akadezin, normal koşullarda farmakolojik olarak sessiz bir adenzin düzenleyici ajandır. Ancak iskemi gibi metabolik stresli dokularda adenzin üretimini artırır (166). Sistemik hemodinamik değişiklikler böylece önlenmiş olur. Ishibashi ve ark. kollateralize köpeklerde egzersiz sırasında akadezinin kollateral bağımlı miyokarda kan akışı üzerindeki etkisini incelemiştir (167). Tekrarlayan koroner oklüzyon tekniği ile kollateral büyüme indüklenmiş ve bunu kalıcı oklüzyon izlemiştir. Kalıcı oklüzyondan 5-7 gün sonra, kontrol egzersizi sırasında ve akadezinin füzyonu sonrası egzersiz sırasında kan akımı ölçümleri yapılmıştır. Kollateral bağımlı miyokard bölgesi olan köpeklerde, akadezin egzersiz sırasında kan akışını arttırmıştır. Akadezine yanıt olarak kollateral bölge kan akışındaki artış, transkollateral dirençte ve

kollateral bağımlı miyokardın küçük damar direncinde azalma ile sonuçlanmıştır (167).

2.2.5.7. Endojen Mediyatörler

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) yeni vaskülatür gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Hipoksik koşullar altında; VEGF üretimi ve salınımı, endotelyal hücre filizlenmesi, proliferasyonu ve göçü yoluyla yeni kapiller oluşumunu (anjiyogenez) uyarır. Alternatif olarak farklı koşullar altında, yeni arterlerin büyümesini, kollateral damarların oluşumunu ve lümen genişlemesinin modülasyonunu uyabilir (168).

VEGF sinyalleşmesinde, bağlandığı primer üç hücre yüzeyi reseptörü vardır. İki tirozin kinaz reseptörü VEGFR-1 ve VEGFR-2 ve de bir kinaz olmayan reseptör nöropilin-1 'dir (NRP-1) (169). VEGF'nin birçok izoformu vardır, bunlardan biri olan VEGF-A, VEGFR-2'ye bağlanarak endotel hücre fonksiyonunda ana rol oynar. VEGFR-2 aynı zamanda endotel hücrelerinin proliferasyonu, göçü, hayatta kalması ve lümenizasyonunun uyarılması yoluyla arteriyogeneze yol açan sinyal yollarına da katılmıştır (168).

Bu sinyalleşme kaskadlarından ilki, endotel hücrelerinde apoptozu inhibe ederek hücrelerin hayatta kalmasını teşvik eden fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) / Akt aktivasyonudur. Kaskad, VEGF-A'nın VEGFR-2'ye (Flk-1) bağlanmasıyla başlar. Bu da klatrin kaplı çukurlar aracılığıyla reseptör alımını ve ardından reseptör otofosforilasyonunu başlatır (168). Aktif VEGFR-2 daha sonra PI3K'yı fosforile ederek serin/treonin kinaz Akt'yi fosforile etmeye ve apoptozu inhibe etmek için hedefleri fosforile etmeye devam eder (169).

İkinci sinyal kaskadı, dolaylı olarak Src/FAK yoluyla olduğu veya doğrudan endotel hücrelerinin göçünü uyaran VEGFR-2 yoluyla profilin-1'in fosforilasyonudur. Önceki mekanizma gibi, bu kaskad VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanmasıyla başlatılır. Aktive edilmiş VEGFR-2 daha sonra profilin-1'in yanı sıra profilin-1'i de fosforile eden Src kinazı fosfatlamaya devam eder. Fosforile profilin-1 daha sonra, aktin polimerizasyonunu stimüle ederek sonuçta endotel hücre, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesini uyaran, G-aktin üzerinde ADP'den ATP'ye değişimi katalize etmeye devam eder. Bu yeniden modelleme, VEGF'nin konsantrasyon gradyanı yönünde uzanan, aktin bakımından zengin filopodia oluşumuyla sonuçlanır. Böylece endotel hücre göçü uyarılır (170).

Üçüncü sinyal kaskadı, ERK1/2'nin fosforilasyonu yoluyla endotelial hücrelerin proliferasyonunu, ağ oluşumunu ve lümen boyutundaki artışı uyaran Raf-MEK-ERK sinyal kaskadı aktivasyonudur (168). Hücre proliferasyonu ve motilitesi üzerindeki ERK 1/2 etkisinin kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da bu sinyalleşme zincirinin ana bileşeninin, Rho-Kinaz aktivitesinin down-regülasyonu olduğu öne sürülmüştür (171).

Son olarak VEGF'nin koroner kollateral büyüme sürecinde kritik bir faktör olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda miyokart enfarktüsünü takiben kollateral büyüme üzerine yapılan bir çalışmada, VEGF'nin endojen fonksiyonları anti-VEGF nötralize edici antikor tarafından bloke edildiğinde, tam bir kollateral büyüme eksikliği meydana geldiği ve anti-VEGF grubunda koroner akışta artış olmadığı rapor edilmiştir (172). Ek olarak, kontrol grubunda dipiridamol (güçlü bir vazodilatör) ile tedavi sonucunda kollateral büyümeye bağlı koroner akışta artış gözlenirken anti-VEGF grubunda bu artış görülmemiştir (172). Bu da VEGF'nin özellikle koroner kollateral büyüme ile ilgili olduğu ve anjiyogenez sürecinde önemini göstermektedir.

VEGF'ye ek olarak, diğer büyüme faktörlerinin de arteriyogenezde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar arasında özellikle bFGF ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) yer almıştır (96). bFGF ve PDGF'nin hem endotelial hem de düz kas hücrelerinde mitozu indüklediği, ayrıca hücre göçünü ve farklılaşmasını destekleme gibi diğer mitojenik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (173). bFGF, hücre yüzeylerinde eksprese edilen FGF reseptörlerine (FGFR'ler) bağlanarak bu mitojenik etkileri uyarır. Bu FGFR'ler, tirozin kinaz reseptör ailesinin bir parçasıdır ve bFGF'nin dimerize bağlanmasının ardından aktive olmak için otofosforile edilir. Ardından aktive edilmiş FGFR'ler, özellikle FGFR-2 (FGFR-1'in, FGFR-2'yi bağlamak için mevcut olan bFGF konsantrasyonunun bir düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir) sitoplazmik mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) aktivasyonu ile sinyal kaskadına devam eder. Daha sonra yukarıda bahsedilen mitojenik etkileri desteklemek için transkripsiyonu başlatmak üzere nükleusa transloke olur (174). Öte yandan PDGF'nin mitojenik etkilerine aracılık etmek için PI3K, fosfolipaz C (PLC) ve MAPK dahil olmak üzere diğer birçok downstream hedefi aktive ettiği bilinmektedir (175).

2.2.6. Diyabetik Hastalarda Kollateral Dolaşım

Epidemiyolojik veriler tip 2DM'nin giderek yaygınlaştığını ve arterleri ve/veya kılcal damarları içeren kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir

(176). Diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, tip 2 DM hastalarında genellikle daha şiddetli ve yaygın koroner ateroskleroza rastlanmış, daha karmaşık revaskülarizasyon prosedürleri (perkütan koroner girişim veya koroner baypas greftleme cerrahisi) uygulanmış ve uzun vadeli daha kötü sonuçlar (örn. stent içi restenoz, stent trombozu ve koroner aterosklerotik hastalık ilerlemesi) doğurmuştur (177). Aslında, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabetik hastaların neredeyse dörtte üçünde başlıca ölüm nedeni olmakta ve bunda koroner kollateral oluşum bozukluğu rol oynayabilmektedir (178).

Endotelial fonksiyon bozukluğu, mikro dolaşımın yapısal değişiklikleri, KAH gelişimi ve prognozu üzerinde olumsuz etkileri, DM hastalarında iyi tanımlanmış özelliklerdir (179). Diğer taraftan, koroner kollateral büyümenin DM etkisi tartışmalıdır. Abacı ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada, diyabetik olmayan hastalara kıyasla DM hastalarında koroner kollateral gelişimin azaldığı tespit edilmiştir (180). Fakat tam aksini ortaya koyan raporlar da mevcuttur (181). Bu çelişkili raporlar, koroner kollaterallerin anjiyografik değerlendirmesine dayanır ve kollateral fonksiyonunun kantitatif parametreleriyle çok az korelasyon gösterir (111). Werner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında koroner kollateral akımda genel bir fark bulunmamıştır (178).

Tip 2 DM'de azalan koroner kollateralizasyon mekanizması belirsizliğini korumaktadır ve muhtemelen çok faktörlüdür. Kronik koroner tam bir oklüzyonun varlığının, tıkalı segmentin distalindeki intrakoroner basıncı önemli ölçüde azaltması beklense de arteriyogenezi teşvik edebilir. Tip 2 diyabetik hastalarda uzun ve yaygın lezyonlar ve küçük damar hastalıkları ile kendini gösteren şiddetli koroner ateroskleroza doğru bir eğilim vardır. Bu eğilim kollateral verici arter ve kollateral alıcı arter arasındaki basınç gradyanını azaltarak kollateral damar büyümesini ve fonksiyonunu sınırlar (182). Gri skala ve radyofrekans intravasküler ultrason ile yapılan bir çalışma, tip 2 diyabetik hastaların, özellikle daha uzun süreli tip 2 DM'si olan ve daha düşük glisemik kontrolü olanların, genellikle büyük bir nekrotik gövde, ince kepli fibroaterom ve yüksek kalsiyum içeriği ile karakterize koroner aterosklerotik lezyonlara sahip olduğunu göstermiştir (183). Bu koroner lezyon özellikleri, plak instabilitesini ve degradasyonunu destekler (184). Önceki çalışmalar, glukoz dalgalanmalarının, endotel hücre disfonksiyonuna, koroner aterosklerozun ilerlemesine ve plak hassasiyetine yol açan oksidatif stresi tetiklediğini ortaya koymuştur (185). Bu sonuçlar, hassas plak ile tip 2 DM arasında simbiyotik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda, Hinkel ve ark. diyabetik

insan miyokardiyal eksplantlarının, diyabetik olmayan eksplantlara kıyasla kapiller seyrekliği ve perisit kaybı gösterdiğini bildirmişlerdir. Dahası, diyabetik bir domuz modelinde hipergliseminin, iskemi olmasa bile miyokardda mikrovasküler seyrelmeyi indüklediğini ve kronik iskemili kalplerde kapiller yoğunluğun daha da azaldığını bulmuşlardır (186). Bu gözlemler, tip 2 DM'nin kalbin mikrovasküler damarlarını destabilize ettiğini ve iskemik miyokardiyumu anjiyojenik faktörlere tepkisini bozabileceğini vurgulamaktadır. Önceki çalışmalardan elde edilen veriler tip 2 DM' de ayrıca kollateral dirençte belirgin bir artışı, koroner arteriyollerin ters fonksiyonel ve yapısal yeniden şekillenmesini ve önceden var olan kan damarlarının obliterasyonunu göstermiştir (135). Tüm bu değişiklikler birlikte tip 2 diyabetik hastalarda arteriyojenik özelliğin azalmasına neden olur (182).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, hiperlipidemi ve lipid oksidasyonunun bir sonucudur ve gelişmiş ülkelerde her zaman önemli bir ölüm nedeni olmuştur. Aorttan koroner arterlere kadar tüm vasküler sistemin dahil olabildiği ve intimal plaklarla karakterize vasküler intima hastalığıdır (187).

Ateroskleroz terimi Yunanca kökenlidir, intimal arter tabakasının kalınlaşması ve yağ birikmesi anlamına gelir. Yağlı materyal, plağın merkezi çekirdeğinde yer alır ve fibröz bir kep ile örtülür. Ateroskleroz terimi iki kısımdan oluşur; ateroz, çeşitli makrofajların eşlik ettiği yağ birikimi, skleroz ise düz kas hücreleri, lökosit ve bağ dokusunu içeren fibroz tabakasıdır (188).

Ateroskleroz, arterlerin iç katmanlarında ateromatöz plaklar adı verilen yağ birikintilerinin görüldüğü, günümüzün yaygın bir hastalığıdır. Bu plakların oluşumu, intima ve altta yatan düz kasta küçük kolesterol kristallerinin birikmesi ile başlar. Daha sonra plaklar, fibröz dokuların ve çevresindeki düz kasların çoğalmasıyla büyür ve arterlerin içinde çıkıntı yaparak kan akışını azaltır. Lezyonda fibroblastlar tarafından bağ dokusu üretimi ve kalsiyum birikimi, arterlerde skleroza veya sertleşmeye neden olur. Son olarak, arterlerin düz olmayan yüzeyi pıhtı oluşumu ve tromboz ile sonuçlanır. Bu da kan akışının aniden engellenmesine yol açmaktadır (189).

2.3.2. Risk Faktörleri

Aterosklerozun kesin nedenleri ve risk faktörleri bilinmemektedir. Ancak belirli koşullar, özellikler veya alışkanlıklar ateroskleroz gelişme olasılığını artırabilir. Kandaki yüksek kolesterol ve LDL, düşük düzeyli HDL, hipertansiyon, tütün dumanı, DM, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaş risk faktörleri arasındadır (Tablo III). Bu risk faktörlerin çoğu kontrol edilebilir ve ateroskleroz geciktirilebilir veya önlenir (190).

Tablo III. Aterosklerozun risk faktörleri (191)

Majör Risk Faktörleri	Yorumlar
Sağlıksız kan kolesterolü ve lipoprotein düzeyleri	Genel olarak kolesterol ve lipoproteinlerin ideal düzeyleri: Total kolesterol ≤ 5 mmol/L Kolesterol: HDL oranı ≤ 4 LDL kolesterol ≤ 3 mmol/L HDL kolesterol ≥ 1 mmol/L
Yüksek kan basıncı	140/90 mmHg'de veya üzerinde seyreden kan basıncı yüksektir. Diyabeti veya kronik böbrek hastalığı olanlarda 130/80 mmHg'de veya üzerinde olan değerler yüksek kan basıncı olarak kabul edilir.
Sigara kullanımı	Sigara kullanımı dokulara yeterli oksijenin gitmesine engel olarak kan damarlarına hasar verir ve damarları sıkılaştırır. Ayrıca kolesterol düzeyini de artırır ve kan basıncını yükseltir.
İnsülin direnci	Uygun şekilde kullanılamayan insülin, insülin direncine yol açar. Bu da diyabete neden olabilir.
Diabetes Mellitus	Vücut yeterli insülini üretemezse veya uygun şekilde kullanamazsa kan şekeri yükselir.
Aşırı kilo veya obezite	Aşırı kilolu ve obezite terimleri vücut kitle indeksine göre belirlenir.
Fiziksel aktivite yokluğu	Fiziksel aktivite yokluğu, ateroskleroz için diğer risk faktörlerini, örneğin sağlıksız kan kolesterol düzeyleri, yüksek kan basıncı, diyabet, aşırı kilo ve obeziteyi kötüleştirir.
Sağlıksız beslenme	Doymuş ve trans yağlı, kolesterolü, sodyumu ve şekeri yüksek besinler, diğer risk faktörlerini kötüleştirir.
İleri yaş	Genetik veya yaşam tarzı faktörleri, yaşla birlikte arterlerde plak oluşumuna yol açar. Erkeklerde 45 yaştan sonra, kadınlarda 55 yaştan sonra risk artar.

Tablo III. Aterosklerozun risk faktörleri (191) (devamı)

Majör Risk Faktörleri	Yorumlar
Aile hikayesi	Baba veya erkek kardeşin 55 yaşından önce veya anne veya kız kardeşin 65 yaşından önce kalp hastalığı tanısı alması, bireylerde ateroskleroz riskini artırır.
İnflamasyon	İnflamasyon vücudun hasara veya enfeksiyona karşı yanıtıdır. Arterlerin iç duvarlarında meydana gelen bir hasar inflamasyonu tetikleyerek plak oluşumuna yol açabilir.
Yeni risk faktörleri	Yorumlar
Yüksek CRP düzeyleri	Yüksek düzeyde CRP vücutta inflamasyon göstergesidir ve yüksek oranda ateroskleroz gelişimine sebep olabilir.
Trigliseritler	Kanda yüksek trigliserit düzeyleri özellikle kadınlarda ateroskleroz riskini arttırabilir.
Uyku apnesi	Tedavi edilmeyen uyku apnesi, yüksek kan şekeri, basıncı riskini ve hatta kalp krizi veya inme riskini arttırabilir.
Stres	Kalp krizi için en yaygın rapor edilen tetikleyici faktör streştir, özellikle öfke buna dahildir.
Alkol	Ağır alkol içiciliği, kalp kasına zarar verebilir ve ateroskleroz için diğer risk faktörlerini kötüleştirir.

