

**MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF ve IL-6 DÜZEYLERİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ, CİDDİYETİ
VE
KORONER ANJİOGRAFİK BULGULARIN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ASLI TANINDI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

**ANKARA
MAYIS 2010**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca, bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan ve yol gösteren Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. Murat Özdemir'e, Doç. Dr. Yusuf Tavil'e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, Uzm. Dr. Asife Şahinarslan'a ve tezimin hazırlanması aşamasında da yardımlarını ve desteğini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Teşekkür.....	II
İçindekiler.....	III
Özgeçmiş.....	IV
Kısaltmalar.....	V
1.GİRİŞ	1
1.1 Amaç.....	3
2.GENEL BİLGİLER	
2.1 İnflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi.....	4
2.1.1 İnterlökin – 6.....	6
2.2 Matriks metaloproteinazlar.....	7
2.3 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü.....	12
2.4 Koroner anjiyografik inceleme	
2.4.1 TIMI Skoru.....	15
2.4.2 TIMI Pencere Sayısı.....	16
2.4.3 Miyokardiyal Yıkanma Skoru.....	17
2.4.5 Rentrop kollateral skoru.....	18
2.4.6 Koroner arter hastalığı yaygınlığı	
2.4.6.1 Gensini skoru.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1 İstatistik inceleme.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	40
5.1 Kısıtlılıklar.....	50
6. SONUÇ.....	52
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR.....	57

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Aslı Tanındı

Doğum tarihi ve Yeri: 28.10.1980

Öğrenim Durumu:

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) 1997-2003

Ortaokul-lise: TED Ankara Koleji 1991-1997

İlköğretim: Özel Yükseliş Koleji 1986-1991

Görevler:

Araştırma Gör Dr; GÜTF Kardiyoloji AD 2005-halen

Yabancı dil: İngilizce

Yayınlar:

1. Cengel A, **Tanindi A**. Myocardial infarction in the young. J Postgrad Med 2009;55:305
2. **Tanindi A**, Yalcin R. Misdiagnosis of Carbonmonoxide Intoxication in a patient with known coronary artery disease – A case Report and Review of Cardiovascular Effects of carbon monoxide poisoning. West Indian Med J 2009; 58(5):485
3. **Tanindi A**, Cengel A, Akyel A, Akinci S. Relief of angina pectoris when carrying heavy loads with the left hand in a patient with previous coronary artery bypass graft operation who has severe exercise angina: A case report. Clin Cardiol 2010; (in press)
4. **Tanindi A**, Mutluay R, Tavit Y. Right atrial mass in a patient with an indwelling central venous catheter. CEMED 2009;3:505-508
5. **Tanindi A**, Tacoy G, Hizal F, Turfan M, Ereren E, Oktar L, Abaci A. Left ventricular myxoma: Confusing intracardiac mass in a patient with leukaemia in remission. Cent Eur J Med DOI:10.2478/s11536-009-0105-7
6. Tacoy G, Kocaman SA, Balcioglu S, **Tanindi A**, Özdemir M, Cemri M, Cengel A. Coronary vasospastic crisis leading to cardiogenic shock and recurrent ventricular fibrillation in a patient with long-standing asthma. J Cardiol 2008;52:300-304
7. **Tanindi A**, Tavit Y, Mutluay R, Taktak H, Cengel A. An unusual case of multiple aortic abnormalities: total occlusion of aortic arch, left external iliac artery and bicuspid aortic valve in a 21 year old man. Heart Vessels 2007;22:131-135
8. **Tanindi A**, Tavit Y, Cemri M, Demirkan D. Dilated cardiomyopathy in a patient with quadricuspid aortic valve. Turk Kardiyol Dern Ars 2007;35:181

KISALTMALAR

AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
CD40L	: CD40 Ligand
CK	: Kreatin kinaz
CKMB	: Kreatin kinaz miyokardiyal band
CRP	: C-reaktif protein
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HIF	: Hipoksi ile indüklenen faktör
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MBG	: Miyokardiyal yıkanma skoru
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NSTEMI	: Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
PDGF	: Platelet büyüme faktörü
STEMI	: ST elevasyonlu MI
SAP	: Stabil angina pectoris
TF	: Doku faktörü
TFC	: TIMI pencere sayısı
TGF	: Transforme eden büyüme faktörü
TIMI	: Trombolysis in Myocardial Infarction
TIMP	: Tissue Inhibitor Metalloproteinase
TNF	: Tümör nekroz faktörü
USAP	: Kararsız angina pectoris
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

GİRİŞ:

Damar iç duvarında hücre ve hücre dışı matriks birikimi olarak tanımlanabilecek intimal kalınlaşma; ateroskleroz, mekanik hasar veya artmış duvar gerilimine verilen fizyolojik bir yanıttır. Gereğinden fazla olduğunda, damar lümenini tıkayarak, kan akımına engel oluşturmakta ve dokuda iskemiye neden olmaktadır (1).

Yeni çalışmalar göstermiştir ki, damar lümenindeki daralmadan çok, inflamatuvar aktivasyon ve takip eden plak yırtılması, tromboz ve dokuda nekroza neden olmaktadır (2). Plak yırtılması, ateromatöz lipid kor üzerindeki fibröz kılıfın mekanik olarak yıkılmasıdır ve bir çeşit intimal yeniden şekillenme başarısızlığı olarak kabul edilebilir. Plak yırtılması koroner trombozu tetiklemekte ve miyokard enfarktüsüne kadar uzanan bir spektrumda akut koroner sendromlara yol açmaktadır. İnflamasyon, fibroz kılıftaki interstisyel kollajenin bütünlüğünü bozmakta ve yeni kollajen yapımını önlemektedir (3).

Yırtılmış plakların, inflamatuvar hücre ve sitokinlerce zengin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kollajenden fakir, matriks metalloproteazların da dahil olduğu proteazlardan da zengindir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), vasküler hücre dışı matriks bileşenlerinin yıkımından sorumludurlar; ancak bir başka yönden de vasküler düz kas hücrelerinin damar media tabakasından intima tabakasına göçü ve çoğalmasından sorumlu olan ve plak kararlılığını arttıran tipleri de bulunduğundan, etkilerinin çift yönlü olabileceği düşünülebilir (4).

Endotelyal bir grup büyüme faktörü olan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ailesinin aterosklerotik süreçteki rolü tam olarak belirlenmiş değildir. Aterosklerotik plaktaki neoanjiyojenik (yeni damar oluşumu) süreci tetiklemesi açısından zararlı olduğu düşünülürse de, kollateral damar oluşumuna olan etkileri nedeniyle faydalı yönleri gösterilmiştir (5).

Herhangi bir Akut Koroner Sendrom kliniği ile başvuran ve koroner anjiyografi ile değerlendirilen bir hastada yeterli koroner kanlanmanın mevcut olduğunun söylenebilmesi için, sadece epikardial damarlardaki kan akımı değil, mikrovasküler yataktaki kanlanmanın da önemli olduğu artık bilinmektedir (6).

Koroner perfüzyonu değerlendiren belli başlı anjiyografik belirteçler; TIMI skoru, TIMI pencere sayısı (TIMI frame count), ve miyokardiyal yıkanma skoru (myocardial blush grade, MBG) dir.

TIMI akım skoru ve TIMI pencere sayısı, miyokardiyal değil epikardial kan akımını tanımlar (7). TIMI pencere sayısı, kontrast maddenin distal koronerlere ulaşmasına kadar geçen sine anjiyografik pencerenin sayısıdır.

Anjiyografik miyokardiyal yıkanma skoru ise miyokarddaki kontrast yoğunluğunu derecelendirerek mikrovasküler hasar hakkında bilgi verir (8). Kaliteli bir koroner anjiyografi incelenerek miyokardiyal dolum, başka deyişle, miyokardda camsı görünüm yaratan yıkanma (blush) derecelendirilir.

Çeşitli inflamatuvar belirteçler ve sitokinler, matriks metalloproteinazlar, VEGF gibi büyüme faktörleri, yukarda da belirtildiği gibi, ateroskleroz, yeni damar oluşumu, vasküler yeniden şekillenme ile ilişkilendirilmiştir. Ancak koroner anjiyografik objektif bulgular ile bu moleküllerin düzeyi arasında ilişki olup olmadığına dair herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Mevcut çalışma, bu moleküllerdeki yüksekliğin koroner anjiyografi planlanan hastalarda, koroner arter hastalığı klinik prezentasyonu, aterosklerotik lezyon yaygınlığı ve ciddiyeti, miyokardiyal kanlanma ve kollateral oluşumu açısından öngördürücü olup olamayacağı sorusuna yanıt vermek için düzenlenmiştir.

Amaç:

Matriks metalloproteinazlar ve metalloproteinaz doku inhibitörlerinin aterosklerotik koroner arter hastalığındaki rolüyle ilgili değişik sonuçları olan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Sayıca oldukça fazla metalloproteinaz tipi bulunmakla birlikte; MMP-1, MMP-9 ve inhibitörlerinden TIMP-1, literatürde üzerinde çok durulmakta olanlardır. Ancak bu moleküllerin direk olarak yukarıda bahsedilen koroner anjiyografik bulgularla ilişkilendirilebilirliği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Benzer şekilde VEGF koroner arter hastalığında kollateral oluşumu açısından iyi çalışılmış bir moleküldür. Neovaskülarizasyona yol açarak, kararsız plak oluşumu ve plak rüptürüne neden olduğu konusunda yayınlar da bulunmaktadır; ancak direk olarak koroner anjiyografik bulgularla ilişkilendirilmemiştir.