2.3.3. Aterosklerotik Lezyonların Oluşumu

Hücreler arası sıkı bağlantı kompleksleri ile birlikte endotel, kan ve dokular arasında seçici olarak geçirgen bir bariyer görevi görür. Endotelin hem duyusal hem de yürütücü işlevleri vardır ve trombozu, inflamasyonu, vasküler tonu ve vasküler yeniden şekillenmeyi düzenleyen efektör moleküller üretebilir. Endotel hücrelerine etki eden önemli fiziksel kuvvetler arasında, hücrelerin morfolojisi üzerinde etkileri olan sıvı shear stresi vardır. Kan akışının düzenli ve laminar olduğu arterlerin tübüler bölgelerindeki hücreler elipsoid şekildedir ve akış yönünde hizalanmıştır. Akışın bozulduğu arteriyel dallanma veya eğri bölgelerdeki hücreler, poligonal şekillere sahiptir ve belirli bir yönelimleri yoktur. Bu alanların, LDL gibi makromoleküllere karşı geçirgenlikleri artar ve lezyon oluşumu için uygun hale gelir (192).

Aterosklerozda primer başlatıcı olay, subendotelyal matrikste LDL'nin birikmesidir. Birikim, dolaşımdaki LDL seviyeleri yükseldiğinde daha fazla olur ve lezyon oluşumu için tercih edilen bölgelerde LDL'nin hem taşınması hem de tutulması artar. LDL endotelyal bağlantılarda pasif olarak difüzyona uğrar ve damar duvarına tutunması, LDL'nin bileşeni

apolipoprotein B (apoB) ve matris proteoglikanları arasındaki etkileşim sayesinde meydana gelir (193). LDL'ye ek olarak, diğer apoB içeren lipoproteinler, yani lipoprotein (a) ve kalıntılar intimada birikebilir ve ateroskleroza teşvik edebilir. LDL'ye benzeyen ancak apoB'ye bir disülfid köprüsü ile bağlanan ek bir polipeptid olan apolipoprotein (a) içeren bir partikül olan lipoprotein (a), özellikle fibrinoliz ve düz kas hücre büyümesine olan etkileri nedeniyle aterojeniktir (194).

Doğal LDL, makrofajlar tarafından köpüksü hücreleri oluşturmak için yeterince hızlı bir şekilde alınmaz ve bu nedenle LDL'nin bir şekilde damar duvarında oksidasyon, lipoliz, proteoliz ve agregasyon yoluyla modifiye edilir. Bu tür modifikasyonların, inflamasyona ve köpük-hücre oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Erken lezyon oluşumu için en önemli modifikasyonlardan biri, vasküler hücrelerin oksidatif atıklarına maruz kalmanın bir sonucu olarak lipid oksidasyonudur. Bu tür modifikasyonlar başlangıçta proinflamatuvar aktiviteye sahip olan, ancak makrofaj süpürücü reseptörleri tarafından tanınmak için yeterince modifiye edilmeyen "minimal olarak oksitlenmiş" LDL türlerine yol açar (195). 12/15-lipoksijenaz üretemeyen farelerde, ateroskleroz önemli ölçüde azalmış ve bu da bu enzimin LDL oksidasyonunda önemli bir reaktif oksijen türü kaynağı olabileceğini düşündürmüştür (196).

HDL, ateroskleroza karşı güçlü bir koruyucudur. Bu koruyucu etkinin altında yatan önemli bir mekanizma, aşırı kolesterolün periferik dokulardan uzaklaştırılmasında HDL'nin rolüdür. Ancak HDL ayrıca lipoprotein oksidasyonunu da inhibe ederek ateroskleroza karşı korumaktadır. HDL'nin antioksidan özellikleri kısmen, biyolojik olarak aktif oksitlenmiş bazı fosfolipidleri bozabilen ve HDL üzerinde taşınan bir esteraz olan serum paraoksonazdan kaynaklanmaktadır (197).

2.3.4. Lezyonların Büyümesi ve Hastalığın İlerlemesi

İnce fibröz kapakların birçok yerinden yırtılması, hücrelerin, kollajen liflerinin ve ekstrasellüler boşluğun fibröz doku matrislerini oluşturarak iyileştikleri için klinik olarak sessizdir, ancak trombus oluşumu ile tekrar kopabilirler (198, 199). Ruptür, tromboz ve iyileşmedeki bu döngüsel değişiklikler, arter duvarındaki tek bir bölgede dört defaya kadar tekrarlayabilir ve bu da çok sayıda iyileşmiş doku katmanıyla sonuçlanır. Ani kardiyak ölümlerin %60'ının klinik olarak sessiz ruptürlerin döngüsel iyileşmesinden kaynaklandığı

bildirilmiştir (199).

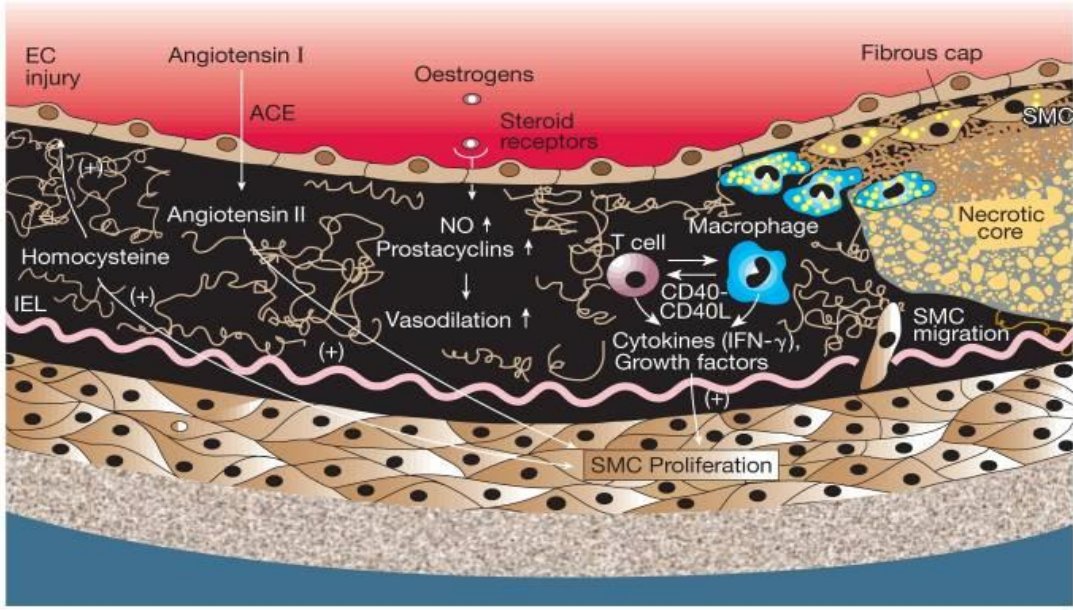
Arter duvarındaki kalsiyum birikintileri, başlangıçta küçük agregatlar halinde ve daha sonra büyük nodüller halinde meydana gelir. Plaklar lümene doğru yırtılabilir ve nodülleri açığa çıkarabilir. Bu da tromboz bölgesini oluşturabilir. Endotel erozyonu meydana gelerek tromboza neden olabilir. Bazı plaklarda kütle artışı, sadece akış kısıtlaması yoluyla ölümcül iskemiye neden olabilecek ciddi bir stenozu oluşturmak için yeterli hale gelebilir (200).

2.3.5. Plak Aktivasyonu, Tromboz ve Enfarkt

Fibröz plaklar büyüyen ekstralülar lipid kütlesi, çoğunlukla kolesterol ve bunun esteri ve düz kas hücrelerinin ve bu hücrelerde üretilmiş hücre dışı matriksin birikmesi ile karakterize edilir (Şekil 2.1). Makrofajlar ve T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücre göçü ve proliferasyonu ve hücre dışı matris üretimi için önemlidir (195).

Çalışmalar, CD40'ın ligandı CD40L (CD154) ile etkileşiminin, ilerlemiş lezyonların gelişimine önemli bir katkı sağladığını göstermiştir. Bu etkileşim ilk olarak T ve B hücrelerini içeren büyük bağışıklık reaksiyonları için gerekli olarak kabul edilmiş, ancak artık CD40'ın makrofajlarda, endotelial ve düz kas hücrelerinde de eksprese edildiği belirlenmiştir. CD40 ve CD40L'nin bağlanması, inflamatuvar sitokinlerin, matriks parçalayan proteazların ve adhezyon moleküllerinin üretimi ile sonuçlanır (201).

Patolojik çalışmalar, trombus aracılı akut koroner olayların gelişiminin, stenozun ciddiyetinden ziyade temelde plağın bileşimi ve hassasiyetine bağlı olduğunu göstermektedir. Hassas plaklar genellikle ince fibröz keplere ve artan sayıda inflamatuvar hücreye sahiptir. Fibröz kepindevamı, matris üretimini ve bozulmasını gösterir ve inflamatuvar hücrelerin ürünleri muhtemelen her iki süreci de etkiler. Örneğin, T hücreleri, düz kas hücreleri tarafından matris üretimini inhibe eden interferon gama'yı (IFN- γ) üretir ve makrofajlar, hücre dışı matrisi parçalayan interstisyel kollajenaz, jelatinazlar ve stromolisin dahil olmak üzere çeşitli proteazları üretir (2). Ruptür sıklıkla köpük hücrelerden zengin lezyon kenarlarında meydana gelir ve bu da inflamasyona katkıda bulunan faktörlerin trombozu da etkileyebileceğini düşündürür. Bu bakımdan akut enfeksiyonlar sırasında miyokardinfarktüsü ve inme insidansının artması dikkat çekicidir (195).



Şekil 2.1. Fibröz plakların oluşumu. Yüksek homosistein ve anjiyotensin II seviyelerinin de (anjiyotensin dönüştürücü enzim olan ACE'nin etkisiyle üretilen) dahil olduğu bir dizi risk faktörü, düz kas hücrelerinin (SMC) göçünü veya proliferasyonunu uyarır. Östrojenler, plazma lipoprotein seviyeleri üzerinde faydalı etkiler gösterirler ve ayrıca endotel hücreleri tarafından nitrik oksit (NO) ve prostasiklin üretimini uyarırlar. CD40 ve CD40 ligandının (CD40L) etkileşimi, inflamasyonu, SMC büyümesini ve matris birikimini etkileyebilen interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinleri eksprese etmek için T lenfositleri ve makrofajları uyarır. İntimal SMC'ler hücre dışı matriks salgılar ve fibröz bir kep oluşturur (195).

Aterosklerotik lezyonların stabilitesi, ilerlemiş lezyonların ortak özellikleri olan kalsifikasyon ve neovaskülarizasyondan da etkilenebilir. İntimal kalsifikasyon, perisit benzeri hücrelerin, kemik oluşumuna benzer şekilde, daha sonra kalsifiye hale gelen bir matris iskeleti salgıladığı aktif bir süreçtir. Süreç, oksisteroller ve sitokinler tarafından düzenlenir (202).

Lezyon gövdesinin trombojenitesi, pıhtılaşma kademesinin başlamasında anahtar bir protein olan doku faktörünün varlığına bağlıdır. Endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından doku faktörünün üretimi, oksitlenmiş LDL, enfeksiyon veya endotelial hücrelerdeki CD40'ın inflamatuvar hücreler üzerindeki CD40L'ye bağlanmasıyla artırılır (201). Plazminojen aktivatörü gibi tromboza aracılık eden diğer moleküllerin ekspresyonu da miyokardiyal infarkt oluşumunda önemli olabilir (195).

2.4. Sinyal Peptid CUB-EGF Etki Alanı İçeren Proteinler (SCUBE)

Sinyal Peptid CUB-EGF Etki Alanı İçeren Proteinler (SCUBE: Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein), epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri tekrarlar, sistein bakımından zengin tekrar motifleri ve CUB (kompleman proteini C1r/C1s, Uegf ve Bmp1) alanı gibi çeşitli alan yapıları ile karakterize edilen EGF süper ailesine aittir.

SCUBE genleri beş protein birimiyle modüler bir şekilde organize edilmiş yaklaşık 1000 amino asitlik polipeptitleri kodlarlar. Bu birimler: Bir NH₂- terminal sinyal peptit dizisi, EGF benzeri motiflerin dokuz ardışık tekrarı, büyük bir N-glikozile spacer bölge, üç sistein açısından zengin tekrar ve COOH ucunda bir CUB alanı (203, 204).

SCUBE üç farklı üyeden oluşan yeni, küçük ve evrimsel olarak korunmuş bir hücre yüzey proteini ailesine aittir ve insanlarda tanımlanma sırasına göre SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olarak adlandırılmışlardır (204, 205). SCUBE düzeyi, inflamasyon ve hipoksi gibi anjiyogenez ile ilişkili mikro çevre etkisi altında in vivo olarak arttırılabilir (204, 205). Hem SCUBE1 hem de SCUBE2 düzeylerinin, in vitro ortamda endotel hücrelerinde interlökin 1 beta (IL-1 β) ve TNF- α tedavisinden sonra, in vivo ortamda ise lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra azalması, SCUBE gen ailesinin inflamatuvar yanıtta muhtemel rolünün olduğunu göstermektedir (205).

Hem EGF hem de CUB alanlarını içeren diğer proteinler gibi, SCUBE proteinleri de gelişme, organogenez ve dallanan morfogenezde önemli rol oynar. Fare embriyogenezi sırasında gonadlar, merkezi sinir sistemi ve uzuv tomurcukları dahil olmak üzere çeşitli gelişmekte olan dokularda belirgin bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (6). SCUBE genleri de ağırlıklı olarak yetişkin dokularda eksprese edilir (205). Hücre yüzeyinde yer alan ve salgılanan glikoprotein olarak SCUBE, vaskülerize dokuların çoğunda yüksek oranda eksprese edilir. Örneğin, endotelyum (6, 205) ve trombositler (206) SCUBE1 açısından oldukça zengindir ve SCUBE2 mRNA, endotel, düz kas ve renal mezanjiyal hücreler ve fibroblastlar dahil olmak üzere daha geniş bir doku ve hücre tipi spektrumunda bulunmuştur (205). Aksine, SCUBE3'ün daha kısıtlı bir şekilde ekspres edildiği düşünülmektedir. Kültüre edilmiş primer osteoblastlarda yüksek ekspresyonu ancak kalp dokusu ve vasküler hücrelerde düşük ekspresyonu tespit edilmiştir (204).

SCUBE1, iltihaplanma ve trombozda önemli rol oynayan, vasküler endotelde eksprese edilen bir proteindir (205). SCUBE1 ayrıca insan trombositlerinde yüksek oranda ekspres edilir. Aktivasyonuyla yüzeye taşınan inaktif trombositlerin α -granüllerinde depolanır. SCUBE1'in ristocetin kaynaklı trombosit aglütinasyonunu ve adhezyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir (206).

Proteolitik klivaj, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-C ve -D (PDGF-C ve -D) gibi CUB domaini içeren salgı proteinlerinin düzenlenmesi için bir aktivasyon mekanizması olabilir (207, 208). EGF benzeri tekrarların amino-terminal kopyalarının, trombosit-matriks ve trombosit-trombosit etkileşimlerine aracılık etmede adeziv bir modül olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (206). SCUBE1'in bu çözünür EGF benzeri domain bölümleri, tek başına trombosit agregasyonunu tetiklemese de ristocetin ile indüklenen trombosit aglütinasyonunu güçlendirebilir. Ristocetin, von Willebrand faktörünün konformasyonel değişikliğine neden olur ve bu faktörün trombosit glikoprotein Ib'ye bağlanmasını başlatır. Ardından trombosit-subendotelial matriks adezyonuna sıvı-faz analogisi olan trombosit aglütinasyonunu indükler (209).

SCUBE1'in AKS'li ve iskemik inmeli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (8). Akut iskemik inme ve akut mezenterik iskekiye ilgili deneysel bir modelde SCUBE1 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (210). Bu, plazma SCUBE1 düzeyinin, akut trombotik hastalıkta trombosit aktivasyonunun potansiyel bir biyobelirteci olarak kabul edilmesine yol açar (211).

SCUBE2, zebra balıklarından insanlara kadar evrimsel olarak korunan, yeni tanımlanmış SCUBE gen ailesinin ikinci üyesidir (203, 212). Rekombinant SCUBE2 proteini fazla ekspres edildiğinde, ortama salgılanan veya hücre yüzeyinde bağlı kalan oligomerleri oluşturur ve burada periferik bir membran (membranı kapsayan değil) proteini gibi davranır (205). Bu nedenle SCUBE 2, çözünür veya yüzeyle ilişkili bir protein olarak ekspresyonuna bağlı olarak farklı şekilde işlev görebilir (203). Fare Scube2 geni, embriyonik nöroektoderimde, gelişmekte olan yüz, kalp ve gelişen kaburgalarda, bel omurları ve uzuvların uzun kemikleri dahil olmak üzere endokondral iskelet yapılarının perikondriumunda ekspres edilir (6, 213). Büyüme plağı kıkırdığını çevreleyen farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden oluşan perikondrium, gelecekteki kortikal ve trabeküler kemiği dolduran osteoblastlara farklılaşır (214).

SCUBE3, omurgalılarda evrimsel olarak korunan, yeni tanımlanmış hücre membranıyla ilişkili salgılanan SCUBE protein ailesine aittir. Scube3, ağırlıklı olarak farelerde somitler, nöral tüpler ve uzuv tomurcukları gibi gelişen çeşitli dokularda eksprese edilebilir. Miyoblastlarında Scube3 geni knockdownı, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 4 (FGFR4) ekspresyonunu ve FGF sinyalleşmesini inhibe ettiği ve böylece miyojenik farklılaşmanın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Dahası, zebra balığında Scube3'ün knockdownı, özellikle lateral hızlı kas öncülleri içindeki miyojenik marker olan miyod1 ekspresyonunu bastırdığı ve adaksiyal yavaş kas öncüllerindeki ekspresyonu büyük ölçüde etkilemediği rapor edilmiştir (215). Üç SCUBE üyesi arasında yüksek homolojiye sahip korunmuş bir protein alanının varlığına rağmen, diğer iki SCUBE geninin (yani Scube1 ve Scube2) knockdownı, lateral somitlerde miyod1 ekspresyonu açısından hiçbir belirgin kusur göstermemiştir (216).

SCUBE3 mRNA'sına kalp ve vasküler hücrelerinde rastlanmıştır. Ventriküllerin SCUBE3 açısından zengin olduğu ve transgenik hayvan modelinde aşırı basınç yükü sırasında kardiyak homeostazın sürdürülmesinde ve kardiyak hipertrofik tepkinin modüle edilmesinde potansiyel rolleri ortaya çıkarılmıştır. Scube3 geni açısından transgenik erkek farelerde, doğal tip yavrulara kıyasla patolojik etkiye cevaben daha hızlı ve şiddetli bir sol ventriküler hipertrofiye rastlanmıştır (217).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Kriterlerinin ve Gruplarının Belirlenmesi

Çalışma, koroner kollateral gelişimi ile SCUBE düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif tek merkezli olarak planlanmıştır. Araştırmaya Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Kardiyoloji Kliniği'nde, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u onay tarihinden itibaren (Onay no: 66 Tarih: 25.04.2019) 25.04.2019-25.04.2020 tarihleri arasında bir yıl içerisinde tarafımızca koroner anjiyografi yapılan normal koroner arterleri olan hastalar, KAH hastaları ve KKD gelişmiş olan hastalar dahil olmak üzere toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Normal koronerlere sahip hastalar, KAH hastaları ve KKD gelişmiş olan hastalar üç farklı grup olarak ele alınmış ve SCUBE düzeyi açısından karşılaştırılmıştır.

Normal koroner arterleri olan hastaların çalışma için seçilme kriterleri şöyledir:

1. Koroner anjiyografi sırasında normal koroner arterler tespit edilen 18-90 yaş arası hastalar
2. Olgularda hemogram, biyokimya kan örneklerinin çalışılmış olması

KAH hastalarının çalışma için seçilme kriterleri şöyledir:

1. Koroner anjiyografi sırasında koroner arterlerinin en az birinde %50 ve daha fazla stenoz tespit edilen ve kollateral dolaşım izlenmeyen 18-90 yaş arası hastalar
2. Olgularda hemogram, biyokimya kan örneklerinin çalışılmış olması

KKD gelişmiş KAH hastalarının çalışma için seçilme kriterleri şöyledir:

1. Koroner anjiyografi sırasında koroner kollateral dolaşımı tespit edilen 18-90 yaş arası hastalar
2. Olgularda hemogram, biyokimya kan örneklerinin çalışılmış olması

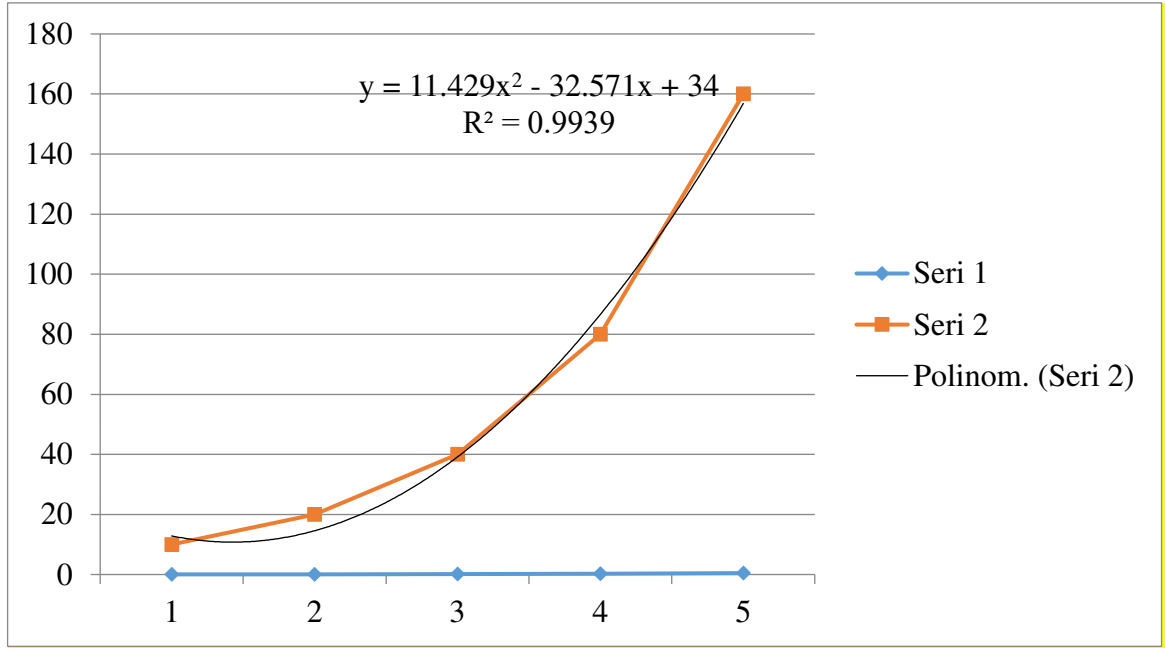
Hastaların dışlanma kriterleri ise şöyledir:

- Son bir ay içerisinde AKS öyküsü olması,
- Son bir ay içerisinde akut serebrovasküler olay öyküsü olması,
- Son bir ay içerisinde akut pulmoner emboli öyküsü olması,
- Son bir ay içerisinde akut mezenter iskemi öyküsü olması,
- Son bir ay içerisinde akut arter tıkanıklığı öyküsü olması,
- Malignitesi olması,
- Romatolojik hastalığı olması.

Hastalardan koroner anjiyografi işleminden hemen sonra alınan kan örnekleri 3.500 devir/dk 10 dk santrifüj edildikten ve serumları ayrıştırıldıktan sonra çalışılacağı zamana kadar -80°C’de saklanmıştır.

3.2. SCUBE Düzeylerinin Belirlenmesi

SCUBE düzeyleri “enzim linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemiyle ELISA kiti kullanılarak (Sunred Biological Technology Co. Cat No:201-12-5378, Shanghai, China) ölçülmüştür. Bu yöntemde 2-8°C’de muhafaza edilen ELISA kiti ve -80°C’de muhafaza edilen numuneler oda ısısına getirildi. Numunelerdeki SCUBE1 düzeyleri Human SCUBE1 ELISA kiti kullanılarak tayin edildi. Human SCUBE1 ELISA kiti için duyarlılık 0, 852 ng/mL, ölçüm aralığı 1-300 ng/mL’dir. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 3.1). Örneklerdeki SCUBE1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 3.1. SCUBE protein düzeylerinin ölçümü için standart konsantrasyonlara karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğri

3.3. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler SPSS veri sistemine girilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Verilerin normalitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiş ve normal dağılmayan verilerin analizinde sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney test, üçlü grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis test, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin korelasyon analizleri Spearman Correlation test ile yapılmıştır. Serum SCUBE1 düzeyinin KAH varlığını ve KKD varlığını öngörmedeki sensitivitesi ve spesifitesini hesaplamak için ROC (Receiver operating characteristic curve) analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya 25.04.2019-25.04.2020 tarihleri arasında Kardiyoloji Kliniği'nde koroner anjiyografi yapılan, yaş ortalaması $63, 75 \pm 10, 7$ olan 46'sı (%57, 5) erkek, 34'ü (%42, 5) kadın toplam 80 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo IV'te sunulmuştur. Klinik bulgulara göre normal koroner arteri olan 30 birey (Grup 1), KAH hastası 19 birey (Grup 2) ve KKD gelişmiş 31 KAH hastası (Grup 3) olduğu tespit edildi. Bu üç grup hastadan Grup 2'nin yaş ortalamasının diğer gruplara kıyasla yüksek olduğu ve Grup 1'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($P=0, 027$). Grup 1 ve Grup 2'deki kadın hastaların sayısı erkek hastalardan fazla iken, Grup 3'teki erkek hastaların sayısı kadın hastalardan fazla bulundu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P=0, 015$) (Tablo IV).

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde Grup 2'de diyabeti ve hipertansiyonu olan hastaların oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $P=0, 01$ ve $0, 015$). Grup 3'te kalp yetmezliği ve hiperlipidemisi olan hastaların oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $P=0, 015$ ve $0, 043$). Ancak böbrek yetmezliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0, 334$) (Tablo IV).

Tüm hastaların 32'sinin (%40'ı) sigara kullandığı, bunların büyük çoğunluğunun ($n=16$) KKD gelişmiş KAH olduğu fakat sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($P=0, 135$) (Tablo IV).

Koroner kolateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için kullanılan Rentrop sınıflamasına göre Grup 3'teki hastaların 4'ü (%12, 9) Grade 1, 11'i, (%35, 5) Grade 2 ve çoğunluğunu (%51, 6) Grade 3 tanısı aldı (Tablo IV).

Tüm hastaların kandaki ortalama SCUBE1 düzeyleri incelendiğinde ortalama SCUBE1'in $30, 61 \pm 2, 6$ ng/ml olduğu ve gruplar arasında anlamlılık göstermediği belirlendi ($P=0, 272$) (Tablo IV).

Tablo IV. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Veri	Total (N = 80)	Grup 1 (N = 30)	Grup 2 (N = 19)	Grup 3 (N = 31)	P değeri
Yaş, X ± SS	63, 75 ± 10, 7	59, 23 ± 12, 4	68, 84 ± 9, 2*	65, 0 ± 8, 2	0, 027
Median [Min-Maks]	65 [35–83]	62 [35–77]	69 [48–82]	64 [48–83]	
Cinsiyet, N (%)					0, 016
Erkek	46 (57, 5)	13 (43, 3)	9 (47, 4)	24 (77, 4)	
Kadın	34 (42, 5)	17 (56, 7)	10 (52, 6)	7 (22, 6)	
Diyabet, N (%)	33 (41, 25)	6 (20, 0)	11 (57, 9)	16 (51, 6)	0, 010
Hipertansiyon, N (%)	40 (50)	12 (40, 0)	15 (78, 9)	13 (41, 9)	0, 015
Kalp Yetmezliği, N (%)	31 (38, 75)	9 (30, 0)	4 (21, 1)	18 (58, 1)	0, 015
Böbrek Yetmezliği, N (%)	6 (7, 5)	1 (3, 3)	1 (5, 3)	4 (12, 9)	0, 334
Hiperlipidemi, N (%)	46 (57, 5)	12 (40, 0)	12 (63, 2)	22 (71, 0)	0, 043
Sigara Kullanımı, N (%)	32 (40, 0)	8 (26, 7)	8 (42, 1)	16 (51, 6)	0, 135
Rentrop sınıflaması, N (%)					
0	49 (61, 25)	30 (100)	19 (100)	-	-
1	4 (5, 0)	-	-	4 (12, 9)	
2	11 (13, 75)	-	-	11 (35, 5)	
3	16 (20, 0)	-	-	16 (51, 6)	
SCUBE1, ng/ml	30, 61 ± 2, 6	30, 59 ± 2, 8	31, 25 ± 0, 7	30, 23 ± 3, 1	
X ± SS	31, 1 [15, 3–	31, 2 [17, 2–	31, 3 [29, 3–	30, 8 [15, 3–	0, 272
Median [Min-Maks]	32, 6]	32, 6]	32, 3]	32, 6]	

X ± SS: Ortalama ± Standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

*P<0, 05 Grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı kabul edildi.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin KKD gelişimine göre karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler Tablo V’te sunulmuştur. Klinik bulgulara göre KKD gelişmemiş 49 birey (Grup 1+2) ve KKD gelişmiş 31 KAH hastası (Grup 3) olduğu tespit edildi. Bu iki grup hastanın yaş ortalaması istatistiksel olarak benzerdi (P=0, 372). KKD gelişmemiş bireylerin çoğunluğunun kadın (%55, 1), KKD gelişmiş hastaların çoğunluğunun erkek (%77,

4) olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P=0,004$) (Tablo V).

Hastaların KKD gelişimine göre komorbiditeleri incelendiğinde KKD gelişmiş hastalardaki kalp yetmezliği oranı gelişmemiş hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P=0,005$). Ancak diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve hiperlipidemi açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P>0,05$) (Tablo V).

KKD gelişmemiş hastaların 16'sının (%32, 7) sigara kullandığı, KKD gelişmiş hastaların da 16'sının (%51, 6) sigara kullandığı ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($P=0,092$) (Tablo V).

Hastaların kandaki ortalama SCUBE1 düzeyleri KKD gelişimine göre karşılaştırıldığında ortalama SCUBE1'in, KKD gelişmemiş hasta gruplarında $30,85 \pm 2,2$ ve KKD gelişmiş hasta grubunda $30,23 \pm 3,1$ olduğu ve gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği tespit edildi ($P=0,138$) (Tablo V).

Tablo V. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Grup 1+2 ve Grup 3 arasında karşılaştırılması

Veri	Grup 1+2 (N = 49)	Grup 3 (N = 31)	P değeri
Yaş, $X \pm SS$	$62,96 \pm 1,7$	$65,0 \pm 1,5$	0,372
Median [Min-Maks]	66 [35 – 82]	64 [48 – 83]	
Cinsiyet, N (%)			0,004
Erkek	22 (44, 9)	24 (77, 4)	
Kadın	27 (55, 1)	7 (22, 6)	
Diyabet, N (%)	17 (34, 7)	16 (51, 6)	0,134
Hipertansiyon, N (%)	27 (55, 1)	13 (41, 9)	0,251
Kalp Yetmezliği, N (%)	13 (26, 5)	18 (58, 1)	0,005
Böbrek Yetmezliği, N (%)	2 (4, 1)	4 (12, 9)	0,144
Hiperlipidemi, N (%)	24 (49)	22 (71)	0,053
Sigara Kullanımı, N (%)	16 (32, 7)	16 (51, 6)	0,092
SCUBE1, ng/ml			0,138
$X \pm SS$	$30,85 \pm 2,2$	$30,23 \pm 3,1$	
Median [Min-Maks]	31,2 [17, 2 – 32, 6]	30,8 [15, 3 – 32, 6]	

$X \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

4.2. Hastaların SCUBE1 Düzeylerinin Demografik ve Klinik Verilerine göre Karşılaştırması

Tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre SCUBE1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo VI'da gösterilmiştir. Hastaların cinsiyetlerine göre SCUBE1 düzeyleri arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0,160$).

Tüm hastaların komorbidite varlığına göre SCUBE1 düzeyleri karşılaştırıldığında, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği veya hiperlipidemi varlığına göre SCUBE1 düzeyi ortalamalarının anlamlı bir fark göstermediği belirlendi ($P>0,05$) (Tablo VI).

Tüm hastaların sigara kullanımına göre SCUBE1 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara kullanımı açısından SCUBE1 düzeyi ortalamalarının anlamlı bir fark göstermediği saptandı ($P=0,482$) (Tablo VI).

Tablo VI. Hastaların demografik ve klinik verilerine göre SCUBE1 düzeylerinin karşılaştırılması

Veri	$X \pm SS$	Median [Min-Maks]	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	$30,5 \pm 3,3$	31,2 [15,3 – 32,6]	0,160
Kadın	$30,7 \pm 1,2$	31,0 [27,3 – 32,6]	
Diyabet			
Yok	$30,7 \pm 2,3$	31,2 [17,2 – 32,6]	0,361
Var	$30,4 \pm 2,9$	30,9 [15,3 – 32,5]	
Hipertansiyon			
Yok	$30,7 \pm 2,7$	31,1 [15,3 – 32,6]	0,570
Var	$30,5 \pm 2,5$	31,1 [17,2 – 32,6]	
Kalp Yetmezliği			
Yok	$30,8 \pm 2,3$	31,2 [17,2 – 32,6]	0,151
Var	$30,3 \pm 3,0$	30,8 [15,3 – 32,5]	
Böbrek Yetmezliği			
Yok	$30,6 \pm 2,7$	31,2 [15,3 – 32,6]	0,152
Var	$30,6 \pm 0,8$	30,4 [29,8 – 32,1]	
Hiperlipidemi			
Yok	$30,4 \pm 0,5$	31,0 [15,3 – 32,6]	0,459
Var	$30,8 \pm 0,3$	31,2 [17,2 – 32,5]	

Tablo VI. Hastaların demografik ve klinik verilerine göre SCUBE1 düzeylerinin karşılaştırılması (devamı)

Veri	X ± SS	Median [Min-Maks]	P değeri
Sigara Kullanımı			
Yok	30, 6 ± 0, 3	31, 1 [17, 2 – 32, 6]	0, 482
Var	30, 7 ± 0, 5	31, 1 [15, 3 – 32, 5]	
Rentrop sınıflaması			
0	30, 8 ± 2, 2	31, 2 [17, 2 – 32, 6]	0, 334
1	31, 3 ± 0, 6	31, 3 [30, 6 – 32, 1]	
2	29, 2 ± 4, 8	30, 8 [15, 3 – 32, 4]	
3	30, 7 ± 1, 4	30, 6 [27, 9 – 32, 6]	

X ± SS: Ortalama ± Standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

4.3. Hastaların Demografik ve Klinik Verilerinin Rentrop Sınıflarına göre Karşılaştırması

Tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Rentrop sınıflarına göre karşılaştırılması Tablo VII’de sunulmuştur. Grade 0 hastaların (Grup 1+2) yaş ortalaması ile Grade 1, 2 ve 3 hastalarının (Grup 3) yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı (P=0, 294). Grade 0 hastaların çoğunluğunun kadın (%55, 1) olduğu, Grade 1 hastalarının tamamının erkek, Grade 2 ve 3 hastalarının da çoğunluğunun erkek olduğu (sırasıyla %90, 9 ve %62, 5) kaydedildi. Rentrop sınıflarına göre cinsiyet dağılımı arasındaki farkların anlamlı olduğu belirlendi (P=0, 007) (Tablo VII).