Bu çalışmada; MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF ve aterosklerotik süreçte tüm inflamatuvar belirteçler gibi, önemli role sahip bir sitokin olan IL-6' nın koroner anjiyografik bulgular ile ilişkisi; kararlı ve kararsız koroner sendromlardaki rolleri araştırılacaktır. Ayrıca bu belirteçlerin koroner arter hastalığı yaygınlığını, ciddiyetini ve koroner perfüzyonu öngörmede kullanılıp kullanılamayacağı da irdelenecektir.

GENEL BİLGİLER:

Ateroskleroz - inflamasyon ilişkisi:

Son birkaç dekadda yapılan pek çok çalışma neticesinde, ateroskleroz patogeneziyle ilgili düşüncelerde önemli değişiklikler söz konusudur. Aterom oluşumu arter duvarında basit bir lipid birikimi olarak görülmekten çıkmıştır. Miyokard enfarktüsü gibi trombotik komplikasyonların oluşması için önemli derecede koroner arter daralmasına gerek olmadığı ve aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (9).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), okside olarak veya glikasyona uğramak suretiyle arter duvarında inflamatuvar bir cevap başlatmaktadır (10). Kolesterol düzeylerinin aterosklerozdaki rolü önemli olmakla birlikte, akut koroner sendromlarla karşılaşan pek çok bireyin kolesterol düzeyleri normal sınırlardadır. Aterosklerotik süreçte rol alan inflamatuvar hücre ve sitokinler, lipid düzeyi anormallikleri dışında, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, sigara gibi iyi bilinen risk faktörleri ve yeni ortaya konmakta olan bazı diğer risk faktörleri varlığında da tetiklenmektedirler (11).

Muskuler bir arterin klasik üç tabakalı yapısında en içte intima tabakası yer alır. Tek kat endotel hücresi ve bunun altında yer alan subendotelyal matriksten oluşur. Normalde subendotelyal matrikste tek tük düz kas hücresi bulunabilir. İntimadan iç elastik zar ile ayrılan tunica media tabakası birkaç kat vasküler düz kas hücresinden oluşmaktadır. En dışta ise tunica media'dan dış elastik zar ile ayrılan adventisya tabakası yer almaktadır (12).

Endotel hücreleri normalde lökosit adhezyonuna dirençlidir; ancak proinflamatuvar uyarılar, p-selectin ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM - 1) gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur ve dolaşımdaki monosit ve lenfositler endotele yapışır. Kemoatraktan bazı faktörlerin de yardımıyla yapışan

monositlerin damar çeperinden içeriye göçü sağlanır (13). İntima içinde monositler makrofajlara dönüşür. Makrofajlar değişime uğramış lipoproteinleri reseptör-duyarlı endositoz yoluyla hücre içine alır ve “köpük hücreleri” ne dönüşür. Makrofajlar çoğalarak TNF- α ve IL-1 in de aralarında bulunduğu bir takım sitokin ve büyüme faktörlerini ortama salgırlar (14). İmmün yanıtın önemli elemanları olan T hücreleri de aterogenezde rol oynamaktadır. Bu hücreler, lokal inflamatuvar aktiviteyi, plak progresyonunda proinflamatuvar sitokinler olan IFN- γ ve CD40 ligand salgılayarak arttırmaktadırlar (15). Makrofajlar ve T hücreleri aterosklerotik lezyonlarda genellikle “omuz bölgesi” olarak tabir edilen, ateromun büyüdüğü yerde lokalize olur.

Düz kas hücreleri (SMC), plak gelişiminde önem taşıyan hücre dışı matriks oluşumunda görev alır (16). Düz kas hücreleri, tunica media tabakasından intimaya göç edip; platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β) gibi çeşitli büyüme hormonlarının da etkisiyle çoğalarak, özellikle kollajen olmak üzere, hücre dışı matriks proteinlerini salgırlar. Bu süreç bir lezyonun lipidden zengin bir plak olmaktan çıkıp, fibrotik ve hatta daha ilerleyen zamanda da kalsifik hale gelmesine yol açar. Genellikle tıkaçıcı vasıftaki plaklar böyle oluşur.

Aterosklerotik plakta arter duvarındaki “vasa vasorum” lar vasıtasıyla gelişen yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon), lezyon ilerlemesine çeşitli şekillerde katkıda bulunur. Aterosklerotik lezyona lökosit girişi için yeni bir yol oluşturması yanında, oldukça fragil yapıdaki yeni damarlar, bölgesel plak içi kanamalara yol açmaktadırlar. Bu kanama alanlarında trombin oluşmakta ve oluşan trombin, endotel hücrelerini, monosit ve makrofajları, düz kas hücrelerini ve trombositleri aktive etmektedir (17).

Aterosklerotik süreçte rol alan endotel hücreleri, makrofajlar, T hücreleri, düz kas hücreleri ve trombositlerin tümü, proinflamatuvar bir sitokin olan CD40 L ve

reseptörü CD40 eksprese etmektedir. CD40 bağlanması, adhezyon moleküllerinin oluşumuna ve MMP ler de dahil olmak üzere hücre dışı matriks yıkımından sorumlu pek çok sitokin salgılanmasına yol açmaktadır (18). Ayrıca CD40 L' in protrombotik etkisi de bulunmaktadır.

Plak rüptürü ve takiben gelişen tromboz, aterosklerozun akut komplikasyonlarına yol açmakta ve sorumlu lezyon, genellikle standart koroner anjiyografik yöntemlerle tesbit edilecek düzeyde damar lümen çapında daralmaya yol açmamaktadır. Plak yırtılmasının nedeni, damar lümenindeki daralmadan çok, inflamatuvar aktivasyonun derecesidir (2). İnflamasyon, fibröz kılıftaki interstisyel kollajenin bütünlüğünü tehdit etmektedir. T hücrelerince salınan CD40 L ve IL-1, makrofajları uyarak interstisyel kollajen yıkımına neden olan MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 oluşumuna yol açmaktadırlar (19).

Özetle inflamasyon, aterosklerozun başlangıcından ilerleme ve kararsız hale gelme evresine kadar tüm aşamalarda rol oynayan önemli ve esas faktördür.

İnterlökin-6 (IL-6):

Birincil proinflamatuvar risk faktörleri; makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve aktive trombositlerde birincil proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır ve bu sitokinler direk olarak kana da salınabilmektedir. Söz konusu sitokinler; adhezyon molekülleri, matriks metalloproteinazlar, reaktif oksijen radikalleri ve ulak sitokin olarak tanımlanabilecek IL-6' nın salınımına neden olur. IL-6, karaciğere gelerek burada akut faz cevabını başlatır. Bu şekilde; CRP, fibrinojen ve plasminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin salınımı tetiklenir. Aterotrombozun değişik evrelerinde salınan tüm bu belirteçleri periferik damarlardan alınan kan örneklerinde tesbit etmek mümkündür (20).

IL-6; monosit makrofaj aktivasyonu, makrofajlardan “köpük hücre” oluşumu, trombosit aktivasyonuna neden olmaktadır. Doku faktörü (TF) ekspresyonu ve diğer prokoagulan sitokinlerin salınımını indüklerken; interlökin-10, TGF- β gibi ateroprotektif sitokinlerin ekspresyonunu azaltıcı yönde işlevi bulunmaktadır.

135 hastayla yapılan bir çalışmada, lezyonlar plak morfolojilerine göre önemsiz plak, basit plak ve kompleks plak olarak ayrılmış ve kompleks koroner plakları olan hastalarda IL-6 ve CRP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (21) ve bu belirteçlerin kompleks lezyonları öngörmeye yaklaşık olarak %80 sensitif ve %60 spesifik oldukları belirtilmiştir.

438 hastayla yapılan bir başka çalışmada da 438 hastaya koroner anjiyografi yapılmış ve IL-6 ve CRP düzeyleri, çok damar hastalığını ve ciddi stenoza öngörmeye başarılı bulunmuştur (22).

Matriks metalloproteinazlar (MMP):

Matriks metalloproteinazlar hücre dışı matriksin yıkımından sorumlu enzim ailesidir. Hücre dışı matriks yıkımı; morfogenez, doku onarımı, yeniden şekillenme gibi konularda önem arz etmektedir ve bu yıkımın dengesinin bozulması ve normal fizyolojik yapım-yıkım dengesinin bozulması durumunda artrit, nefrit, ülser, fibrozis, kanser gelişimi gibi pek çok farklı patoloji ortaya çıkabilmektedir. Miyokardda ve koroner arterlerdeki hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi ile ilgili bozukluk olması durumunda ise kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ateroskleroz, koroner arterlerde stenoz, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği gibi klinikler karşımıza çıkabilmektedir (23).

En az 23 adet yapısal olarak birbirine benzer metalloproteinaz tanımlanmış olup; bu enzim ailesi Çinko (Zn^{+2}) bazlı bir katalitik reaksiyonu tetiklemektedir. Substratlarını pek çok hüce dışı protein ve hücre yüzey proteinleri oluşturmaktadır.

Matriks metalloproteinazların aktivitesi, pro-proteaz genlerin transkripsiyonu, translasyonu ve pro-form aktivasyonu yoluyla olmaktadır. Genellikle pro-formda sentezlenip, endozomal yol ile hücre dışına çıktıktan sonra aktive olmaktadır (24).

Aktiviteleri; inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi vasıtasıyla düzenlenmektedir (23). İki tip endojen inhibitörleri bulunmaktadır. Bunlar, $\alpha 2$ -makroglobulin ve metalloproteinaz doku inhibitörleri(TIMP) dir. $\alpha 2$ -makroglobulin pek çok proteinazı makroglobulin içinde hapsederek inhibe etmekte ve bu kompleks, düşük dansiteli lipoprotein ilişkili protein – 1 olarak bilinen reseptörce endositoz yoluyla temizlenmektedir. Bu yol daha çok sıvı fazdaki MMP aktivitesini baskılamak içindir. TIMP ler ise TIMP - 1, TIMP – 2, TIMP – 3 ve TIMP – 4 olmak üzere dört tiptir. TIMP ler yapısal olarak “kama benzeri” bir şekle sahiptir ve üzerlerinde disülfid bağlarla bağlanmış bazı aminoasit kümeleri MMP’ lerin katalitik aktif kısmına uygunluk göstererek burayı bloke etmek suretiyle inhibe etmektedirler (25).

Bir kısım matriks metalloproteinazlar (MMP), vasküler hücre dışı matriks bileşenlerinin yıkımına neden olarak koroner plağın fibröz kılıfını zayıflatıp, plak rüptürünü tetiklerler. Bazı MMP ler ise vasküler düz kas hücrelerinin, damar media tabakasından intima tabakasına göçü ve çoğalmasından sorumludurlar ve bu şekilde plak kararlılığını arttırabilecekleri düşünülmektedir; yani etkilerinin çift yönlü olabileceği varsayılmaktadır (4). MMP’ lerin herhangi bir plakta kararlılığı arttırması veya kararsız plak oluşumunu tetiklemesi; o plakta hangi MMP’ lerin baskın olduğu, sözkonusu plağın hangi evrede olduğu ve MMP lerin aktivite düzeyi ile ilişkilidir.

MMP-2, MMP-9 ve MMP-14, vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve çoğalmasına, dolayısıyla fibröz kılıf kalınlığının artmasına neden olmaktadır (26). MMP ler, media tabakasındaki vasküler düz kas hücrelerinin etrafındaki bazal membranın yıkımına neden olurlar ve bu hücreyi interstisyel matriksle temas eder hale getirirler. Yapısında tropokollajen, fibronektin, vitronektin, osteopontin gibi çeşitli glikoproteinler, polimerize tip I ve tip III kollajen, dermatan sulfat proteoglikanlar ihtiva eden interstisyel matriks ile etkileşen düz kas hücresi; sessiz, kontraktıl halinden sıyrılarak göç ve proliferasyon kapasitesi olan bir hale dönüşür ve media tabakasına göç eder (1).

Matriks metalloproteinazların kaynağı; makrofajlar, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleridir. MMP' lerin aşırı aktivite göstermesi, kontrollü bir yeniden şekillenme yerine aşırı yıkıma neden olmaktadır. Hücre dışı matriksin yıkımı, kollajen miktarının azalması ve fibröz kılıf kalınlığında azalmaya ve plak yırtılmasına yatkınlığa neden olmaktadır.

İnflamasyon derecesinin yüksek olduğu plaklarda global olarak MMP aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (27). Bazı yayınlarda; MMP-1, MMP-3, MMP-8 ve MMP-9 miktarlarının ateromatöz plaklarda fibröz plaklara göre daha yüksek bulunduğu rapor edilmiş (19,28) ve aterosklerotik plaklarda MMP-1, MMP-2, MMP-9 ve MMP-13'nin yeni gelişen ve aktif alanlar olarak kabul edilen omuz bölgelerinde, plağın diğer bölgelerine göre daha fazla olduğu da bildirilmiştir (29). Bu yayında ayrıca dokuda omuz bölgesinde fazla miktarda olarak tesbit edilen metalloproteinazların in situ zimografik yöntemlerle, enzimatik açıdan da aktif fazda oldukları gösterilmiştir.

Metalloproteinazlar hassas plak oluşumu için önem taşıyan angiogenezi de tetiklemektedirler (30).

İnflamatuvar sitokinler olan interlökinler, TNF- α , PDGF ve FGF gibi büyüme faktörleri ve CD40L; MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 miktarlarını arttırmaktadır (1, 31). Bununla birlikte MMP aşırı ekspresyonunu önleyen NO, heparin, heparan sülfat proteoglikanlar, TGF – β , IFN - γ , IL- 4 ve IL-10 gibi bazı fizyolojik düzenleyiciler de mevcuttur (32, 33).

Deneysel olarak Apolipoprotein E “knock-out” hiperlipidemik farelerle yapılan iki çalışmada, TIMP genlerinde delesyon ve MMP genlerinde aşırı ekspresyon yaratılarak yapılan deneylerde, MMP aktivite artışının plak kararlılığını bozucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (34,35).

Farklı metalloproteinazlarla yapılan pek çok farklı hayvan deneyinde kararlılık veya kararsızlığa neden olma etkisiyle ilgili değişik sonuçlar olmakla birlikte, MMP-12’ nin plakta kararsızlığa neden olma etkisi çok belirgin olarak ön plana çıkmıştır (36).

Akut koroner sendrom kliniğinde başvuran 43 hasta, kararlı angina pectoris nedeniyle başvuran 13 hasta ve 19 kontrol grubu sağlıklı birey alınarak yapılan bir çalışmada, hastalar, koroner anjiyografik bulgulara göre iki gruba ayrılmıştır. Konsantrik veya yumuşak kenarlı eksantrik plağı olanlar “basit lezyonlu”; eksantrik, ülser, düzensiz sınırlı lezyonları veya tama yakın/tam tıkanıklık olanlar ise “kompleks lezyonlu” olmak üzere iki grupta incelenmiştir. MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ölçülmüş ve MMP-9/TIMP-1 oranının akut koroner sendromla başvuran hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Akut koroner sendrom ve kompleks lezyonların öngörülmesinde bu belirteçlerin bağımsız değişken olabileceği öne sürülmüştür (37).

Miyokard enfarktüsü sonrasında matriks metalloproteinaz salınımı, koroner plaktan olabileceği gibi, yeniden şekillenmeyi yönlendirmek üzere, iskemik kalmış

miyokard interstisyumundan da olabilir (38). Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda MMP-9 salınımının kaynağının sorumlu lezyonun olduğu koroner arter olduğunu gösterebilmek için düzenlenmiş bir çalışmada, 23 akut miyokard enfarktüsü ve 10 kararlı angina pectoris hastası dahil edilmiştir. Bu hastalardan kateter laboratuvarında, perkütan koroner işlem sırasında, öncesinde ve sonrasında sorumlu koroner arter ve eş zamanlı periferik bir arterden kan örneği alınmıştır. Akut MI hastalarında, işlem öncesi sorumlu koroner arterden alınan kandaki MMP-9 düzeyi, periferik arterdeki düzeye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş; işlem sonrası koroner arterden alınan kandaki MMP-9 düzeyi ise ilkinden de yüksek olarak tesbit edilmiştir. Bu ikinci yükselme işlem sırasında plağın mekanik olarak daha da taciz edilmesine bağlanmıştır (39).

Akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ile başvuran 263 hasta ve 262 sağlıklı bireyde; IL-6, serum CD40L, MMP-9 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranının ölçüldüğü ve hastaların 24 ay takip edildiği bir çalışmada, ST yükselmeli MI hastalarında bahsedilen tüm belirteçlerin kontrol grubundan yüksek olduğu ancak 24 aylık takip sonucunda anlamlı ve bağımsız olarak mortaliteyi öngörme gücü açısından sadece inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 anlamlı bulunmuştur (40).

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ile MMP-1 düzeylerinin ilişkilendirildiği bir çalışmada ise, iki veya üç damarda %50 den fazla daralma olduğu koroner anjiyografik olarak tesbit edilmiş 217 hastada, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek MMP-1 düzeyleri saptanmış olup; bu belirteç kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ileri ateroskleroza öngörmüştür (41).

Özetle, matriks metalloproteinazlar, aterosklerozun başlangıç evresindeki intimal kalınlaşma ve intimaya düz kas hücresi göçünden, ileri aşamalarındaki plak yırtılmasına kadar çeşitli şekillerde rol oynamaktadır. Oksidatif stres, immün

mekanizmalar, inflamasyon ve endotel hasarı gibi pek çok değişik uyaran metalloproteinaz yapım ve salınımını arttırabilmektedir. Herhangi bir aterosklerotik plaktaki hücre dışı matriks yıkımında pek çok metalloproteinaz, aktivitelerine göre farklı ölçülerde ve farklı şekillerde işlev görmektedir. Kararlı ve kararsız koroner sendromlarda bu proteazların düzeyini inceleyen ve koroner arter hastalığının ciddiyetiyle ilişkisini araştıran yayınlar mevcut olmakla birlikte sonuçları tam olarak uyumlu değildir. Ayrıca ilerleyen bölümlerde bahsedilecek olan koroner anjiyografik bazı parametreler ve skrolama sistemleri ile bu belirteçleri direk olarak ilişkilendirebilmeyi hedefleyen yayın bulunmamaktadır.