Tüm hastaların Rentrop sınıflarına göre komorbidite varlığı oranları karşılaştırıldığında diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği veya hiperlipidemi oranlarının Rentrop sınıflarına göre anlamlı bir fark göstermediği (P>0, 05), fakat kalp yetmezliğinin en sık Grade 2 ve Grade 3 tanısı alan hastalarda (sırasıyla %54, 5 ve %62, 5) görüldüğü kaydedildi. Grade 1 hastalarının yarısında kalp yetmezliği görülürken Grade 0 hastalarının %26, 5’inde kalp yetmezliği olduğu tespit edildi (Tablo VII). Kalp yetmezliği açısından Rentrop sınıfları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P=0, 039).

Tüm hastaların sigara kullanımı oranları Rentrop sınıflarına göre karşılaştırıldığında sigara kullanımının özellikle Grade 2 ve 3 hastaları arasında yaygın olduğu (%63, 6 ve %50)

fakat Rentrop sınıfları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (P=0, 195) (Tablo VII).

Hastaların SCUBE1 düzeylerinin Rentrop sınıfları ile korelasyon analizi sonucunda SCUBE1 düzeylerinin Rentrop sınıfları ile anlamlı bir ilişki sergilemediği belirlendi (r:-0, 176; P=0, 119) (Tablo VIII).

Tablo VII. Hastaların demografik ve klinik verilerinin Rentrop sınıflarına göre karşılaştırılması

Veri	Grade 0 (N = 49)	Grade 1 (N = 4)	Grade 2 (N = 11)	Grade 3 (N = 16)	P değeri
Yaş, X ± SS	62, 96 ± 1, 7	65, 0 ± 5, 4	61, 36 ± 1, 5	67, 5 ± 2, 2	0, 294
Median [Min-Maks]	66 [35 – 82]	61, 5 [57 – 80]	62 [54 – 68]	67 [48 – 83]	
Cinsiyet, N (%)					
Erkek	22 (44, 9)	4 (100)	10 (90, 9)	10 (62, 5)	0, 007
Kadın	27 (55, 1)	0 (0)	1 (9, 1)	6 (37, 5)	
Diyabet, N (%)	17 (34, 7)	1 (25, 0)	6 (54, 5)	9 (56, 3)	0, 320
Hipertansiyon, N (%)	27 (55, 1)	1 (25)	3 (27, 3)	9 (56, 3)	0, 296
Kalp Yetmezliği, N (%)	13 (26, 5)	2 (50)	6 (54, 5)	10 (62, 5)	0, 039
Böbrek Yetmezliği, N (%)	2 (4, 1)	0 (0)	2 (18, 2)	2 (12, 5)	0, 277
Hiperlipidemi, N (%)	24 (49)	4 (100)	9 (81, 8)	9 (56, 3)	0, 066
Sigara Kullanımı, N (%)	16 (32, 7)	1 (25)	7 (63, 6)	8 (50)	0, 195

Tablo VIII. Hastaların SCUBE1 düzeylerinin Rentrops sınıflarıyla korelasyon analiz sonuçları

		SCUBE1	Rentrop Sınıfı
SCUBE1	<i>Spearmanrho</i>	-	-0, 176
	<i>P değeri</i>		0, 119
Rentrop sınıfı	<i>Spearmanrho</i>	-0, 176	-
	<i>P değeri</i>	0, 119	

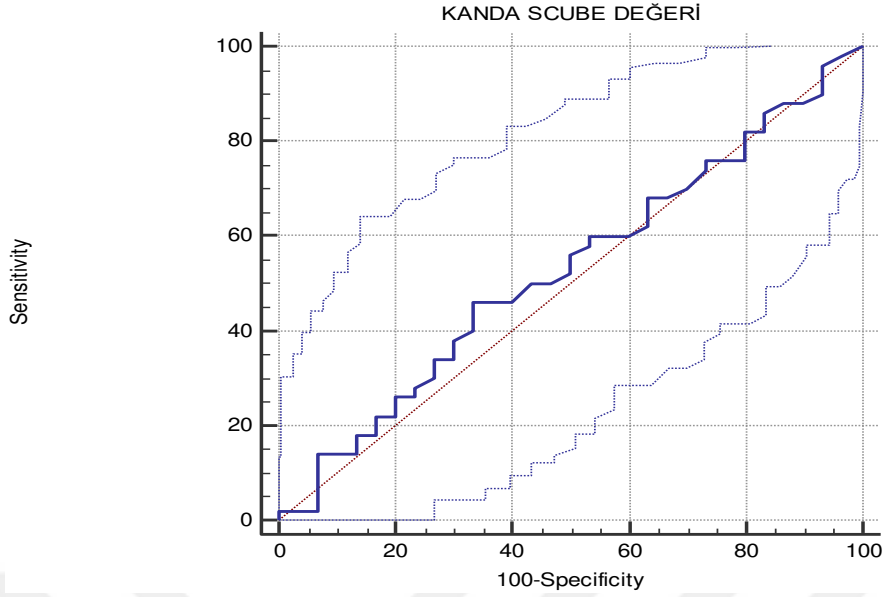
4.4. Hastaların SCUBE1 Değerlerinin ROC Analizi Sonuçları

Koroner arter hastalığı varlığının SCUBE1 ölçümünün cut-off (kestirim) değerini ve bu değerin sensitivite ve spesifitesini belirlemek için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo IX'da ve ROC grafiği de Şekil 4.1'de sunulmuştur. KAH varlığının SCUBE1 kestirim değeri $\leq 30, 94$ ng/ml olarak saptandı. Bu değerin KAH varlığını öngörmedeki sensitivite değeri %46 [31, 8 - 60, 7], spesifite değeri ise %66, 67[47, 2 - 82, 7] idi (Tablo IX). Eğri altında kalan alanın (AUC) 0, 527 [0, 412-0, 640] olduğu (Şekil 4.1) ve SCUBE1 düzeyinin KAH varlığını kestirim değerinin anlamlı olmadığı tespit edildi ($P = 0, 681$) (Tablo IX).

TabloIX. Tüm hastaların SCUBE1 değerlerinin koroner arter hastalığı varlığının kestirimi için ROC analizi

Kesim Noktası	Sensitivite [%95 GA]	Spesifisite [%95 GA]	Pozitif prediktif değer [%95 GA]	Negatif Prediktif Değer [%95 GA]	AUC [%95 GA]	P değeri
$\leq 30, 94$	46, 00 [31, 8 - 60, 7]	66, 67 [47, 2 - 82, 7]	69, 7 [51, 3 - 84, 4]	42, 6 [28, 3 - 57, 8]	0, 527 [0, 412-0, 640]	0, 681

GA: Güven aralığı, AUC: Eğrinin altında kalan alan



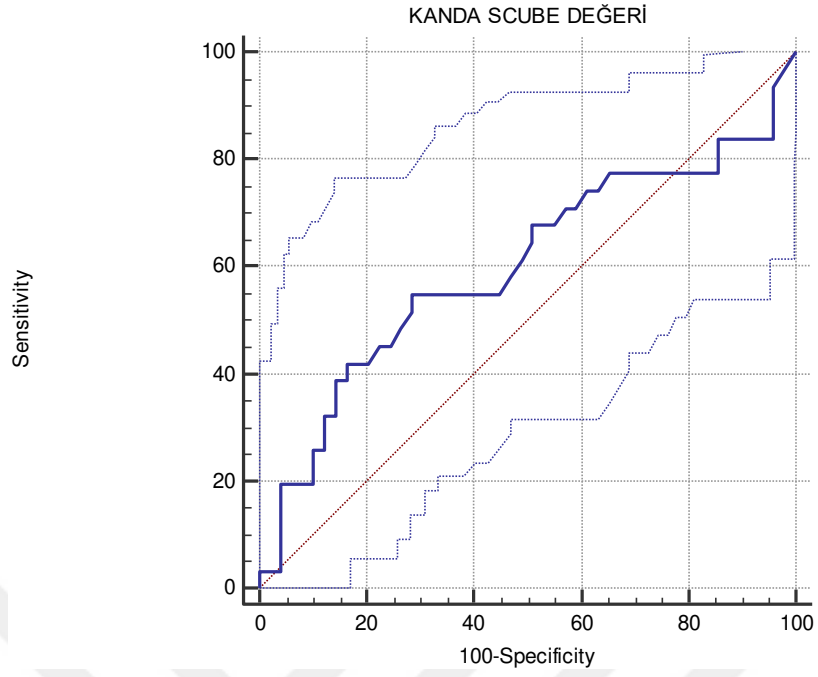
Şekil 4.1. SCUBE1 değerlerinin koroner arter hastalığı varlığının kestirimi için ROC grafiği

Koroner kollateral dolaşım varlığının SCUBE1 ölçümünün cut-off (kestirim) değerini ve bu değer sensitivite ve spesifitesini belirlemek için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo X’de ve ROC grafiği de Şekil 4.2’de sunulmuştur. KKD varlığının SCUBE1 kestirim değeri ≤ 30 , 82 ng/ml olarak saptandı. Bu değer KKD varlığını öngörmedeki sensitivite değeri %54, 84 [36, 0-72, 7], spesifite değeri ise %71, 43 [56, 7-83, 4] idi (Tablo X). AUC’nin 0, 599 [0, 483-0, 707] olduğu (Şekil 4.2) ve SCUBE1 düzeyinin KKD varlığını kestirim değerinin anlamlı olmadığı tespit edildi ($P=0, 155$) (Tablo X).

Tablo X. SCUBE1 değerlerinin koroner kollateral dolaşım varlığının kestirimi için ROC analizi

Kesim Noktası	Sensitivite [%95 GA]	Spesifisite [%95 GA]	Pozitif prediktif değer [%95 GA]	Negatif Prediktif Değer [%95 GA]	AUC [%95 GA]	P değeri
$\leq 30, 82$	54, 84 [36, 0-72, 7]	71, 43 [56, 7-83, 4]	54, 8 [36, 0-72, 7]	71, 4 [56, 7-83, 4]	0, 599 [0, 483-0, 707]	0, 155

GA: Güven aralığı, AUC: Eğrinin altında kalan alan



Şekil 4.2. SCUBE1 değerlerinin koroner kollateral dolaşım varlığının kestirimi için ROC grafiği

5. TARTIŞMA

20. yüzyılın başlarına doğru KAH patofizyolojisinin anlaşılmasındaki bilimsel gelişmeler, KAH'a bağlı mortalite oranlarında azalmaya yol açmıştır (218). Ancak KAH bilim ve teknolojilerde yaşanan gelişmelere rağmen hala en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (219). KAH kompleks birçok patofizyolojik süreç taşımaya rağmen en sık ateroskleroz zemininde gelişmektedir. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüme en çok neden olan faktör olarak bilinir. Aterosklerozun endotel üzerinde meydana getirdiği inflamatuvar değişiklikler, stabil ve AKS dahil olmak üzere çeşitli KAH tiplerine yol açabilir (220). Aterosklerotik sürecin başlaması ve yayılmasıyla ilişkili risk faktörleri, son on yılda yapılan yoğun araştırmaların bir sonucu olarak belirlenmiştir (221). Yaş, cinsiyet, ırk, genetik, sigara kullanımı, lipoprotein ve kolesterol düzeyleri, sistolik kan basıncı, ailede erken miyokard enfarktüsü öyküsü, diabetes mellitus ve trigliseritler gibi geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, KAH risk sınıflandırmasında yeni biyo belirteçleri entegre eden çok sayıda çalışma vardır. Bu belirteçler arasında kardiyak troponin-T, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, apolipoprotein B / apolipoprotein A-1 oranı, homosistein veya koroner arter kalsiyumu yer almıştır (191, 222). Tüm bu risk faktörleri ile bu hastalığın komplikasyonlarının altında yatan tüm biyolojik ve anatomik bağlantıların açıklığa kavuşturulması güçtür (3). Ateroskleroz ilerlemesinin engellenmesi, uzun süredir yoğun patofizyolojik araştırmaların konusu olmuştur. Hücresel süreçleri kurtarmak için yeni bir hedef molekülün tanımlanması, kardiyolojide büyük bir engel olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı bilinen SCUBE ailesinin üç üyesi SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3'tür (223) ve özellikle SCUBE1'in erken embriyogenez sırasında eksprese edildiği, vasküler endotelyum ve insan trombositlerinde hücre yüzeyi proteini olarak bulunduğu bilinmektedir (7). Ayrıca trombüste ve aterosklerotik plakta da tespit edilmiştir (224). Ancak koroner arter hastalarında KKD gelişimi ile SCUBE1 düzeyi arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Bu nedenle bu prospektif tek merkezli çalışmada KKD gelişen KAH hastalarında serum SCUBE1 düzeyi incelenerek bu iki parametre arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda SCUBE1 düzeyi ile KAH veya KKD varlığı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamış, SCUBE1 düzeyinin hastalarda KAH veya KKD varlığının kestiriminde anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

KAH dünyadaki önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (219). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde 35 yaşın üzerindeki kişilerde meydana gelen ölümlerin

üçte biri KAH'dan kaynaklanmakta ve batı ülkelerinde %50'ye yaklaşan mortalite oranları görülmektedir (225, 226). Amerikan Kalp Derneği raporuna göre KAH, 2017 yılında 365.914 kişinin ölümüne neden olan en yaygın kalp hastalığı türüdür ve her 10 ölümden 2'si 65 yaşın altındaki yetişkinlerde meydana gelmiştir (227). Dünya Sağlık Örgütü KAH ölümlerinin 2020 yılına kadar yaklaşık 47 milyona ulaşabileceğini belirtmiştir (228). KAH, koroner arterlerin ve vücudun diğer kısımlarına kan sağlayan arterlerin duvarlarında plak birikmesinden kaynaklanır. Plak, arterdeki kolesterol birikintilerinden ve diğer maddelerden oluşur. Plak oluşumu, arterlerin iç kısmının zamanla daralmasına neden olur ve bu da ateroskleroz ile kan akışını kısmen veya tamamen engelleyebilir. Ateroskleroz, çeşitli moleküllerin karmaşık etkileşimlerini içerir ve tüm aşamalarında inflamasyonun önemi büyüktür (229). Erken aterogeneizde görülen inflamatuvar moleküller, aterosklerotik plak oluşumunun ileri lezyonlarının oluşumunda da görev alır. Monosit/makrofaj hücreleri inflamatuvar plakta birikir ve proinflamatuvar sitokinleri üretir (12). Bu sitokinlerden IL-1 β ve TNF- α 'nın SCUBE1 ve SCUBE2 ekspresyonunu azalttığı ve bu proteinlerin inflamasyonda görev alabileceği rapor edilmiştir (205). Biz de çalışmamızda KAH hastalarında aterosklerotik inflamasyonda görev alabileceğini düşündüğümüz SCUBE1 düzeylerini inceledik ve normal koroner arteri olan hastalarla karşılaştırdık. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Bunun KAH hastalığının farklı aşamalarında görev alan farklı inflamatuvar süreçlerin SCUBE1 düzeylerini farklı etkilemesinden kaynaklanabileceğini düşündük. Bu etkilerin ortaya çıkarılması ancak KAH patofizyolojisinin farklı aşamalarındaki daha çok sayıda hastanın dahil edilmesiyle mümkün olabilir.