Aterosklerozda matriks metalloproteinazların bir tedavi hedefi olarak kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili çoğunlukla hayvan çalışması olacak şekilde yayınlar mevcuttur; ancak seçiciliği olmayan geniş spektrumlu MMP inhibitörlerinin plak ilerlemesi ve hassasiyeti üzerine net etkisi gösterilememiştir. Bu ajanların yan etkileri nedeniyle tahammül edilebilirlikleri sınırlıdır (42).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF):

Akut ve kronik iskemik olaylardan sonra yeniden şekillenme ve doku tamirinde rol oynayan çeşitli büyüme formları mevcuttur (43).

- Vaskülogenez : Endotel progenitör hücrelerden kan damarlarının oluşması
- Angiogenez : Varolan damarlardan yeni kapiller dallar oluşması
- Arteriogenez : Varolan bir damarın kan akımının arttırılması amacıyla lümen çapının genişlemesi şeklinde yeniden şekillenme
- Kollateral oluşumu : Arterial ağlar arasında daha önceden var olan anastamozların genişlemesi

Angiogenezin en önemli regülatörü VEGF' dir. İnsan VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen oluşur (44). VEGF-A bu ailenin en iyi bilinen ve en çok çalışılan üyesidir. Bazı tipleri heparin bağlayan domain (HBD) içeriğine göre hücre dışı alanda serbest olarak dağılırken, diğerleri heparin sülfat proteoglikanlarına bağlanarak dokuda lokalize olurlar.

VEGF-A angiogenezin esas düzenleyicisi olup; endotel hücrelerinin çoğalması, filizlenmesi, göç etmesi ve tüp oluşumunu tetikler. Damar geçirgenliğinin artmasına ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) indüksiyonu yoluyla vazodilatasyona neden olur (45).

VEGF-A esas olarak endotel hücrelerine bağlanmaktadır; ancak bunun dışında, hematopoetik kök hücrelere bağlanarak kemik iliğinden göç etmelerine, monositlere bağlanarak monosit kemoatraksiyonunun indüklenmesine, osteoblastlara bağlanarak osteoblast bağımlı kemik yapımının artmasına ve nöronlara bağlanarak nöron korunmasına neden olmaktadır.

VEGF – A oluşumu, hipoksik durumlarda Hipoksinin İndüklediği Faktör (HIF) bağımlı olarak VEGF – A geninde ekspresyon artışı veya HIF den bağımsız olarak PGC1 α (peroksizom proliferatör aktive reseptör γ koaktivatör 1 α) tarafından arttırılabilir. Ayrıca PDGF (platelet bağımlı büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF (transforme eden büyüme faktörü) tarafından da tetiklenmektedir.

Koroner arter hastalığı ile VEGF ilişkisi iki yönden irdelenebilir. Koroner arter hastalığında VEGF' nin iyi bilinen ve daha çok çalışılmış olan etkisi, faydalı olarak kabul edilebilecek, kollateral damar oluşumunu tetiklemesidir.

İyi gelişmiş kollateral damarları olan hastalarda dolaşımda ki VEGF – A düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (46). VEGF – A salınımı için tıkanmanın

süresi de önemlidir. VEGF salınımının tıkanma sonrasında en yüksek olduğu dönem 2 ile 12. hafta arası olarak bildirilmiştir (47).

VEGF nin koroner arter hastalığında daha az incelenmiş olan yönü ise, plakta inflamatuvar neoangiogenezi arttırarak aterosklerotik plak büyümesine ve stabilitesinin azalmasına neden olmasıdır (45).

Normalde, 100 μm ' den daha kalın olan arterlerin duvarında damar duvarına besin maddelerinin transferini sağlayan, “vasa vasorum” olarak adlandırılan mikrovasküler ağlar mevcuttur (48).

Patolojik neovaskülarizasyon ise, damar intima kalınlığı 500 μm ' ye ulaştığında ve intima hacimce büyümesi nedeniyle damar lümeninden veya varolan vasa vasorumlardan yeterince beslenemeyerek hipoksik kaldığında başlar. Damarların kronik inflamatuvar hücrelerce infiltre edildiği alanlarda daha fazla görülür. Aterosklerotik lezyonların histolojik incelemelerinde de, plak neovaskülarizasyonunun derecesinin, ateroskleroz yaygınlığı ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49,50).

Oluşan bu yeni damarların aterom plağı içerisine besin maddeleri ve inflamatuvar/immün hücrelerin girişine yardımcı olmak suretiyle lezyon büyümesini arttırdığı; ve bu damarların yüzeyini kaplayan hücrelerin çeşitli inflamatuvar sitokinler salgılayarak lezyon ilerlemesini tetiklediği düşünülmektedir (51).

Neovaskülarizasyon ve inflamasyon plak yırtılması ve semptomatik ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Semptomatik olan hastalarda, histolojik olarak intimal damar sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (52).

38 koroner artere ait segmentlerin frozen incelemesinde; spesimenler yaygın intimal kalınlaşma izlenen “normal” grup, hiperselülarite görülen “erken ateroskleroz” grubu, ve “ileri ateroskleroz” grubu olarak ayrılmış ve

immünohistokimyasal yöntemlerle; VEGF, VEGFR1 reseptörü ve VEGFR2 reseptörü ekspresyonu açısından incelenmiştir. Hiperselüler ve ateromatöz olarak sınıflanan kesitlerde; endotel hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde bölgesel VEGF ekspresyonu izlenirken, ileri aterosklerotik olan neovaskülarize kesitlerde yoğun olarak VEGF ekspresyonu olduğu saptanmıştır (53).

Ateroskleroza olan hastalarda (54) ve sigara gibi ateroskleroz risk faktörlerinin varlığında kanda VEGF –A düzeylerinin yükseldiğine dair yayınlar mevcuttur (55).

Özetle, VEGF koroner arter hastalığında aterosklerotik plakta neovaskülarizasyonu arttırarak lezyon ilerlemesine neden olmak ve diğer taraftan da kollateral damar oluşumunu tetiklemesi bakımından çift yönlü etkiye neden olabilecek bir moleküldür. Kollateral oluşumu açısından iyi çalışılmış olmakla birlikte ilerleyen bölümlerde bahsedilecek olan bazı koroner anjiyografik bulgularla ilişkilendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Koroner anjiyografik inceleme:

TIMI skoru:

Epikardiyal kan akımının koroner anjiyografik olarak değerlendirilmesinde TIMI akım dereceleri kullanılır. Bu derecelendirme TIMI çalışma grubu tarafından, akut infarktüs ile başvuran hastalarda koroner kan akımının koroner anjiyografide vizüel olarak ilgili arterdeki kontrast boyanmasının değerlendirilmesi esasına dayanarak oluşturulmuştur. TIMI skoru koroner reperfüzyon tedavilerinin geliştirilmesinden sonra perfüzyonun semikuantitatif olarak değerlendirilmesinde çok uzun bir süredir standart yaklaşım olmuştur (56)

Bu sınıflamaya göre:

- TIMI 0: Darlığın ötesine kontrast geçişi yok.
- TIMI 1: Kontrastın bir kısmı daralmış koroner segmentten geçer ancak distal segmenti tamamen boyayamaz.
- TIMI 2: Kontrast, distal segmenti boyar ancak akım ve/veya temizlenme daha proksimal segmentlere göre veya diğer damarın karşılaştırılabilir segmentine göre daha yavaştır.
- TIMI 3: Kontrast, darlık olan kısımdan aynı damarın etkilenmemiş kesimlerindeki veya aynı hastanın başka bir damarındaki kadar hızlı olarak geçer ve distali boyar, aynı hızda temizlenir.

TIMI Pencere sayısı (TIMI Frame Count):

TIMI pencere sayısı metodu, bir koroner arterdeki epikardiyal kan akımının TIMI skoruna göre daha kuantitatif, gözlemci farkından bağımsız, damarların uzunluk ve büyüklüklerinin de hesaba katıldığı bir yöntemle değerlendirilmesi esasına dayanır. Her ne kadar bu yöntem de TIMI skoru gibi epikardiyal kan akımını değerlendirmekte ise de, mikrovasküler dolaşımda ki rezistif bileşenlerden de etkilenmektedir (57).

Kontrast maddenin bir damar için önceden belirlenmiş distal bir işaret noktasına ulaşana kadar geçen süre pencere sayısıdır (7). LAD için bu nokta, en distaldeki bifurkasyon noktasıdır. RCA için , posterolateral arterin ilk dalının ayrıldığı nokta ve Cx için de koroner ostiumdan en uzak dalın distal bifurkasyon noktasıdır.

LAD diğer damarlara göre daha uzun olduğu ve kontrast normal şartlarda bu damarın en distal noktasına göre daha çok yol kattığı için elde edilen rakamın 1.7 sayısına bölünmesiyle, düzeltilmiş TIMI pencere sayısı elde edilir (corrected TIMI frame count)

Miyokardiyal Yıkanma Skoru (Myocardial Blush Grade):

Akut miyokard enfarktüsü sonrası enfarkt ile ilişkili arterde epikardiyal akımın sağlanmış olması, miyokardiyal perfüzyonun sağlanmış olduğu anlamına gelmemektedir. Mikrovasküler hasar ve reperfüzyon hasarı miyokardiyal perfüzyonun tam olarak düzelmemesinde etken olmaktadır (58,59).

Bu nedenle, mikrovasküler dolaşımı da göz önünde bulundurmak suretiyle, miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilebilmesi amacıyla, koroner anjiyografik olarak kontrast maddenin miyokard üzerinde bıraktığı “buzlu cam” benzeri görüntü, miyokardiyal yıkanma olarak tanımlanmış ve bu yıkanma derecelendirilmiştir (8).

- MBG 0 : Opak madde mikrodolaşıma girmez
- MBG 1: Opak madde mikrodolaşıma yavaş giriyor ancak çıkmıyor (miyokardda görünüyor ancak bir sonraki enjeksiyona kadar kaybolmuyor) (yaklaşık 30 saniye)
- MBG 2 : Opak maddenin mikrodolaşıma girişi ve çıkışı gecikmiş (miyokardda kontrast oluşumu yıkanma fazının sonrasında da devam ediyor – opak 3 siklus sonrasında da devam ediyor)
- MBG 3: Opak maddenin mikrodolaşıma girişi ve çıkışı normal bölge ile aynı (mikrodolaşımdaki kontrast oluşumu yıkanma fazının sonunda kayboluyor ya da çok azalıyor)

MBG, esas olarak akut ST elevasyonlu hastalarda tanımlanmış olsa da, elektif perkütan girişimler sonrasında miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede de kullanıldığı yayınlar mevcuttur (60).

Rentrop kollateral skoru:

Kronik tıkanıklıklarda kollateral damar dolumu 4 evrede sınıflandırılmıştır (61).

- Evre 0: Hiç dolum yok
- Evre 1: Küçük yan dallar doluyor
- Evre 2: Tıkalı arterin kısmi epikardiyal dolumu
- Evre 3: Tıkalı arterin tam epikardiyal dolumu

Koroner arter hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesi:**Gensini skoru:**

Koroner arterdeki daralmanın derecesine göre koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemek için geliştirilmiştir (62). Koroner anjiyografide lezyon ister eksantrik, ister konsantrik olsun lümendeki yüzde daralmaya göre puan verilir. Daha sonra her bir segmente ait puan, çeşitli koroner segmentlerin göreceli olarak önemini gösteren ağırlık faktörüyle çarpılır.

Toplam puan: Toplam (Herbir segmentin puanı $\times$ ağırlık faktörü)

Tıkanıklık yüzdesi	Puan
Yok	0
% 1-25	1
% 26-50	2
%51-75	4
%76-90	8
%91-99	16
%100	32

Arter segmenti	Ağırlık faktörü
SAĞ KORONER	
Proksimal	1
Mid	1
Distal	1
SOL KORONER	
Ana	5
Sol ön inen proksimal	2.5
Sol ön inen mid	1.5
Birinci diyagonal	1
İkinci diyagonal	0.5
Apikal	1
Sirkumfleks proksimal	2.5
Sirkumfleks distal	1
Obtuse marginal	1
Posterolateral	0.5
SAĞ VEYA SOL KORONER	
Posterior desendan	1

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak - Mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine kararlı veya kararsız koroner sendromlar nedeniyle başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılması kararı verilmiş olan 140 hastanın alınması planlanmıştır. Konuyla ilgili Etik Kurul'a başvurulmuştur.

Koroner anjiyografik görüntülerinin yeterli olmaması veya onam alınamaması gibi çeşitli nedenlerle 6 hasta çalışma dışı bırakılmış ve 134 hastayla tamamlanmıştır.

Tamamen sağlıklı bireylere koroner anjiyografi yapılması etik açıdan uygun olmayacağı için; çalışmanın kontrol grubu, koroner anjiyografi endikasyonu konulup, anjiyografisi yapılan ancak normal koroner arterler saptanan hastalardan oluşturulmuştur.

Hastalar başvuru kliniklerine göre dört grupta incelenmişlerdir:

- Klinik 1: Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) (n:25 hasta)
- Klinik 2: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) (n:16 hasta)
- Klinik 3: Kararsız angina pectoris (USAP) (n:29 hasta)
- Klinik 4: Kararlı angina pectoris (SAP) (n:34 hasta)
- Kontrol grubu: Normal koroner arterler saptananlar (n:30 hasta)

Dahil Edilme Kriterleri:

- Hastaneye STEMI, NSTEMI, USAP, SAP kliniklerinden biriyle başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılması kararı verilmiş olan hastalar
- Akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI, USAP) klinikleri ile hastaneye yatıp koroner anjiyografi kararı verilen hastalar için, yatıştan itibaren ilk 48 saat içinde koroner anjiyografi için kateter laboratuvarına alınmış olma

Dışlama kriterleri:

- Daha önce perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass cerrahisi yöntemlerinden biriyle koroner revaskülarizasyon yapılmış olması
- Bahsedilen akut koroner sendrom klinikleriyle hastaneye yatıp koroner anjiyografi kararı verilen ancak işlemin yatıştan 48 saatten fazla zaman geçtikten sonra yapıldığı hastalar
- Ciddi kalp kapak hastalığı olması
- Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olması (Bilinen kronik böbrek yetmezliği ve/veya serum kreatinin $>1,6$ mg/dL)
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu (Bilinen siroz öyküsü veya serum AST, ALT, GGT düzeylerinin sınırın 3 katından fazla yüksek olması)
- Ciddi tiroid fonksiyon bozukluğu (TSH, serbest T3 ve T4 düzeylerinde anlamlı bozulma olması)
- Malignite öyküsü (Tedavi edilmiş olduğu kabul edilen ve/veya en az 6 aydır kemoterapi almayan hastalar dışındakiler)

Çalışmaya dahil edilen her hastanın; yaş, boy, kilo, bel çevresi, koroner arter hastalığı risk faktörleri, (hipertansiyon, diyabet, sigara, aile öyküsü, hiperlipidemi) geçmiş tıbbi öyküsü ve kullanılan ilaçları sorgulandı.

Başvuru sırasında her hastadan rutin olarak alınan tam kan, biyokimya, lipid parametreleri kaydedildi. Akut STEMI ile başvurup, primer perkütan koroner girişime alınan hastalardan kateter laboratuvarına alındıkları sırada kanlar temin edildi.

Tüm hastaların kabul sırasında elektrokardiografileri (EKG) çekildi. EKG’de iskemi bulgusu olup olmadığı kaydedildi.

Primer perkütan koroner girişim yapılanlar, işlem sonrası koroner yoğun bakıma kabulünden itibaren; diğer gruplardaki hastalar ise, ilk başvuru sonrasındaki 24 saat içinde ekokardiografik incelemeye tabi tutuldular.

Akut koroner sendromlar ile başvuran hastalardan, başvuru sonrasında 72. saatte, Kreatin kinaz (CK), Kreatin kinaz miyokardiyal band (CKMB), ve troponin T düzeyleri için kan alındı.

Tüm hastalardan kateter laboratuvarına alındıkları sırada koroner anjiyografi işlemine başlamadan önce, femoral artere yerleştirilen kılıftan MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF, IL-6 için 10 cc kan alınarak santrifüj edildi ve -70 derecede saklandı. Bu kanlar ELISA BenderMed kitler ile çalışıldı.

Koroner anjiyografik inceleme TOSHIBA Infinix CSI cihaz ile yapıldı. Tüm koroner anjiyografik incelemelerde 6F kateterler kullanıldı.

Tüm hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin tesbit edilmesi için, damar skoru (%70 üzeri darlık olan damarların sayısı), LAD tutulumu olup olmaması ve Gensini skoru hesaplandı.

Damar açıklığının ve epikardiyal kan akımının değerlendirilmesi için TIMI skoru ve TIMI pencere sayısı hesaplandı. TIMI pencere sayısı ölçümünde; sol ön inen arter (LAD) için ön-arka veya sol kafa poz, sirkumfleks (Cx) için sağ karın poz, sağ koroner arter (RCA) için sağ pozlar kullanıldı. LAD için TIMI pencere sayısı yanında düzeltilmiş pencere sayısı da hesaplandı. Perkütan koroner girişim yapılan hastaların hepsinde işlem öncesi ve sonrası değerler ayrı ayrı kaydedildi.

Miyokardiyal doku perfüzyonunun değerlendirilmesi için Miyokardiyal yikanma skoru (MBG) verilirken, her bir damar için, o damarın en iyi görüldüğü

poz kullanıldı. Perkütan koroner girişim yapılan hastaların tümünde, işlem öncesi ve sonrası MBG skorları kaydedildi.

Kollateral damar oluşumunu değerlendirmek için Rentrop kollateral skoru hesaplandı.

İstatistik İnceleme:

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı, Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla post hoc Tukey testi kullanıldı. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile; ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher 'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı, Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

Vaka ve kontrol gruplarını ayırmada klinik belirteçlerin istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliklerinin olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı. Eğri altında

kalan alanın anlamlı bulunması halinde her bir değişkene ait en iyi kesim noktası belirlenerek bu noktaya ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı.

Anjiografik göstergelere ait ölçümleri tahmin etmede klinik etkenlere göre düzeltme yapılırken Çoklu Deęiřkenli Lojistik Regresyon analizi ve Çoklu Deęiřkenli Doğrusal Regresyon analizi uygulandı. Normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenler için doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı.