Kapiller yatak olmaksızın aynı koroner arter bölümleri ve farklı koroner arterler arasında gelişen anastomotik bağlantılar olan koroner kollaterallerin, KAH hastalarında miyokardiyumu korumaya yardımcı olabildiği bilinmektedir (4). İyi gelişmiş kollateral damarlar akut miyokart infarktüsü sırasında infarkt alanını sınırlamakta, sol ventrikül anevrizması ve kalp yetmezliği oluşmasını engelleyebilmekte ve bunun sonucu olarak hastane içi ve uzun dönem mortalite ve morbiditede önemli azalmalara yol açmaktadır. Bu nedenle, kollateral damarların gelişimini sağlayan mekanizmaları ve etkileyebilecek biyolojik faktörleri anlamak için vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyojenezin incelenmesi önem kazanmıştır (97). Arteriyogenez ile kollateral damarların adaptif büyümesi, bölgesel kan beslemesini sürdürmek ve doku iskemisinin olumsuz etkisini dengelemek için çok önemlidir (101). SCUBE ailesi üyelerinden SCUBE2'nin kan damarı olgunlaşması sırasında Sonic Hedgehog ile birlikte görev

aldığı, karotis arter ligasyonu (12, 230) veya otogenöz ven greftleme sonrasında (231), özellikle ilk damar oluşumu sırasında hasarlı arterlerde fazla eksprese olduğu rapor edilmiştir. Bu raporlar SCUBE1'in de KAH'da kollateral damar oluşumu mekanizmalarından birinde etkili olabileceğini akla getirmiştir. KAH hastalarında KKD gelişiminde SCUBE1 düzeylerinin olası rolünü ortaya çıkarmaya yönelik yaptığımız bu çalışmada KKD sınıflandırması olan Rentrop sınıfları ile SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır. Ayrıca SCUBE1 düzeyinin KKD varlığını kestirim değerinin anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmanın örneklem sayısının düşük olması ve diğer SCUBE proteinlerinin dahil edilmemesi SCUBE1 düzeyi ile KKD arasındaki ilişkiyi ortaya konamamasının sebebi olabilir ancak çok merkezli daha büyük örneklemli çalışmalar ile kollateral damarların progresif gelişimini etkileyen SCUBE proteinleri izlenebilir ve arteriyogenez mekanizmalarına dahil olan diğer proteinler ile ilişkisi incelenebilir. Böylelikle KAH hastalarında KKD mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir ve olası tedavilerinin etkinliği değerlendirilebilir.

İyi bir kollateral dolaşımın varlığı ventriküler fonksiyon, infarkt boyutu ve anevrizma oluşumu üzerinde yararlı etkilere sahiptir (1). Bir meta-analiz, iyi kollaterale sahip hastaların, düşük kollaterale sahip hastalara kıyasla %36 daha düşük mortalite riskine sahip olduğunu göstermiştir. Kollateral büyümenin terapötik olarak teşvik edilmesi, perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greftleme ile revaskülarize edilemeyen hastalarda değerli bir tedavi stratejisidir. Bu stratejileri belirlemenin yolu da KKD gelişiminin belirleyicilerini ve etkileyen faktörleri daha fazla inceleyerek tanımlamaktır (142). Koroner arter stenozunun süresi ve ciddiyeti, endotel disfonksiyonu, kayma stresi, endojen aracılar, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara ve ilaçlar gibi birçok faktör KKD oluşumunu etkiler (232, 233). Biz de çalışmamızda hem KAH hem de KKD gelişimini etkileyebilecek komorbiditelerden diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi ve ek olarak önemli bir etken olan sigara kullanımını inceledik. Öncelikle bu komorbiditelerden diyabetin, KKD gelişmemiş ve gelişmiş KAH hastalarında, kontrol hastalara kıyasla yüksek oranda bulunduğunu tespit ettik. DM, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine katkıda bulunan önemli bir faktördür (234). Diyabetli kişilerde mortalitenin yüzde 60'ının nedeni kalp ve damar hastalıklarıdır. Tip 1 veya tip 2 diyabetli kişilerde kalp ve damar hastalıkları olay sıklığı 2-3 kat daha fazladır. Kadınlarda risk daha yüksektir. Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir (235). DM, koroner ateroskleroza artırır ve mikro sirkülasyonu bozarak sol ventrikül işlev bozukluğuna yol açar.

DM'nin koroner dolaşımdaki sonuçları oldukça geniştir. DM, koroner arterlerde ateromatik plakların gelişmesine neden olur, bu da intravasküler lümen daralmasına ve trombüs oluşumuna yol açar. Öte yandan, mikro dolaşım bozukluğuna, kalıcı hiperglisemiye bağlı olarak formüle edilen ve arteriyolar kalınlaşmayı, perivasküler miyokardiyal fibrozu, kapiller obstrüksiyonu ve nihayetinde endotel disfonksiyonunu tetikleyebilen serbest radikallerin toksik etkisi neden olur (236). Abacı ve arkadaşları en az bir koroner arterinde %70'in üzerinde darlık bulunan hastalardan diyabeti olan ve olmayanları karşılaştırmışlar ve diyabetik olanlarda kollateral skorunun diyabeti olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğunu görmüşlerdir. Bunun diyabete bağlı bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle NOS aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (180). Ancak 112 hasta ile yapılan başka bir çalışmada diyabetin anjiyografik olarak görüntülenen kollateral gelişiminde etkisi gösterilememiştir (237). Biz de çalışmamızda KAH hastalarının yarısından fazlasında diyabet olduğunu, KKD gelişimi ile diyabet varlığı arasında anlamlı bir fark olmadığını kaydettik. Ayrıca hastalar kollateral gelişim derecelerine göre sınıflandırıldığında diyabet varlığı ile anlamlı bir ilişkiye rastlamadık.

Yüksek kan basıncı, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık için majör risk faktörüdür. Kan basıncı seviyesinin, inme ve koroner kalp hastalığı ile anlamlı ve ilerleyici ilişkisi vardır. Aynı yaş grubunda 115/75mmHg'dan itibaren kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artış kalp ve damar hastalıkları riskini iki katına çıkarmaktadır. Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığa ek olarak yüksek kan basıncı kalp yetmezliği, renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, retinal kan damarlarında bozulma ve görme kaybına yol açar (40). Dünya genelinde 2014 yılında 18 yaş ve üzeri kişilerde yüksek kan basıncı (kan basıncı $140 \geq 90$ mmHg) prevalansı yüzde 22'dir (238). Türk Hipertansiyon Prevalansı Çalışması 2'de (Patent2) hipertansiyon prevalansı 2012 yılında yüzde 30, 3 (erkeklerde yüzde 28, 4; kadınlarda yüzde 32, 3), kırsal kesimde yüzde 32, 5, kentlerde yüzde 29, 6 olarak tespit edilmiştir (239). Ciddi arter tıkanıklıklarından sonra artan makaslama gücü sonucu arteriyogenez uyarılır (240). Başlangıçta makaslama gücü maksimum iken kollateral damarların çapı arttıkça bu güç giderek azalmaktadır (241). Hipertansiyonun da bu mekanizmayı kolaylaştırıcı rol oynayacağı varsayılırsa kollateral gelişimini olumlu yönde etkileyebileceği anlaşılabılır. Ciddi koroner arter lezyonu olan bireylerde, inflamatuvar belirteçlerin KKD üzerine etkisini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada hipertansiyon oranlarının tıkalı damara gelişen kollaterallerin anjiyografik derecesine göre anlamlı olarak

değişmediği belirlenmiştir (242). Çalışmamızda KAH hastaları arasında hipertansiyon oranı %78, 9 tespit edilmiş ve bu oranın normal koroner arteri olan bireylere (%40) ve KKD gelişen KAH hastalarına (%41, 9) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak KKD gelişimi ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlı bir fark olmadığını kaydettik. Ayrıca hastalar kollateral gelişim derecelerine göre sınıflandırıldığında hipertansiyon varlığı ile anlamlı bir ilişkiye rastlamadık. Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve anjiyogenez ile oluşan damarların gösterilememiş olması bu durumu doğurmuş olabilir.

Klinik olarak KAH ani ölüm, akut miyokart iskemisi, kronik koroner kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği şeklinde görülebilir (243). Bir hastanın kalp yetmezliğinde etiyolojik olarak KAH'ın ortaya çıkması, yalnızca KAH varlığını değil, aynı zamanda kalp yetmezliğinin gelişmesinden KAH'ın da sorumlu olduğuna dair kanıt gerektirir. Yine de KAH özellikle azalan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin ana belirleyicisi olup erkek ve yaşlı kalp yetmezliği hastalarında KAH'ın prevalansı yüksektir (244). İngiltere'de yapılan bir çalışmada 75 yaşın altında 136 vakada görülen kalp yetmezliği insidansı ve bunların arasında koroner arter hastalığının varlığı belirlenmiştir. Hastaların %52'sinde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir (245). İyi gelişmiş kollateral damarların varlığı miyokart iskemisi ve infarktüsüne karşı kalbi korumakta, akut miyokart infarktüsü sırasında infarkt alanını sınırlayarak Q dalgalı miyokart infarktüsü, sol ventrikül anevrizması ve kalp yetmezliği oluşmasını engellemekte ve bunun sonucu olarak da hastane içi ve uzun dönem mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağlamaktadır (246, 5). Ballı ve arkadaşları koroner anjiyografi uygulanan ve en az bir epikardiyal koroner arterde tıkalı darlık saptanan 430 hastanın verilerini incelemiş ve DM, sigara kullanımı, hiperlipidemi ile birlikte kalp yetmezliğinin kötü KKD için bağımsız öngörücüler olduğunu saptamıştır (247). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak KAH hastaları arasında özellikle KKD tanısı alanlarda kalp yetmezliğini anlamlı derecede yüksek oranda (%58, 1) tespit ettik. Kollateral gelişim derecelerine göre sınıflandırıldığında Grade 3 tanısı alan hastalarda kalp yetmezliğinin %62, 5'e çıktığını saptadık. Bu oranın diğer derecelere kıyasla anlamlı olduğunu belirledik.

Kardiyovasküler hastalıklar, son dönem böbrek hastalarının büyük ölçüde artan yaşının ve kalp fonksiyonunu olumsuz etkileyebilecek üremi ile ilişkili faktörlerin bir sonucu olarak önde gelen ölüm nedenidir. Böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biri olan hipertansiyon, bu süreçte sol ventriküler hipertrofiye, kardiyak genişlemeye, artmış sol

ventrikül duvar stresine, koroner kan akışının yeniden dağılımına ve KKD gelişimine, koroner arter vazodilatör rezervinin azalmasına, iske mi, miyokard iyalfibroz ise, kalp yetmezliğine ve aritmilere neden olan başlıca nedendir. Koroner mikrosirkülasyonu bozmanın yanı sıra, hipertansiyon aterosklerotik koroner arter hastalığının gelişimine, özellikle de son dönem böbrek hastalarında gözlenen birçok lipid anormalliğinin varlığına katkıda bulunabilir. Bu hastalar düşük HDL kolesterolüne ve artmış plazma trigliserid konsantrasyonlarına sahiptir ve kolesterol taşınmasında hata vardır (248). Stabil anjina pektorisli hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, diyabet veya renovasküler hastalık ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (249). Miyokardiyal enfaktüs geçiren 5659 hasta ile yapılan güncel bir çalışmada kalıcı olarak orta derecede böbrek yetmezliği, tüm nedenlere bağlı 5 yıllık mortalitede artış olduğu gösterilmiş, ancak böbrek fonksiyonlarında yalnızca geçici düşüş olan hastalarda benzer bir risk bulunmuştur. Geçici ve kalıcı orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalar arasında ölüm riski açısından istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir. Hastanede yatış sırasında tespit edilen orta derecede böbrek yetmezliğinin miyokardiyal enfarktüs hastalarında önemli bir prognostik gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (250). Han ve ark. 216 böbrek transplantasyon adayını değerlendirmiş ve %51, 9'unda DM, %75, 5'inde hipertansiyon ve %14, 4'ünde kardiyovasküler olay öyküsü olduğunu bildirmiştir. Koroner anjiyografi yapılan 81 hastanın %70, 4'ünde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir (251). Atlas ve ark. koroner arter bypass greftlemesi yapılan son dönem renal hastaların %71, 4 DM ve %90, 9'unda hipertansiyon tespit etmiş ve renal hastalığın etiyolojik nedenleri arasında DM ve hipertansiyonu sıralamıştır (252). Biz çalışmamızda sadece 6 hastada böbrek yetmezliği olduğunu, bunların birinin normal koroner arterlere sahip olduğunu, diğerinin KAH hastası olduğunu ve kalan dördünün de KKD gelişmiş KAH hastası olduğunu belirledik. Böbrek yetmezliği oranları açısından gruplar arasında herhangi bir farka rastlamadık.

Plazmada bulunan kolesterol ve trigliserid düzeylerinin beklenen normal değerlerden yüksek olması anlamına gelen hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı gelişimi için bağımsız risk faktörüdür ve özellikle prematür koroner arter hastalığı riskini artırması nedeniyle önemlidir (253). Kan kolesterol seviyeleri kalp damar hastalığıyla lineer bir ilişki içerisindedir ve düzeltilen risk faktörleri arasında anahtar rol oynamaktadır (254). Hiperlipidemi bulunan her hastada 10 yıllık süreçteki kalp ve damar hastalık riski mutlaka değerlendirilmelidir. Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli (NCEP) Yetişkin Tedavi Programı-3 (ATP-III) kılavuzlarına göre şu

faktörlerden iki veya daha fazlasının bulunması, kalp ve damar hastalığı açısından yüksek risk teşkil etmektedir (255). Erkek cinsiyet için 45 yaş ve üstü, kadın cinsiyet için 55 yaş ve üstü olması; Erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olması; erkek cinsiyet için 55 yaş ve altı, kadın cinsiyet için 65 yaş ve altında olmak koşuluyla erkek cinsiyet için babada veya birinci derece erkek akrabada öykü olması; kadın cinsiyet için annede veya kadın olan birinci derece akrabada miyokardiyal enfarktüs veya ani kardiyak ölüm öyküsü olması; aktif sigara içiciliği; Kan basıncının seri yapılan ölçümlerde 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi kullanım öyküsü olması; HDL kolesterol seviyelerinin 40 mg/ dL altında olması (255). Çalışmamızda kolesterol düzeyleri ölçülmemekle birlikte KAH hastalarının %63, 2'sinde ve KKD gelişmiş KAH hastalarının %71'inde hiperlipidemi olduğu ve bu oranların normal koroner arterleri olan bireylerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. KKD gelişim derecesine göre sınıflandırılan hastalardan Grade 1 hastalarının tamamının ve Grade 2 ve Grade 3 hastalarının birçoğunun hiperlipidemisi olduğu ancak dereceler arasındaki farkların anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Sigara ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki sıkı ilişki iyi bilinse de bu riskin altında yatan mekanizmalar yeterince açık değildir. Sigara, aterom plaklarının, özellikle de abdominal aorta ve alt ekstremitelerdekilerin sıklığında bir artmaya yol açmaktadır. Sigaraya bağlı ateroskleroz hakkında bilgi veren invivo modellerini kullanan çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu çalışmalar pulmoner, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemlerine odaklanmıştır. Gözlemler, bazen DNA hasarı ve DNA onarımının ve antioksidan enzimlerin down-regülasyonu ile birlikte proinflamatuvar, pro-fibrotik ve oksidatif stres belirteçlerinin bozulmalarını içerir. Bununla birlikte, etkilenen belirteçler çalışmalar arasında genellikle farklıdır. Nikotin içeren cihazlarla yapılan hayvan çalışmalarında ateroskleroz, kilo kaybı, oksidatif stres ve anjiyogenez gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (256). Çeşitli gözlemlere dayalı veriler, sigaranın aterojenik etkilerini kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, trombosit tepkilerini artırarak ve sekonder polisitemiyi indükleyerek kan vizkozitesini artırmak yoluyla yaptığını düşündürmektedir. Ek olarak, endotel disfonksiyonu tarafından indüklenen değişmiş vasküler reaktivite ve/veya nikotin damar tonusunun artmasını kolaylaştırır. Sigara, ayrıca HDL kolesterolünü azaltır ve LDL kolesterolün oksidasyonunu, muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yoluyla kolaylaştırır. Bir hipoteze göre de sigara dumanı ve içindeki metabolitler mutajenik bir etki göstererek damar düz kas hücrelerinin monoklonal proliferasyonuna yol açabilirler (257). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma sigara içenlerde

ölümcül koroner olayların %70 arttığını göstermiştir. Ayrıca nonfatal koroner olaylar sigara kullananlarda iki ile dört kat daha fazla görülür. Miyokard infarktüsü geçiren kişilerin sigaraya devamı halinde reinfarkt riski %22-45 artar. Koroner baypas sonrası sigaraya devam edilmesiyle mortalite iki kat artar. Sigara ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki sürekli ve doza bağımlıdır. Guney ve ark. 203 KAH hastası ve 140 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları bir çalışmada sigara içiciliği prevalansının hasta grubunda %43, 9 oranında olduğunu ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (258). Fakat çalışmamızda KKD gelişmemiş veya gelişmiş KAH hastaları arasında sigara içiciliği oranları, normal koroner arterleri olan bireylere kıyasla yüksek olsa da gruplar arasında farka rastlanmamıştır. KKD gelişmemiş ve gelişmiş gruplar arasındaki fark da anlamlı bulunmamıştır. KKD gelişim dereceleri ve sigara içme oranları arasında da bir ilişki görülmemiştir. Türkiye’de sigara kullanım oranlarının hala yüksek olduğu bilindiğinden ve sigara içiciliğinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gerçeğinden yola çıkarak bu bulgularımızın, çalışmamızın örneklem sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yüksek prevalansa sahiptir. Diyabet hastalarında pıhtılaşma eğilimindeki artış, bu hastalarda vasküler patolojilerin meydana gelmesinde önemli bir etkidir (259). Serum glukoz düzeyinin trombositlerde pıhtılaşma eğiliminde artış ile ilişkili olması, diyabet hastalarında artmış tromboz eğiliminin önemli bir nedeni olabilmektedir (260). Ortalama trombosit hacminde artış olması da bu hastalarda tromboz eğilimini artıran diğer bir neden olabilmektedir (261). Vasküler endotelial hücrelerde ve trombositlerde saptanan SCUBE1 proteininin trombosit aktivasyonunda rol oynadığı belirlenmiştir. SCUBE1 trombosit intrombin tarafından aktivasyonu üzerine trombosit yüzeyine taşınmakta, proteolize uğrayarak daha küçük çözülebilir parçalara ayrılmakta ve trombüs yapısına katılmaktadır (206). Tip 2 DM hastalarında serum SCUBE1 değerini inceleyen Bingöl ve ark. komplikasyon gelişmiş tip 2 DM hastalarında medyan SCUBE1 değerini 5, 20 (2, 35-9, 55) ng/mL, komplikasyon gelişmemiş tip 2 DM hastalarında 3, 68 (1, 47-6, 42) ng/mL ve sağlıklı bireylerde 3, 87 (2, 13-6, 69) ng/mL olarak bulmuş ve sonuçta diyabet ve diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar ile serum SCUBE1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmiştir (262). Biz de benzer şekilde çalışmamızda diyabet olan ve olmayan bireyleri, KAH varlığından ve KKD gelişiminden bağımsız olarak değerlendirdiğimizde SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamadık.