$P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

134 hastaya ait demografik özellikler Tablo 1 de verilmiştir.

	Kontrol N:30	STEMI N:25	NSTEMI N:16	USAP N:29	SAP N:34	p
Yaş	54,4±12,5	58,4±9,8	68,1±12,1	59,7±10,8	63,7±9,4	<0,001*
cinsiyet (K/E)	17/13(%56)	5/20(%20)	9/7(%56)	9/20(%31)	14/20(%41)	0,017**
Kilo	77,9±12,5	79,5±10,5	75,3±12,7	79,2±10,7	85,1±13,6	0,058
Boy	163,3±9,2	167,4±8,1	162,2±7,5	166,5±8,6	165,6±9,8	0,262
VKI	29,4±5,2	28,4±3,4	28,7±5,2	28,6±4,1	31,2±5,7	0,146
Met S varlığı	12 (%40,0)	13 (%52,0)	11 (%68,8)	13 (%44,8)	26 (%76,5)	0,021***
HT	16 (%53,3)	10 (%40,0)	11 (%68,8)	13 (%44,8)	25 (%73,5)	0,051
DM	6 (%20,0)	8 (%32,0)	6 (%37,5)	6 (%20,7)	17 (%50,0)	0,062
AKŞ (mg/dL)	92(78-300)	126(80-270)	130(80-300)	96(58-161)	115(63-280)	<0,001†
AÖ	10 (%33,3)	11 (%44,0)	6 (%37,5)	9 (%31,0)	7 (%20,6)	0,414
HPL	14 (%46,7)	11 (%44,4)	8 (%50,0)	13 (%44,8)	21 (%61,8)	0,612
Sigara	10 (%33,3)	16 (%64,0)	7 (%43,8)	16 (%55,2)	14 (%41,2)	0,167
EF (%)	67 (30-74)	42,5 (35-57)	47,5 (28-68)	66 (20-70)	66 (45-71)	<0,001††
Hb (g/dL)	14,1±1,1	14,2±1,6	13,5±1,9	14,2±1,8	14,2±1,2	0,487
EKG'de iskemi	7 (%23)	25 (%100)	8 (%50)	13 (%44,8)	6 (%17,6)	<0,001‡

Tablo 1: Klinik gruplara göre demografik özellikler. VKI: vücut kitle indeksi, Met S: metabolik sendrom, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, AÖ: aile öyküsü, EF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, AKŞ: açlık kan şekeri. p değerleri için; *: kontrol-NSTEMI, **: STEMI-NSTEMI, ***:kontrol-SAP, †:kontrol-STEMI/NSTEMI, ††:kontrol-STEMI/NSTEMI, ‡:kontrol-STEMI/NSTEMI

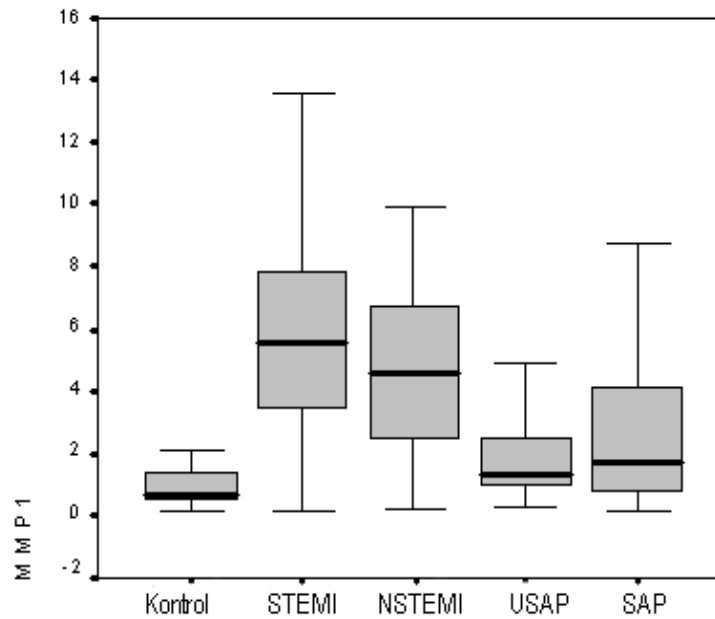
Gruplar arasında; boy, kilo, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara içicisi olma ve bazal Hb düzeyi yönünden anlamlı fark bulunmamaktadır. Akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalarda erkek cinsiyet hakimliği izlenirken, stabil angina grubunda kadın hastaların çoğunluğu söz konusudur. En yüksek diyabet oranı, stabil angina pectoris grubunda görülmüş ve

bunu NSTEMI ile başvuran hastalar takip etmiştir. Bununla birlikte, NSTEMI grubundaki ortalama açlık kan şekeri 130,5 mg/dl iken, stabil angina pectoris grubunda bu değer 115,5 mg/dl olarak saptanmıştır. EKG de iskemik değişiklik saptanan hastaların oranı beklendiği üzere STEMI grubunda %100 iken, stabil angina pectoris grubunda bu oran kontrol grubu ile benzerdir. STEMI veya NSTEMI ile kabul edilmiş olan hastaların ejeksiyon fraksiyonları diğer gruplara göre daha düşüktür.

Tablo 2 de, dört klinik grup ve kontrol grubundaki ortalama belirteç düzeyleri görülmektedir.

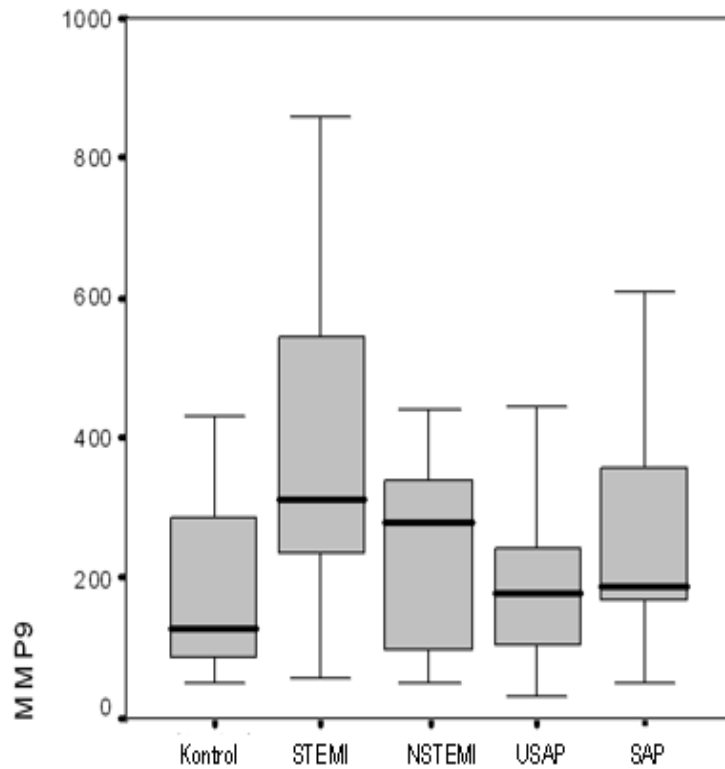
Klinik gruplar arasında, MMP-1 ortanca değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm grupların MMP-1 düzeylerinin daha yüksek bulunmuş olması yanı sıra; USAP ve SAP grubundaki hastaların MMP-1 düzeyleri, STEMI ve NSTEMI grubundaki hastalarla kıyaslandığında daha düşüktür ($p<0,05$) (Figür 1).

Figür 1: Klinik gruplara göre MMP-1 düzeyleri.



Benzer şekilde, MMP-9 düzeyleri STEMI grubundaki hastalarda daha yüksek olarak saptanmış olup, bu yükseklik kontrol grubu ve USAP grubuyla yapılan kıyaslamada istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p<0,05$). (Figür 2)

Figür 2: Klinik gruplara göre MMP-9 düzeyleri.



Klinik gruplar arasında IL-6 düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, SAP grubu haricindeki tüm gruplarda IL-6 düzeyleri daha yüksek saptanmış; ayrıca kendi içlerinde yapılan kıyaslamada da STEMI ve NSTEMI grubunda SAP grubuna kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşan IL-6 yüksekliği söz konusu olmuştur ($p<0,05$).

VEGF düzeyleri, STEMI ve NSTEMI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşacak şekilde daha yüksektir ($p<0,05$). USAP ve SAP

grubunda da kontrol grubuna göre yüksek değerler izlenmekle birlikte bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

TIMP-1 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, MI geçirmiş gruplarda ortalama değerler daha düşük olma eğilimindedir.

Tablo 2: Klinik gruplara göre belirteç düzeyleri

BELİRTEÇ	KLİNİK	N	Ortalama	minimum	maksimum
MMP-1 (ng/ml)	Kontrol	30	0,989	0,10	4,08
	STEMI	25	5,8232	0,08	13,60
	NSTEMI	16	4,6969	0,21	9,89
	USAP	29	2,3224	0,28	11,87
	SAP	34	2,8668	0,11	14,73
	Total	134	3,0987	0,08	14,73
MMP-9 (ng/ml)	Kontrol	30	175,16	52,0	431,0
	STEMI	25	454,36	58,0	1500,0
	NSTEMI	16	284,43	52,0	1008,0
	USAP	29	209,93	31,0	537,0
	SAP	34	291,67	52,0	1261,0
	total	134	277,38	31,0	1500,0
IL-6 (pg/ml)	Kontrol	30	1,81	1,55	2,88
	STEMI	25	2,74	1,55	6,06
	NSTEMI	16	2,96	1,64	6,93
	USAP	29	2,19	1,55	6,86
	SAP	34	2,13	1,55	7,01
	Total	134	2,28	1,55	7,01

VEGF (ng/ml)	Kontrol	30	0,49	0,21	0,98
	STEMI	25	0,83	0,28	2,00
	NSTEMI	16	0,75	0,34	2,01
	USAP	29	0,59	0,32	1,64
	SAP	34	0,63	0,22	1,96
	Total	134	0,64	0,21	2,01
TIMP-1 (ng/ml)	Kontrol	30	527,79	177,20	953,00
	STEMI	25	466,68	65,20	768,50
	NSTEMI	16	478,88	44,0	720,70
	USAP	29	516,69	110,5	1212,80
	SAP	34	551,69	111,10	1280,00
	total	134	514,21	44,0	1280,00

Hipertansif olup olmama, aile öyküsü ve hiperlipideminin bahsedilen belirteçlerde herhangi bir fark yaratmadığı görülmüştür.

Diyabetik olan hastaların MMP-1 düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,020) (Tablo 3).

Tablo 3: Diyabetik olmanın MMP-1 üzerine etkisi

	DM	N	ortalama	minimum	maksimum
MMP-1 (ng/ml)	yok	91	2,79	0,08	12,17
	var	43	3,75	0,11	14,73
	total	134	3,09	0,08	14,73

Sigara içiminin belirteçler üzerine etkisi olup olmadığı incelendiğinde, yalnızca MMP-9 düzeylerinin sigara içicilerinde istatistiksel olarak anlamlılığa erişecek şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Sigara içiminin MMP-9 düzeylerine etkisi

	sigara	N	ortalama	Minimum	maksimum
MMP-9 (ng/ml)	yok	71	245,66	31,00	1500,00
	var	63	313,14	51,00	1500,00
	total	134	277,38	31,00	1500,00

Farklı klinik gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$). Metabolik sendrom sıklığının en fazla olduğu grup stabil angina pectorisli hastalar olup bu grupta hastaların % 76,5 inde saptanmıştır. Ancak metabolik sendrom varlığının MMP-1, MMP-9, IL-6, VEGF ve TIMP-1 düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Klinikten bağımsız olarak, koroner arter hastası olma açısından MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF için kesim değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Belirteçlerin koroner arter hastalığı olma yönünden kesim değerleri

	Kesim değeri	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
MMP-1 (ng/ml)	>2,03	57	93
MMP-9 (ng/ml)	>158	72	63
IL-6 (pg/ml)	>1,97	46	86
VEGF(ng/ml)	>0,61	48	86

Myokard enfarktüsü geçiren hastalarda (STEMI, NSTEMI) 72. saatte ölçülen CK, CK MB ve cTnT düzeyleriyle MMP-1, MMP-9, VEGF, IL-6 ve TIMP-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Klinik gruplar arasında hsCRP ortanca değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır. STEMI ve NSTEMI grubundaki hs CRP düzeyleri, USAP ve SAP grubuna göre daha fazladır ($p<0,05$). Benzer şekilde STEMI ve NSTEMI grubundaki hastalarda pro BNP düzeyleri USAP ve SAP grubuna göre daha fazladır. ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Klinik gruplara göre hsCRP ve pro BNP düzeyleri

	klinik	N	Ortalama
Hs-CRP (mg/L)	Kontrol	29	0,47
	STEMI	23	2,81
	NSTEMI	15	1,28
	USAP	28	0,52
	SAP	33	0,67
	total	128	1,05
Pro-BNP (pg/ml)	Kontrol	29	362,48
	STEMI	23	910,13
	NSTEMI	16	1985,00
	USAP	28	437,19
	SAP	33	258,66
	total	129	651,02

Hs-CRP ile MMP-1, MMP-9, VEGF, IL-6 ve TIMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Pro BNP düzeyleri ile MMP-1 düzeyleri arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon saptanmış olup (korelasyon katsayısı 0,37; $p<0,001$); bu ilişki, klinik grup, EF, yaş ve HT öyküsüne göre düzeltiltiğinde de devam etmektedir. (B: 0,11 %95 CI:0,17-0,203).

Koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan Gensini skoru ile MMP-1, MMP-9, IL-6, VEGF ve TIMP-1 düzeyleri arasında olası ilişki araştırıldığında MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF düzeyleriyle Gensini skoru arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan aynı yönlü korelasyon tespit edilmiştir. TIMP-1 düzeyleriyle ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Gensini skoru ile belirteç düzeylerinin korelasyonu

	Gensini skoru	
	Korelasyon katsayısı	P
MMP-1	0,717	<0,001
MMP-9	0,371	<0,001
IL-6	0,578	<0,001
VEGF	0,399	<0,001
TIMP-1	-0,28	0,753

LAD de %70 in üzerinde ciddi darlık olması durumunun belirteçlerle korelasyonu incelendiğinde, LAD’ de ciddi darlık bulunan hastaların ortalama

MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF düzeylerinin, ciddi LAD lezyonu bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Belirteçlerle ciddi LAD lezyonu arasında ilişki

	>%70 LAD lezyonu	
	Korelasyon katsayısı	P
MMP-1	0,671	<0,001
MMP-9	0,363	<0,001
IL-6	0,509	<0,001
VEGF	0,444	<0,001
TIMP-1	-0,011	0,902

Gensini skoru ve ciddi LAD lezyonunu öngörmede anlamlı bulunmuş olan belirteçler; potansiyel olarak yüksek Gensini skoru ve ciddi LAD lezyonu ile ilişkilendirilebilecek olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörleri ve hastanın başvurduğu klinik tabloya göre regresyon analizine tabi tutulduklarında; MMP-1, IL-6 ve VEGF için istatistiksel anlamlı ilişkinin yukarıda bahsedilen potansiyel karıştırıcılardan bağımsız olarak devam etmekte olduğu görülmüştür.

(Gensini skoru için B:0,124 %95 CI:0,75-0,174; B:0,217 %95 CI:0,089-0,346; B:0,499 %95 CI:0,168-0,831; ciddi LAD lezyonu için B:0,059 %95 CI: 0,031-0,086; B: 0,097 %95 CI: 0,025-0,169; B: 0,294 %95 CI: 0,109-0,480)

Koroner anjiyografi sonrasında perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass cerrahisi yöntemlerinden herhangi biriyle revaskülarize edilmesi uygun görülen hastaların belirteç düzeyleri, revaskülarizasyona ihtiyaç duyulmayanlarla

mukayese edildiğinde; MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF düzeyleri revaskülarize edilen grupta daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Revaskülarizasyon gereken ve gerekmeyen gruplarda ortalama belirteç düzeyleri

	Revaskülarize edilen	Revaskülarize edilmeyen	p
MMP-1 (ng/mL)	0,89 (0,10-8,80)	4,21 (0,08-14,73)	<0,001
MMP-9 (ng/mL)	175 (31-860)	276 (51-1500)	0,002
IL-6 (pg/mL)	1,8 (1,6-3,1)	2,2 (1,6- 7,0)	<0,001
VEGF (ng/mL)	0,5 (0,2-1,6)	0,7 (0,2-2,0)	0,002
TIMP-1 (ng/mL)	520,9 (44-1280)	529,2 (65,2-930,3)	0,498

Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi potansiyel olarak sonucu etkileyebilecek risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında, perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass cerrahisi yöntemleri ile revaskülarizasyon ihtiyacını öngörmekte MMP-1 ve IL-6'nın istatistiksel anlamlılığa ulaşan güçlerinin devam etmekte olduğu saptanmıştır (B: 1,608 %95 CI: 1,227-2,107; B: 4,64 %95 CI: 1,302-16,544).

Revaskülarizasyon ihtiyacını öngörmekte; MMP-1 için Odds oranı: 1,7 (%95 CI: 1,4 - 2,1; p<0,001) ve IL-6 için Odds oranı: 6,5 (%95CI: 2,5 - 16; p<0,001) olarak hesaplandı.

Rentrop sınıflamasına göre kollateral skoru ile MMP-1, MMP-9, IL-6, VEGF ve TIMP-1 arasında potansiyel ilişki araştırıldığında; MMP-1, VEGF ve MMP-9

düzeyleri ile kollateral skoru arasında MMP-9 için zayıf olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Kollateral skoru- belirteç düzeyleri ilişkisi

	Kollateral skoru	
	Korelasyon katsayısı	P
MMP-1	0,572	<0,001
MMP-9	0,387	<0,001
VEGF	0,601	<0,001

TIMI skortlama sistemine göre epikardiyal damarlardaki kan akımının bahsedilen belirteçlerle ilişkisi araştırıldığında; MMP-1, MMP-9, IL-6 düzeyleri daha yüksek olan hastaların TIMI skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. TIMI skoru ile bu belirteçler arasında zayıf olmakla birlikte ters yönlü bir korelasyon söz konusudur. (Tablo 11).