Hipertansiyon etiyolojisi endotel fonksiyon bozukluğu ve bozulmuş trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarını içeren aterotrombotik komplikasyonlar için bir risk faktörüdür (263). Birçok çalışma, hipertansif hastaların trombosit aktivasyonunu ve adezyonu tetikleyen endotelial vasküler hasar ve endotel disfonksiyonu sergilediğini göstermiştir (264). Trombositler kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler, artan reaktif oksijen türü üretimi, trombosit membran proteinlerinde modifikasyon, artmış β -tromboglobulin ve P-selektin ekspresyonu, bozulmuş NO biyoyararlanımı ve bazı vazoaaktif ajanların ve büyüme faktörlerinin (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, VEGF) salımındaki artış ile hipertansiyona yanıt verir (265). Endotelde ve trombositlerde salınan SCUBE1 düzeylerinin, akut iskemik inmede ve AKS'de trombosit aktivasyonu ile birlikte arttığı rapor edilmiştir (8). Ozkan ve ark. 45 hipertansif hasta ile 21 sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları bir çalışmada SCUBE1 düzeylerinin hipertansif grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu ($73, 44 \pm 32, 86\text{ng/ml}$) ve sistolik ve diyastolik kan basıncı ve lipid parametrelerinin SCUBE1 düzeylerini etkilediğini tespit etmişlerdir (266). Ancak biz çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan bireyleri, KAH varlığından ve KKD gelişiminden bağımsız olarak karşılaştırdığımızda SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Hasta gruplarımızın demografik ve klinik özelliklerinin farklı olmasının ve örneklem sayılarının düşük olmasının bu durumu doğurduğunu düşünüyoruz.

Trombosit agregasyonu, AKS ve akut iskemik inmenin sorumlusu olduğu bilinmektedir. SCUBE1'in insan trombositlerinde bol miktarda eksprese edildiği ve ağırlıklı olarak trombosit α -granülleri içinde depolandığı ve istirahat halindeki trombositlerin hücre yüzeyinde, sadece ihmal edilebilir bir miktarda mevcut olduğu bilinmektedir. Trombosit stimülasyonu ile birlikte SCUBE1, trombosit yüzeyine transloke edilip bölünür ve sonra plazmaya salınır (206). Plazma SCUBE1'in AKS'li ve akut büyük damar aterotrombotik inmeli hastalarda yükseldiği ve kaynağının trombositler olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla plazma SCUBE1; akut trombotik hastalıklarda trombosit aktivasyonunun yeni bir biyobelirteci olabilir (206). Ancak kronik KAH hastalarında plazma SCUBE1 yükselmemiş ve bu durum kronik KAH patogenezinin AKS patogenezinin farklı olmasına bağlanmıştır. AKS'deki kararsız plaklar, şiddetli inflamasyonlu büyük lipidli gövdeden oluşur ve bu plaklar rüptüre olarak büyük trombosit aktivasyonuna neden olur. Kronik KAH'da ise stabil plaklarda, belirgin düz kas proliferasyonu ve kalın fibröz keplerle kaplanan hücre dışı matriks sentezi artışı görülür ve bu da daha az inflamasyona ve ardından daha az plak rüptürüne yol açar. Trombositler

aterosklerozda rol oynarken, akut masif trombosit aktivasyonu, kronik stabil KAH'de daha az yaygındır (267, 268). Bu nedenle AKS'den farklı olarak KAH'da plazma SCUBE1 düzeylerinin koroner anjiyografide spesifik bir bulgusu olmaması beklenir. Biz de çalışmamızda AKS hikayesi olmayan KAH hastaları arasında KKD gelişimine bağlı olarak farklı SCUBE1 düzeylerine rastlamadık ve bunun da KAH patogenezinde trombosit aktivasyonunun ve inflamasyonun düşük düzeylerde seyretmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Plazma SCUBE1 salınımının nispeten yavaş kinetiği, akut miyokard enfarktüsünde kreatin kinaz, troponinler, laktat dehidrojenazlar ve miyoglobinler gibi birçok iyi bilinen biyobelirteçle benzerdir (269). Akut trombosit aktivasyonu olan hastalarda plazma SCUBE1, aktivasyonun başlangıcından 6 saat sonra yükseldiği ve 3 ile 4 gün saptanabilir durumda kaldığı belirlenmiştir (8). Bu varyasyon, trombosit aktivasyonunun derecesine, trombosit uyarıcılarının kalıcılığına, serum proteazlarının doğal aktivitesine ve ayrıca antiplatelet ilaçlardan veya trombolitik ajanlardan kaynaklı modifikasyona bağlı olabilir (8). Yani plazma SCUBE1, akut trombotik hastalıklarda trombosit aktivasyonunun iyi bir belirteci olabilir (270). Ancak bizim çalışmamızda akut trombotik bir olay olmadığı için KAH hastaları arasında plazma SCUBE1'in kinetiğinin farklı olması beklenmiş ve SCUBE1'in prognostik rolünün olmadığı belirlenmiştir.

In vitro çalışmalar SCUBE1'in salgılanan formunun, serum proteazları tarafından proteolitik olarak parçalanarak karboksil sonu olan CUB'u, EGF benzeri tekrarların amino-terminal kısmından ayrıldığını göstermiştir. Çeşitli SCUBE1 delesyon mutantı kullanılarak yapılan haritalama çalışmaları, potansiyel proteolitik klivaj bölgesinin "spacer" bölgesi içinde yer aldığını ortaya çıkarmıştır. SCUBE1 fragmanlarının çoklu izoformlarının varlığı, SCUBE1 klivajının AKS ve akut iskemik inmenin patolojik oluşumunu karmaşık bir şekilde düzenlendiğini göstermektedir. Ancak KAH ve KKD gibi kronik olaylarda SCUBE1 aktivasyon mekanizmasının anlaşılması için daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akut koroner sendrom ve iskemik inmede düzeylerinin arttığı tespit edilen SCUBE1'in akut trombotik hastalıkta trombosit aktivasyonunun potansiyel bir göstergesi olabileceğinden Akdoğan ve arkadaşları multipl myeloma hastalarında SCUBE1'in arteriyel trombotik riski

öngörme yeteneğini araştırmış fakat herhangi bir ilişki bulamamıştır (224). Ancak literatürde kalp yetmezliği ile SCUBE1 düzeylerine ilişkin herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Kalp yetmezliğinde, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulmanın yanı sıra, çeşitli nörohümorale sistemler de aktive olmakta, periferik değişiklikler gelişmekte, kompanzasyon mekanizmalarındaki aşırıya giden bir kısır döngünün de etkisi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Kalp yetmezliğinde aktive olan üç nörohümorale sistem arasında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve arjinin-vazopresin sistemidir (271). Ancak SCUBE1 düzeylerinin kalp yetmezliğinin altında yatan bu sebepleriyle ve mekanizmalarıyla ilişkisine dair bir veri mevcut değildir. Çalışmamızda kalp yetmezliği olan ve olmayan bireyleri, KAH varlığından ve KKD gelişiminden bağımsız olarak karşılaştırdığımızda SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Hasta gruplarımızın farklı demografik ve klinik özelliklerinin ve örneklem sayılarının düşük olmasının bu durumu doğruladığını düşünüyoruz.

Hasarlı renal fonksiyonun trombosit disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (224). Trombosit aktivasyonu ile birlikte SCUBE1 düzeylerinin arttığı, hemodiyaliz hastalarında SCUBE1 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve özellikle hemodiyaliz prosedüründen sonra düzeylerin daha çok arttığı gösterilmiştir (272). Bu hastalarda cinsiyetin, kan basıncının, kreatinin düzeyinin ve kan akış hızının da SCUBE1 düzeylerini etkilediği belirlenmiştir (272). Ancak çalışmamızda kalp yetmezliği olan ve olmayan bireyleri, KAH varlığından ve KKD gelişiminden bağımsız olarak karşılaştırdığımızda SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Hasta gruplarımızın demografik ve klinik özelliklerinin literatürden farklı olmasının ve örneklem sayılarının düşük olmasının bu durumu etkilediğini düşünüyoruz.

Trombositler, koroner tromboz ve aterosklerozun patofizyolojisinde kritik rol oynarlar (273). Klasik trombosit aktivasyon kaskadlarının ötesinde, oksitlenmiş lipid metabolitleri (örneğin okside LDL) doku faktörü salınımını ve inflamasyonunu uyarak trombosit aktivasyonunu ve trombojeniteyi destekler. Dislipidemi, koroner ateroskleroz ile ilişkilidir (274). Ancak trombositlerin KAH lipid metabolizmasına katkısı tam olarak tanımlanmamıştır. Trombositlerde salgılanan ve aktivasyonu sağlayan SCUBE1 proteininin hiperlipidemi ile ilişkisi üzerine literatürde herhangi bir veri mevcut değildir.

Çalışmamızda hiperlipidemisi olan ve olmayan bireyleri, KAH varlığından ve KKD gelişiminden bağımsız olarak karşılaştırdığımızda SCUBE1 düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Bu durumu, hasta gruplarımızın demografik ve klinik özelliklerinin farklı ve örneklem sayılarının düşük olmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızda pulmoner embolisi olan hastalar dışlanmıştır. Pulmoner embolinin diagnostik biyobelirteçleri arasında incelenen SCUBE1 düzeylerini araştıran Turkmen ve ark., yaptıkları ROC analizi sonucunda SCUBE1 kestirim değeri >46 ng / mL, spesifitesini %91 ve sensitivitesini %82 olarak belirlemiştir (209). Biz çalışmamızda KAH varlığının SCUBE1 kestirim değerini ≤ 30 , 94 ng/mL, sensitivitesini %46 [31, 8 - 60, 7], spesifitesini ise %66, 67 [47, 2 - 82, 7] olarak saptadık. KKD varlığının SCUBE1 kestirim değerini ≤ 30 , 82 ng/mL, sensitivitesini %54, 84 [36, 0-72, 7], spesifitesini ise 71, 43 [56, 7-83, 4] olarak saptadık. Sonuç olarak SCUBE1 düzeyinin KAH veya KKD varlığını kestirim değerinin anlamlı olmadığını tespit ettik.

Yüksek trombosit reaktivitesi, trombotik olaylar için bir risk faktörüdür. Wu ve arkadaşlarına göre plazma SCUBE1, başlangıçtaki hemostaz için gereksiz görünmekte ancak patolojik trombozda önemli bir trombosit adhesiv sistemi oluşturmaktadır (275). Çalışmalarında, plazma SCUBE1'in genetik kaybı veya inhibisyonunun, fareleri ölümcül tromboembolizme karşı koruduğunu ve kanamaya karşı hafif etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, plazma SCUBE1'i hedeflemek, trombozu önlemek için yeni bir terapötik strateji olabilir (275). Stent trombozu segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) hastalarında geç stent trombozunun (ST) gelişiminde SCUBE1'in rolünü inceleyen Bolayır ve ark. ST'li STEMI hastalarında ortalama SCUBE1 düzeyinin, ST olmayan STEMI'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Koroner stent implantasyonu ve antiplatelet tedaviden sonra, SCUBE1 seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır. ST STEMI hastalarında primer peruktan koroner müdahaleden sonra koronar anjiyogramda belirlenen miyokardiyal enfarktüste tromboembolizim akımı olması nedeniyle ortalama SCUBE1 seviyelerinin, hastalar hastaneden taburcu edildiğinde yüksek bulunmuştur. İlk kez serum SCUBE1 seviyesi ile geç koroner ST gelişimi arasında kademeli bir ilişki olduğu ve serum SCUBE1 düzeyinin, geç koroner ST varlığının anlamlı ve bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (276). Çalışmamızda stent trombozu, akut mezenter iskemisi ve akut arter tıkanıklığı olan hastalar dışlanmıştır.

Çalışmamız, alt grup analizlerinde küçük farklılıkları tespit etmek için sınırlı istatistiksel güce sahip olan nispeten küçük bir örneklem boyutuna dayanmıştır. Ayrıca, potansiyel klinik uygulamalarda plazma SCUBE1 için kullanılan ELISA yöntemi sınırlı bir sensitiviteye ve spesifisiteye sahiptir. SCUBE1 düzeylerinin KAH hastalarında KKD gelişiminin farklı aşamalarında incelenmesi bir diagnostik veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilmesini sağlayabilir ve KAH hastalarının risk sınıflandırmasında potansiyel olarak yararlı olabilir. Ancak plazma SCUBE1'in bir biyobelirteç olarak klinik uygulamasını doğrulamak için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu prospektif tek merkezli çalışmada literatürde ilk defa KAH hastalarında KKD gelişimine göre SCUBE1 düzeyleri karşılaştırılmış ve elde edilen bulgular SCUBE1 düzeyinin ölçümünün tek başına, KAH hastalarında KKD gelişimini tahmin etmede yetersiz kalabileceğini göstermiştir. Bu sonuçları doğrulamak için daha büyük örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE SCUBE (SİNYAL PEPTİD CUB-EGF ETKİ ALANI İÇEREN PROTEİN) DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

SCUBE (Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein) molekülü ağırlıklı olarak erken embriyogenez sırasında gonadlarda, gelişmekte olan dokularda, merkezi sinir sisteminde, dermamyotomlarda, parmak mezenkiminde, uzuv tomurcuklarında, endotelde ve inaktif trombositlerin alfa granüllerinde tespit edilmiştir. Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. SCUBE1 ve SCUBE3 proteinlerine çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda rastlanmıştır ancak koroner arter hastalarında (KAH) KKD gelişimi ile SCUBE1 düzeyi arasındaki ilişkiye dair herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu prospektif tek merkezli çalışmada KKD gelişen KAH hastalarında serum SCUBE1 düzeyi incelenerek bu iki parametre arasındaki ilişkinin sorgulanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 25.04.2019-25.04.2020 tarihleri arasında Kardiyoloji Kliniği'nde koroner anjiyografi yapılan, yaş ortalaması 63, 75 ± 10 , 7 olan 46'sı erkek, 34'ü kadın toplam 80 hasta dahil edildi. Klinik bulgulara göre normal koroner arteri olan 30 birey Grup 1, 19 KAH hastası Grup 2 ve KKD gelişmiş 31 KAH hastası Grup 3 olarak belirlendi. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde Grup 2'de diyabeti ve hipertansiyonu olan hastaların oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $P=0,01$ ve $0,015$). Grup 3'te kalp yetmezliği ve hiperlipidemisi olan hastaların oranı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $P=0,015$ ve $0,043$). Tüm hastaların 32'sinin (%40'ı) sigara kullandığı, bunların büyük çoğunluğunun ($n=16$) KKD gelişmiş KAH olduğu belirlendi fakat sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0,135$). Tüm hastaların ortalama SCUBE1 düzeylerinin $30,61 \pm 2,6$ ng/ml olduğu ve gruplar arasında anlamlılık göstermediği belirlendi ($P=0,272$).

Sonuç olarak bu prospektif tek merkezli çalışmada literatürde ilk defa KAH hastalarında KKD gelişimine göre SCUBE1 düzeyleri karşılaştırılmış ve elde edilen bulgular SCUBE1 düzeyinin ölçümünün tek başına, KAH hastalarında KKD gelişimini tahmin etmede yetersiz kalabileceğini göstermiştir. Bu sonuçları doğrulamak için daha büyük örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Koroner kollateral gelişim, Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein, SCUBE1

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CORONARY COLLATERAL DEVELOPMENT AND SCUBE (SIGNAL PEPTIDE CUB-EGF LIKE DOMAIN CONTAINING PROTEIN) LEVELS IN THE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

SCUBE (Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein) molecule has been detected mainly in gonads, tissues, central nervous system, dermamyotomes, mesenchyma, limb buds, endothelium and alpha granules of inactive platelets during early embryogenesis. There are three different isoforms named SCUBE1 to SCUBE3 in mammals. SCUBE1 and SCUBE3 proteins have been found in various cardiovascular diseases, but no data on the relationship between SCUBE1 level and coronary collateral circulation has been found. The aim of this study was to investigate the relationship between SCUBE1 levels and coronary collateral circulation existence.

A total of 80 patients, 46 males and 34 females, with an average age of 63.75 ± 10.7 years, who underwent coronary angiography between 25.04.2019 and 25.04.2020, were included in the study. According to angiographic findings, 30 individuals with normal coronary artery were determined as Group 1, 19 coronary artery disease patients as Group 2, and 31 patients with coronary collateral circulation as Group 3. When the comorbidities of the patients were examined, the rate of patients with diabetes and hypertension in Group 2 was found to be significantly higher than the other groups ($P = 0.01$ and 0.015 , respectively). The rate of patients with heart failure and hyperlipidemia in group 3 was found to be significantly higher than the other groups ($P = 0.015$ and 0.043 , respectively). It was determined that 32 (40%) of all patients smoked, the majority of them ($n = 16$) were in group 3, but no significant difference was found between the groups in terms of smoking ($P = 0.135$). It was determined that the mean SCUBE1 levels of all patients were 30.61 ± 2.6 ng / ml and it was not significant between the groups ($P = 0.272$).

In conclusion, this prospective single-center study compared the development of coronary collateral circulation and SCUBE1 levels in coronary artery patients for the first time in the literature, and the findings showed that the measurement of SCUBE1 level alone may be insufficient in predicting coronary collateral development. Larger samples and multi-center studies are needed to verify these results.

Key Words: Coronary artery disease, Coronary collateral development, Signal Peptide CUB-EGF like Domain Containing Protein, SCUBE1

KAYNAKLAR

1. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107(19): 2507-11.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868 – 874.
3. Hansson G.K, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 3: 204 –212.
4. Fukai M, Ii M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, Negoro N, Kojima S, Ohkubo T, Hoshiga M, Nakajima O, Ishihara T. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol* 2000; 35: 103–111.
5. Berry C, Balachandran KP, L’Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 278-91.
6. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Morse S, Hacker T, Arkell R, Greenfield. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor related gene during mouse neural development. *Mech Dev* 2001; 102: 209–11.
7. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE 1. *J Biol Chem* 2008; 283: 12478-12488.
8. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, Chen JJ. Plasma concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(22): 2173-2180.
9. Favre CJ, Mancuso M, Maas K, McLean JW, Baluk P, McDonald DM. Expression of genes involved in vascular development and angiogenesis in endothelial cells of adult lung. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1917–1938.

10. Mentese A, Yilmaz G, Sumer A, Aslan M, Karahan SC, Köksal İ. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever International Journal of Infectious Diseases 2013; 17: 1042-1045.
11. Vanpoucke G, Or B, Grace C, Chan R, Ashley GR, Williams K, Franco OE, Hayward SW, Thomson AA. Transcriptional profiling of inductive mesenchyme to identify molecules involved in prostate development and disease. Genome Biology 2007; 8: 213.
12. Ali H, Emoto N, Yagi K, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Hatakeyama K, Asada Y, Rikitake Y, Hirata K. Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE2, in the development and progression of atherosclerosis. Kobe J Med Sci 2013; 59(4): E122-31.
13. Orr B, Grace C, Brown P, Vanpoucke G, Chan R, Ashley GR, Williams K, Franco OE, Hayward SW, Axel A. Thomson. Reduction of pro-tumorigenic activity of human prostate cancer-associated fibroblasts using Dlk1 or SCUBE1. Disease Models & Mechanisms 2013; 6: 530-536.
14. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sönmez M, Altay DU, Kavgacı H, Alver A. Is SCUBE1 a new biomarker for gastric cancer? Cancer Biomark 2012; 11: 191-195.
15. Yang M, Guo M, Hu Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. Med Hypotheses 2013; 81(5): 948-53.
16. Türk kalp ve damar cerrahisi derneği sağlıklı yaşam koroner arter hastalıkları http://www.tkdcd.org/public/uploads/files/pdf/saglikli_yasam/koroner_arter_hastaliklari.pdf/01.04.2020.
17. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization WS. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44701/01.04.2020>.
18. WHO. WHO Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/01.04.2020>.
19. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, Ferranti SD, Floyd J,

- Fornage M, Gillespie C, Ísasi CR, Jiménez MC, Ürdün LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian K, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DP, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485/01.04.2020>.
20. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl* 2015; 385(9963): 117–71.
21. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015; 132(17): 1667–78.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(4): S1-S10.
23. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Özcan R. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1991; 19: 26-33.
24. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kardiyovasküler Hastalıkları Önleme ve kontrol programları, Üçüncül önleme için birincil, ikincil ve stratejik planlar ve eylem planları. 2010; (2010-2014); 9. Ankara.

25. Onat A. TEKHARF Çalışması 2009. <http://tekharf.org/2009.html/> 11.12.2020.
26. Taylor AM, Bordoni B. Histology, Blood Vascular System. 2021 Feb 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
27. Tennant M, McGeachie JK. Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances. *Aust N Z J Surg* 1990 Oct; 60(10): 747-53.
28. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-22.
29. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013; 22(6): 399–411.
30. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Erling F, Garcia-Garcia H, Herrmann J, Hoefer I, Jauhiainen S, Jukema JW, Krams R, Kwak BR, Marx N, Naruszewicz M, Newby A, Pasterkamp G, Serruys P, Waltenberger J, Weber C, Tokgözoğlu L. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J* 2013; 34(42): 3251–3258.
31. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Çapalar AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen, Lale Tokgozoglu MR, Verschuren MW, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Marie-Therese Cooney ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999.
32. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Int Med* 2013; 273(1): 6–30.
33. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017 Jul-Sep;18(3):109-114.
34. Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 161-7.

35. Sytkowsky PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950- 1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 338-50.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
37. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1283- 8.
38. Rezaianzadeh A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? *Int J Prev Med* 2012; 3(8): 552-558.
39. Sherpa LY, Deji, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Luobu O, Thelle DS, Nafstad P, Bjertness E. Lipid profile and its association with risk factors for coronary heart disease in the highlanders of Lhasa, Tibet. *High Alt Med Biol.* 2011 Spring;12(1):57-63.
40. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31–40.
41. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WD, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update, A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28–e292.

42. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A. Christian Torp-Pedersen Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945–1954.
43. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino Sr RB, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 212–220.
44. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296–306.
45. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775.
46. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528–535.
47. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev L, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
48. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Beigi Fİ, Grimm Jr RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, T Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
49. Inoue T. Cigarette Smoking as a Risk Factor of Coronary Artery Disease and its Effects on Platelet Function. *Tob Induc Dis* 2004; 2(1): 2.
50. Paul SL, Thrift AG, Donnan GA. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis*. 2004 Jun 15;2(2):67-80.

51. Blache D, Bouthillier D, Davignon J. Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis* 1992; 93: 179–188.
52. Beswick A, Renaud S, Yarnell JWG, Elwood PC. Platelet activity in habitual smokers. *Thromb Haemost* 1991; 66: 739–740.
53. Foo LC, Roshidah I, Aimy MB. Platelets of habitual smokers have reduced susceptibility to aggregating agents. *Thromb Haemost* 1991; 65: 17–319.
54. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JWG. Ischemic heart disease and platelet aggregation – the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83: 38–44.
55. Cubrilo-Turek M. Hypertension and Coronary Heart Disease. *EJIFCC* 2003; 14(2): 67-73.
56. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104.
57. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-1324.

58. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med. 1997 Nov 24;157(21):2413-46.
59. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Obeziteye Bağlı Kardiyovasküler Hastalıklar. Okmeydanı Tıp Dergisi 2014; (Ek sayı 1): 5-14.
60. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev 2002; 3: 85-101.
61. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162: 1867–72.
62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735–52.
63. American Diabetes Association. Diabetes overview. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/> 01.02.2020.
64. Bijnen F.C.H., Caspersen C.J., Mosterd W.L. Physical inactivity as a risk factor for coronary heart disease: a WHO and International Society and Federation of Cardiology position statement 1994; 72 (1): 1-4.
65. Chandrashekhar Y, Anand LS. Exercise as a coronary protective factor. Am Heart J 1991; 122: 1723-1739.
66. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. Arch Intern Med 2009; 169: 1762-6.
67. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. The clinical

- characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996-1010.
68. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J* 2010; 18(12): 598-602.
 69. Hochman JS, Tamis, JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf Sex RM. Clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-32.
 70. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1561-75.
 71. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
 72. Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120: 128-32.
 73. Shaw LJ, Bairey Merz N, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-NHLBI sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1276-84.
 74. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* 2008; 371: 1547–1549.
 75. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson YWF, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791–798.

76. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Evans JC, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, Levy D, D'Agostino Sr RB, Benjamin EJ. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1944–1950.
77. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors Associated With Survival to 75 Years of Age in Middle-aged Men and Women: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 505–509.
78. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
79. World Health Organization. Report of the World Health Organization Study Group. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2008. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf/01.02.2020
80. World Health Organization. Keep Fit For Life Meeting the nutritional needs of older persons. Geneva, Switzerland: WHO; 2002.
81. Kris-Etherton P, Eckel R, Howard B, Jeor S, Bazzare T. Lyon diet heart study: Benefits of Mediterranean-Style, National Education Program/American Heart Association Step 1 Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103(13): 1823–1825.
82. Panagiotakos D. α -priori versus α -posterior methods in dietary pattern analysis: a review in nutrition epidemiology. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2008; 33: 311–315.
83. Samur G. Kalp damar hastalıklarında beslenme. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı Ankara Şubat 2008.
84. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history of cardiovascular disease. *Can Fam Physician*. 2014; 60(11): 1016.

85. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW: Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 891–897.
86. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 898–904.
87. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 101–107.
88. John JM, Bhatt DL. Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart J* 2007; 59: 28-37.
89. Kannel WB. Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 206–211.
90. Popma JJ, Bittl J. Coronary angiography and intravascular ultrasonography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001; 387–418.
91. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992; 85: 1197–1204.
92. Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res* 1956; 4: 223-9.
93. Fulton WFM. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scot Med J* 1964; 9: 18–23.
94. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389–395.
95. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 507–521.

96. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Legemate DA, Schaper W, Oskam J, Atasever B, Voskuil M, Ubbink D, Schirmer SH, Bode C, Buschmann EE. Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 543–553.
97. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: Development and clinical importance. *Eur. Heart J* 2013; 34: 2674–2682.
98. Scholz D, Ito W, Fleming I, Deindl E, Sauer A, Wiesnet M, Busse R, Schaper J, Schaper W. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis). *Virchows Arch* 2000; 436: 257–270.
99. Toriumi H, Tatarishvili J, Tomita M, Tomita Y, Unekawa M, Suzuki N. Dually supplied t-junctions in arteriolo-arteriolar anastomosis in mice: key to local hemodynamic homeostasis in normal and ischemic states? *Stroke* 2009; 40(10): 3378–3383.
100. Heil M, Eitenmüller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *Journal of Cell and Molecular Medicine*. 2006; 10(1): 45–55.
101. Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, Lee Cc, Stetler Ar, Lawton MT, Yang Gy. Vascular remodeling after ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic potentials. *Progress in Neurobiology* 2014; 115: 138–156.
102. Meisner JK, Price RJ. Spatial and Temporal Coordination of Bone Marrow-Derived Cell Activity during Arteriogenesis: Regulation of the Endogenous Response and Therapeutic Implications. *Microcirculation* 2010; 17(8): 583–599.
103. Pepper MS. Manipulating angiogenesis: From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 605-19.
104. Claudia W, Cai WJ, Vosschulte R, Koltai S, Mousavipour D, Scholz D, Hedjria AA, Schapera W, Schaper J. Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 2291-2305.
105. Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990; 25: 1103.

106. Schapper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 835-7.
107. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (ed). *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*, 6th ed. WB Saunders Company, 1997: 1087-108.
108. Goldstein RE, Stinson EB, Scherer JL, Seningen RP, Grehl TM, Epstein SE. Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlations. *Circulation* 1974; 49: 298–308.
109. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J. Am. Coll. Cardiol* 1985; 5: 587–592.
110. De Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, DeJongste MJL, Zijlstra F. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 197-202.
111. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A., Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998; 32: 1272–1279.
112. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354–1367.
113. Vogel R, Zbinden R, Indermuhle A, Windecker S, Meier B, Seiler C. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: Validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment. *Eur. Heart J* 2006; 27: 157–165.

114. de Marchi S.F, Streuli S, Haefeli P, Gloekler S, Traupe T, Warneke C, Rimoldi S.F, Stortecky S, Steck H, Seiler C. Determinants of prognostically relevant intracoronary electrocardiogram ST-segment shift during coronary balloon occlusion. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1234–1239.
115. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993; 38(3): 263-71.
116. 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; 83: 739.
117. Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR, Serrano Jr Cv, Garzon CA. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol* 1997; 61: 47.
118. 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; 14: 58.
119. Hirai T, Fujita, M, Nakajima, H. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 791-84.
120. Lawrence R, Chang L, Seibenlist U. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF-KBlike activity. *J Biol Chem* 1994; 46: 28913-8.
121. Elsman, 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; 25: 854.

122. 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; 31: 512.
123. Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994; 58: 151-65.
124. 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; 74: 469-76.
125. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524-33
126. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

127. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, ChapmanMJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Katli RF, Wood D. European Society of Cardiology (ESC) European Atherosclerosis Society (EAS) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3-46.
128. Norhammar A, Lagerqvist B, Saleh N. Long-term mortality after PCI in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *EuroIntervention* 2010; 5: 891-7.
129. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, BR Chaitman, Kaiser GC, Alderman E, Killip T. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
130. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 281-5.
131. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Bauters C, İsner JM. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997; 96: 2667-74.
132. Bhatt H, Kochar S, Htun WW, Julliard K, Fernaine K. Coronary collateral circulation and cardiovascular risk factors: is there a paradox. *Angiology* 2015; 66: 588–94.
133. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 489–96.
134. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y. Coronary collateral circulation: the effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis* 2007; 191: 191–8.
135. Moore SM, Zhang H, Maeda N, Doerschuk CM, Faber JE. Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury. *Angiogenesis* 2015; 18: 265–81.

136. Yetkin E, Topal E, Erguzel N, Senen K, Heper G, Waltenberger. Diabetes mellitus and female gender are the strongest predictors of poor collateral vessel development in patients with severe coronary artery stenosis. *Angiogenesis* 2015; 18: 201–7.
137. Niccoli G, Giubilato S, Di VL, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J* 2013; 34: 729–41.
138. Wang Q, Liu H, Ding J. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with coronary chronic total occlusions with versus without type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(45): e8499.
139. Mashaly A, Rha SW, Choi BG, Baek MJ, Ryu YG, Choi SY, Byun JK, Abdelshafi K, Park Y, Jang WY, Woohyeun K, Park, EJ, Choi JY, Jin Oh Na, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS. Impact of diabetes mellitus on 5-year clinical outcomes in patients with chronic total occlusion lesions. *Coron Artery Dis* 2018; 29: 119–126.
140. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, Alomar M, Kirkland BL, Lembo N, Kalynych A, Carlson H, Banerjee S, Lombardi W, Kandzari DE. Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter United States registry). *Am J Cardiol* 2013; 112: 488–492.
141. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, Kennedy KF, Spertus JA, Holmes Jr DR, Grantham JA. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 245–253.
142. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 614–621.
143. Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, Zwinderman AH, Ng S, Grobbee DE, Koerselman J, De Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2009; 132: 257–262.

144. Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, Ozdol C, Turhan S, Altin T, Tutar E, Genç Y, Erol Ç. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. *Atherosclerosis* 2008; 198(2): 354–359.
145. Abdel-Aziz TA, Mohamed RH. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with classical risk factors in development of premature coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2013; 40(4): 3065–3071.
146. Persu A, Stoenoiu MS, Messiaen T, Davila S, Robino C, El-Khattabi O, M Mourad, S Horie, Ey Feron, JL Balligand, R Wattiez, Y Pirson, D Chauveau, XM Lens, O Devuyst. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11(3): 229–241.
147. Lamblin N, Cuilleret FJ, Helbecque N, Dallongeville J, Lablanche J-M, Amouyel P, Amouyel P, Bauters C, Belle EV. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is associated with collateral development in patients with chronic coronary occlusions. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 27.
148. Ito WD, Arras M, Winkler B, Scholz D, Schaper J, Schaper W. Monocyte chemotactic protein-1 increases collateral and peripheral conductance after femoral artery occlusion. *Circ Res* 1997; 80(6): 829–837.
149. Voskuil M, Hoefer IE, van Royen N, Hua J, de Graaf S, Bode C, Buschmann IR, Piek JJ. Abnormal monocyte recruitment and collateral artery formation in monocyte chemoattractant protein-1 deficient mice. *Vasc Med* 2004; 9(4): 287–292.
150. Zhang J, Regieli JJ, Schipper M, Entius MM, Liang F, Koerselman J, Ziekenhuis A, van der Graaf Y, Grobbee D, Doevendans P. Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi Inflammatory gene haplotype-interaction networks involved in coronary collateral formation. *Hum Hered* 2008; 66(4): 252–64.
151. Stoller M, Seiller C. 2014 Pathophysiology of Coronary Collaterals 2014 Feb; 10(1): 38–56.

152. Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Maeda S, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. The effects of low-intensity single-leg exercise on regional arterial stiffness. *Jpn J Physiol* 2003; 53: 239–241.
153. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669–682.
154. Sugawara J, Maeda S, Otsuki T, Tanabe T, Ajisaka R, Matsuda M. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2666–H2669.
155. Edwards DG, Schofield RS, Magyari PM, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2004; 17: 540–543.
156. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990; 258: H515–20.
157. Angus JA, Ward JE, Smolich JJ, McPherson GA. Reactivity of canine isolated epicardial collateral coronary arteries. Relation to vessel structure. *Circ Res* 1991; 69: 1340–52.
158. Altman J, Dulas D, Pavsek T, Laxson DD, Homans DC, Bache RJ. Endothelial function in well-developed canine coronary collateral vessels. *Am J Physiol* 1993; 264: H567–72.
159. Kinn JW, Altman JD, Chang MW, Bache RJ. Vasomotor responses of newly developed coronary collateral vessels. *Am J Physiol* 1996; 271: H490–7.
160. Frank MW, Harris KR, Ahlin KA, Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 658–63.
161. Traverse JH, Kinn JW, Klassen C, Duncker DJ, Bache RJ. Nitric oxide inhibition impairs blood flow during exercise in hearts with a collateral-dependent myocardial region. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 67–74.

162. Quebbemann BB, Klassen CL, Bache RJ. Nitroglycerin fails to dilate coronary collateral vessels during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 821–7.
163. Klassen CL, Traverse JH, Bache RJ. Nitroglycerin dilates coronary collateral vessels during exercise after blockade of endogenous NO production. *Am J Physiol* 1999; 277: H918–23.
164. Piek JJ, Van Royen N, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001; 8(6): 687–693.
165. Chilian WM, Layne SM. Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res* 1990; 66: 1227–38.
166. Mullane K. Acadesine the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 43–7.
167. Ishibashi Y, Quebbeman BB, Duncker DJ, Klassen C, Bache RJ. Acadesine increases blood flow in the collateralized heart during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 552–61.
168. Kofler NM, Simons M. Angiogenesis versus arteriogenesis: neuropilin 1 modulation of VEGF signaling. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 26.
169. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem* 1998; 273(46): 30336–30343.
170. Simons M, Schwartz MA. Profilin phosphorylation as a VEGFR effector in angiogenesis. *Nat Cell Biol* 2012; 14(10): 985–987.
171. Mavria G, Vercoulen Y, Yeo M, Paterson H, Karasarides M, Marais R, Bird D, Marshall CJ. ERK-MAPK signaling opposes Rho-kinase to promote endothelial cell survival and sprouting during angiogenesis. *Cancer Cell* 2006; 9(1): 33–44.

172. Toyota E, Warltier DC, Brock T, Ritman E, Kolz C, O'Malley P, Rocic P, Focardi M, Chilian WM. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. *Circulation* 2005; 112(14): 2108–2113.
173. Wu S, Wu X, Zhu W, Cai WJ, Schaper J, Schaper W. Immunohistochemical study of the growth factors, aFGF, bFGF, PDGF-AB, VEGF-A and its receptor (Flk-1) during arteriogenesis. *Mol Cell Biochem* 2010; 343(1–2): 223–229.
174. Mason IJ. The ins and outs of fibroblast growth factors. *Cell* 1994; 78(4): 547–552.
175. Tsioumpekou M, Papadopoulos N, Burovic F, Heldin CH, Lennartsson J. Platelet-derived growth factor (PDGF)-induced activation of Erk5 MAP-kinase is dependent on Mek2, Mek1/2, PKC and PI3-kinase, and affects BMP signaling. *Cell Signal* 2016; 28(9): 1422–1431.
176. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(4): 397–403.
177. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 444–70.
178. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003; 24(12): 1134–42.
179. Schofield I, Mlik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 3037–43.
180. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Arınç ÜH, Ergin B. Effect of DM on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239–42.
181. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretso E, Hadanis S, Hajissavas I, Tsatsoulis A, Foussas S. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and non-diabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999; 22: 465–71.

182. Shen Y, Ding FH, Dai Y, Wang XQ, Zhang RY, Lu L, Shen WF. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Feb 8;17(1):26.
183. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marson SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective, natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 226–35.
- 184.. Kennedy MW, Fabris E, Suryapranata H, Kedhi E. Is ischemia the only factor predicting cardiovascular outcomes in all diabetes mellitus patients? *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 15.
185. Yoshida N, Yamamoto H, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Terashita D, Takahashi H, Sakaguchi K, Hirota Y, Emoto T, Amin HZ, Mizoguchi T, Hayashi T, Sasaki N, Yamashita Y, Ogawa W, Hirata K. Impact of CD14++CD16+ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 96.
186. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, Kaczmarek V, Moretti A, Laugwitz KL, Skroblin P, Mayr M, Milting H, Dendorfer A, Reichart B, Wolf E, Kupatt K. Diabetes mellitus–induced microvascular destabilization in the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(2): 131–43.
187. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephrothol* 2012; 1: 126–9.
188. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephrothol* 2012; 1: 143–51.
189. Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev* 2013; 2: 61–5
190. Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. *Annu Rev Med* 2011; 62: 25–40.

191. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014; 5(8): 927-946.
192. Gimbrone MA. Jr Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am. J. Pathol* 1999; 155: 1–5.
193. Boren J, Lee I, Zhu W, Arnold K, Taylor S, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest* 1998; 101: 2658–2664.
194. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994; 370: 460–462.
195. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233-241.
196. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, Tangirala R, Fazio S, Linton MF, Funk CD. Disruption of 12/15-lipoxygenase diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Clin. Invest* 1999; 103: 1597–1604.
197. Shih DM, Gu J, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 276: 17527–17535.
198. Stary HC. *Atlas of Atherosclerosis: Progression and Regression*. 2nd ed. New York: Parthenon Publishing Group, 2003.
199. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001; 103: 934-940.
200. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2008; 122[suppl]: S15-S25.

201. Schönbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7458–7463.
202. Watson KE, Boström K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF- β 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93: 2106–2113.
203. Tsai MT, Cheng CJ, Lin YC, Tsai MT, Chen CS, Hsieh MC, Chen CL, Yang RB. Isolation and characterization of a secreted, cell-surface glycoprotein SCUBE2 from humans. *Biochem J* 2009; 422: 119–28.
204. Wu BT, Su YH, Tsai MT, Wasserman SM, Topper JN and Yang RB: A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *J Biol Chem* 2004; 279: 37485-37490.
205. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Kömüves LG, Gerritsen ME, Topper JN. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* 2002; 277: 46364-46373.
206. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, Cheng CJ, Dai DF, Yang RB. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 486–495.
207. LaRochelle WJ, Jeffers M, McDonald WF, , Chillakuru RA, Giese NA, Lokker NA, Sullivan C, Boldog FL, Yang M, Vernet C, Burgess CE, Fernandes E, Deegler LL, Rittman B, Şimetler J, Shimkets RA, Rothberg JM, Lichenstein HS. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 517–21.
208. Bergsten E, Uutela M, Li X, Pietras K, Östman A, Heldin CH, Alitalo K, Eriksson U. PDGF-D is a specific, proteaseactivated ligand for the PDGF beta-receptor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 512–6.

209. Berndt MC, Ward CM, Booth WJ, Castaldi PA, Mazurov AV, Andrews RK. Identification of aspartic acid 514 through glutamic acid 542 as a glycoprotein Ib-IX complex receptor recognition sequence in von Willebrand factor. Mechanism of modulation of von Willebrand factor by ristocetin and botrocetin. *Biochemistry* 1992; 31: 11144–51.
210. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, Aksut N, Gazioglu S, Gündüz A. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 262–265.
211. Aköz A, Türkdoğan KA, Kahraman Çetin N, Kum S, Duman A, Türe M, Demirkıran AE. Predicting critical duration and reversibility of damage in acute mesenteric ischemia: An experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2018; 24: 507–513.
212. Lin YC, Lee YC, Li LH, Cheng CJ, Yang RB. Tumor suppressor SCUBE2 inhibits breast-cancer cell migration and invasion through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci* 2014; 127: 85–100.
213. Xavier GM, Cobourne MT. Scube2 expression extends beyond the central nervous system during mouse development. *J Mol Histoloji* 2011; 42: 383–91.
214. Colnot C, Lu C, Hu D, Helms JA. Distinguishing the contributions of the perichondrium, cartilage, and vascular endothelium to skeletal development. *Dev Biol* 2004; 269: 55–69.
215. Tu CF, Tsao KC, Lee SJ, Yang RB. SCUBE3 (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 3) modulates fibroblast growth factor signaling during fast muscle development. *J Biol Chem*. 2014 Jul 4;289(27):18928-42.
216. Tsao KC, Tu CF, Lee SJ, Yang RB. Zebrafish scube1 (Signal Peptide-CUB (Complement Protein C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (Epidermal Growth Factor) Domain-containing Protein 1) Is Involved in Primitive Hematopoiesis. *J Biol Chem* 2013; 288, 5017-5026.
217. Yang HY, Cheng CF, Djoko B, Lian WS, Tu CF, Tsai MT, Chen YH, Chen CC, Cheng CJ, Yang RB. Transgenic overexpression of the secreted, extracellular EGF-CUB domain-containing protein SCUBE3 induces cardiac hypertrophy in mice. *Cardiovasc Res* 2007; 75(1): 139-47.

218. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2388-98.
219. Duda-Pyszny D, Trzeciak P, Gąsior M. Coronary artery disease in women. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2018; 15 (1): 44-48.
220. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1): 29–38.
221. Karagiannidis E, Sofidis G, Papazoglou AS, Deda O, Panteris E, Moysidis DV, Stalikas N, Kartas A, Papadopoulos A, Stefanopoulos L, Karvounis H, Gika H, Theodoridis G, Sianos G. Correlation of the severity of coronary artery disease with patients' metabolic profile- rationale, design and baseline patient characteristics of the CorLipid trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 79.
222. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004; 109(23): 15–19.
223. Bilir B, Soysal-Atile N, Ekiz Bilir B, Yilmaz I, Bali I, Altintas N, Baykiz D, Aydin M, Guldiken S. Evaluation of SCUBE-1 and sCD40L biomarkers in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis: a single-blind, controlled clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(3): 407-13.
224. Akdoğan E, Ayaz T, Kırbaş A, Rakıcı H. Is SCUBE1 helpful to predict the arterial thrombotic risk in patients with multi-ple myeloma: a preliminary study. *Hippokratia* 2019; 23(1): 21-24.
225. Lloyd-Jones D, Adams R.J, Brown T.M, Carnethon M, Dai S, de Simone G, Ferguson T.B, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Smoller SW, Wong ND, Rosett JW. Executive summary: Heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948–954.

226. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2950–2959.
227. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind , Jane F, Ferguson MSV, Fornage M, Ürdün LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland TD, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Döngüsü MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak MA, Rosamond WD, Roth GA, Sampson U, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Associationexternal icon. *Circulation* 2019; 139(10): e56–528.
228. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol* 2016; 8: 728–734.
229. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-8.
230. Dutzmann J, Koch, A, Weisheit S, Sonnenschein K, Korte L, Haertle M, Thum T, Bauersachs J, Sedding D.G, Daniel J.M. Sonic hedgehog-dependent activation of adventitial fibroblasts promotes neointima formation. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1653–1663.
231. Li F, Duman-Scheel M, Yang D, Du W, Zhang J, Zhao C, Qin L, Xin S. Sonic hedgehog signaling induces vascular smooth muscle cell proliferation via induction of the G1 cyclin-retinoblastoma axis. *Arter Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1787–1794.
232. Kurtul A, Duran M. The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients. *Biomark Med* 2017; 11(1): 43-52.
233. Hakimzadeh N, Verberne HJ, Siebes M, Piek JJ. The future of collateral artery research. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(1): 73.

234. Katogiannis K, Vlastos D, Kousathana F, Thymis J, Kountouri A, Korakas E, Plotas P, Papadopoulos K, Ikonomidis I, Lambadiari V. Echocardiography, an Indispensable Tool for the Management of Diabetics, with or without Coronary Artery Disease, in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(12): 709.
235. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2): 81–85.
236. Escaneda J, Colmenáreza H, Ferrera M.C, Gutiérrez M, Quevedo P.J, Hernández R, Alfonso F, Bañuelos C, de Isla L.P, Zamorano J.L, Macaya C. Diastolic dysfunction in diabetic patients assessed with Doppler echocardiography: Relationship with coronary atherosclerotic burden and microcirculatory impairment. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1395–1403.
237. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 61-4.
238. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. WHO, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1/02.02. 2021.
239. Türk Hipertansiyon Prevalans çalışması PatenT2. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi.php 2012/02.02.2021.
240. Scholz D, Schaper W. Preconditioning of arteriogenesis. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 513-23.
241. Heil M, Schaper W. Pathophysiology of collateral development. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 373-8.
242. Oğuz D. Koroner Kollateral Arter Gelişimi İle İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Ankara: Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta, 2009.
243. Koplay M, Erol C. Koroner Arter Hastalığı. *Trd Sem* 2013; 1: 57-69.

244. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 464–472.
245. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*. 2001 Feb;22(3):228-36.
246. Gulec S, Karabulut H, Özdemir AO, Özdol Ç, Turhan S, Altın T, Tutar E, Genç Y, Erol Ç. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. *Atherosclerosis* 2008; 198: 354-9.
247. Ballı M, Çetin M, Taşolar H, Uysal OK, Yılmaz M, Durukan M, Elbasan Z, Çaylı M. The relationship between serum thyroid hormone levels, subclinical hypothyroidism, and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016 Mar; 44(2): 130-6.
248. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO 3rd, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1991 Dec;2(6):1053-62.
249. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986.
250. Mayer O Jr, Seidlerová J, Bruthans J, Opatrný J, Hromádka M, Jiráček J, Filipovský J. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *J Comp Eff Res* 2021;10:3.
251. Han M, Jeong N, Oh S, Choi CI, Chung YS, Lee HW, Rhee H, Seong EY, Song EY. Importance of timed and detailed evaluation of kidney transplantation candidates. *Transplant Proc* 2018; 50: 2350e3.
252. Atlas A, Tekin İ, Yuksel Y, Yavuz A, Dosemeci L. Perioperative Anesthetic Management and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting and Kidney Transplant in the Same Session. *Transplant Proc* 2020; 52(10): 3038-3043.

253. Tangı F, Öktenli Ç. Hiperlipidemi Tanısı. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2012; 5(1): 20-3.
254. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Prim Care 2013; 40(1): 195–211.
255. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
256. Marczylo T. How bad are e-cigarettes? What can we learn from animal exposure models? J Physiol 2020; 598(22): 5073-5089.
257. Türk Kardioloji Derneği. Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. <https://tkd.org.tr/kilavuz/k06/207d6.htm?wbnum=1302/01.02.2020>.
258. Guney AI, Ergec D, Kirac D, Ozturhan H, Caner M, Koc G, Kaspar C, Ulucan K, Agirbasli M. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease. Genet Mol Res 2013; 12(4): 6895-906.
259. Dayer MR, Mard-Soltani M, Dayer MS, Alavi SM. Interpretation of correlations between coagulation factors FV, FVIII and vWF in normal and type 2 diabetes mellitus patients. Pak J Biol Sci 2011; 14(9): 552-7.
260. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000; 35(2): 300-7.
261. Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, Lakshmaiah V. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. J Lab Physicians 2012; 4(1): 5-9.
262. Bingöl U, Demir AK, Kutlutürk F, Özmen ZC, Demir O. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında serum scube-1 değerinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisinin incelenmesi. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2017; 29(3): 74-81.

263. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 59–68.
264. El Haouari M, Rosado JA. Platelet function in hypertension. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42: 38–43.
265. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1–7.
266. Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, Karahan SC, Cansiz M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013;26:748–753.
267. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 2166–71.
268. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri RC, Borbone ML, Becker RC, Hechtman HB, Michelson AD. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 352–8.
269. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–69.
270. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke trial. *Neurology* 2000; 55: 952–9.
271. Semizel E, Bostan ÖM, Çil E. Konjestif Kalp Yetmezliği. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 140–145.
272. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clin Biochem* 2012; 45(16-17): 1444-9.

273. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378–3384.
274. Siegel-Axel D, Daub K, Seizer P, Lindemann S, Gawaz M. Platelet lipoprotein interplay: trigger of foam cell formation and driver of atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 8–17.
275. Wu MY, Lin YC, Liao WJ, Tu CF, Chen MH, Roffler SR, Yang RB. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1390-8.
276. Bolayır HA, Kıvrak T, Güneş H, Akaslan D, Şahin Ö, Bolayır A. The role of SCUBE1 in the development of late stent thrombosis presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2018; 37(5): 375-381.