Tablo 11: TIMI skoru belirteç ilişkisi. N:hasta sayısı, p: istatistiksel değer

	MMP-1	MMP-9	IL-6	VEGF	TIMP-1
Korelasyon katsayısı	-0,492	-0,303	-0,401	-0,233	0,122
P	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,161
N	133	133	133	133	133

Başvuru anındaki klinik ve risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında, MMP-9 un TIMI skoru ile anlamlı ilişkisinin devam ettiği saptanmıştır (%95 CI: -0,001-000).

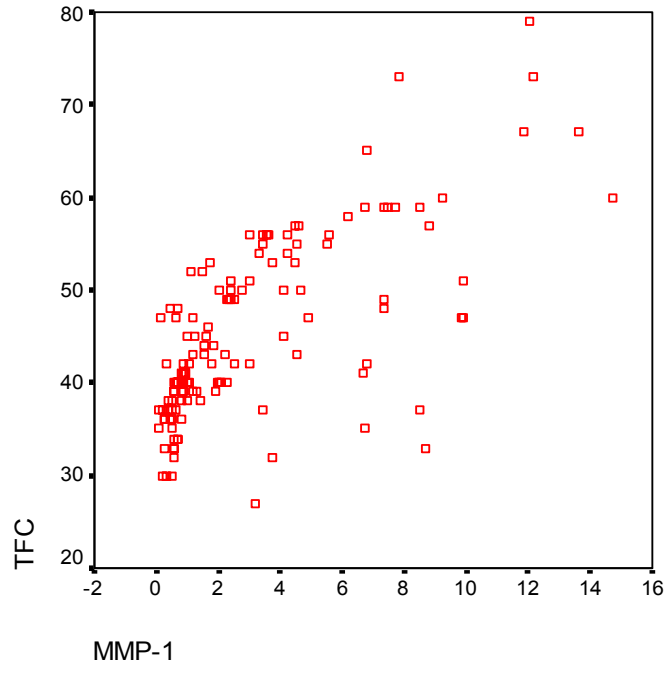
TIMI pencere sayısı (TIMI frame count-TFC) ve LAD için düzeltilmiş TIMI pencere sayısı (corrected TIMI frame count-cTFC) ile sözkonusu belirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde, MMP-1 düzeyleri yüksek olan hastaların TIMI pencere sayılarının daha yüksek olduğu görülmektedir. MMP-1, TIMI pencere sayısını öngörmeye oldukça kuvvetli bir belirteç olarak göze çarpmaktadır (Tablo 12) (Figür 3,4).

Tablo 12: TFC, cTFC-belirteç ilişkisi

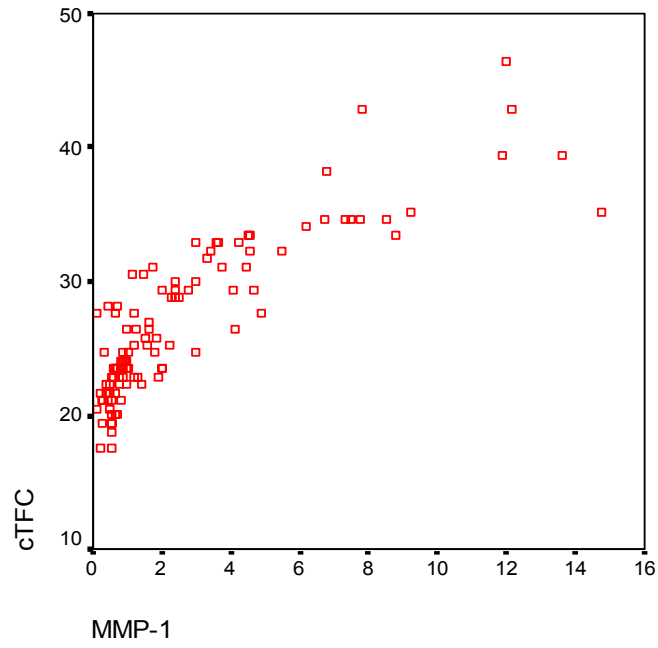
		MMP-1	MMP-9	IL-6	VEGF	TIMP-1
TFC	Korelasyon katsayısı	0,706	0,246	0,238	0,237	0,076
	P	<0,001	0,005	0,006	0,006	0,390
	N	131	131	131	131	131
cTFC	Korelasyon katsayısı	0,867	0,294	0,316	0,290	0,105
	P	<0,001	0,002	<0,001	0,002	0,278
	N	109	109	109	109	109

Başvuru kliniği ve risk faktörlerine göre regresyon analizi yapıldığında, TFC ve cTFC ile MMP-1 arasındaki ilişki sebat etmiştir (B:2,334 %95 CI: 1,784-2,885; B: 1,253 %95 CI:1,01-1,49)

Figür 3: MMP-1 – TFC saçılım grafiği



Figür 4: MMP-1 – cTFC saçılım grafiği

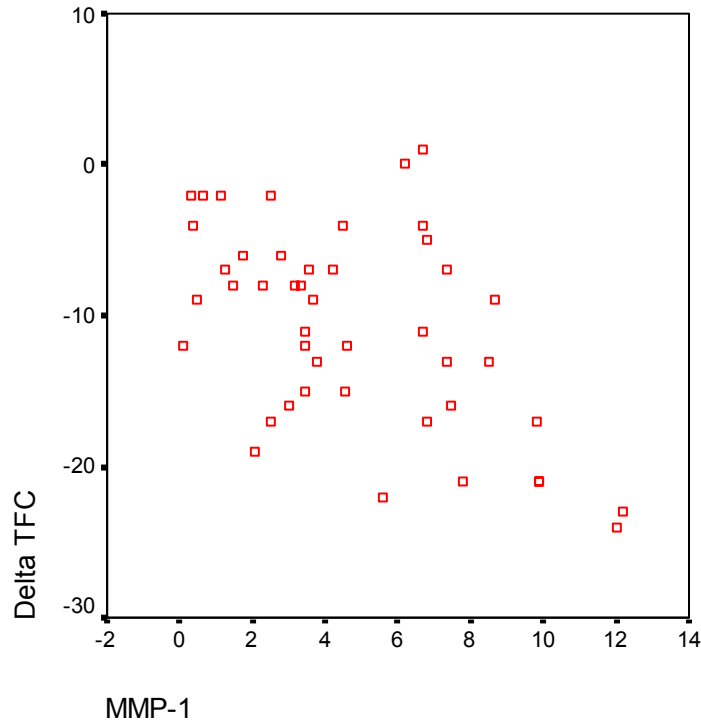


Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda, işlem öncesi ve sonrasındaki TIMI pencere sayısı ve LAD için düzeltilmiş TIMI pencere sayısındaki azalmanın büyüklüğü, MMP-1 ve MMP-9 düzeyleriyle korele bulunmuştur (Tablo 12, Figür 5).

Tablo 12: TFC, cTFC değişimi – belirteç ilişkisi. N:hasta sayısı, p:istatistiksel değer

		MMP-1	MMP-9	IL-6	VEGF	TIMP-1
Δ TFC	Korelasyon katsayısı	0,479	0,468	0,194	0,245	0,117
	P	<0,001	<0,001	0,202	0,105	0,445
	N	45	45	45	45	45
Δ cTFC	Korelasyon katsayısı	0,621	0,667	0,269	0,106	0,180
	P	<0,001	<0,001	0,193	0,615	0,390
	N	25	25	25	25	25

Figür 5: Δ TFC – MMP-1



Miyokardiyal perfüzyon skoru (myocardial blush grade-MBG) nun sözkonusu belirteçlerle ilişkisi incelendiğinde; MMP-1 için kuvvetli, MMP-9 ve IL-6 için daha zayıf olmak üzere, ters yönlü anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bir başka ifadeyle, miyokardiyal perfüzyonu düşük olan hastaların, MMP-1, IL-6 ve MMP-9 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: MBG – belirteç ilişkisi

		MMP-1	MMP-9	IL-6	VEGF	TIMP-1
MBG	Korelasyon katsayısı	-0,574	-0,367	-0,496	-0,273	0,168
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,053
	N	133	133	133	133	133

Başvuru kliniği ve risk faktörlerine göre regresyon analizi yapıldığında; MMP-1, MMP-9 ve IL-6 ile saptanmış olan korelasyon devam etmektedir (B: -0,68 %95 CI: -0,127 - -0,10; B: -0,001 %95 CI: -0,001- -0,000; B: -0,180 %95 CI: -0,329 - -0,031)

Perkütan koroner girişim yapılmış olan hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrasındaki miyokardiyal perfüzyon skorlarının değişimi ile bahsedilen belirteçler ilişkilendirildiğinde, MMP-1 ve MMP-9 düzeylerinin daha yüksek olduğu hastalarda MBG skoru değişim miktarının daha fazla olma eğiliminde olduğu görülmekle birlikte güçlü bir ilişki gösterilememiştir.

TARTIŞMA:

Bu çalışmada MMP-1 düzeyleri, koroner arter hastalığı anjiyografik olarak gösterilmiş olan hastalarda, normal koronerler saptanmış olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, koroner arter hastalığı tesbit edilenler içerisinde, akut koroner sendromlar ile başvuran ve troponin yükselmesi görülen, bir başka değişle ST yükselmeli veya yükselmesiz miyokard enfarktüsü geçirenlerde, kararlı angina pectoris ile başvuran ya da troponin yükselmesi görülmeyen düşük riskli kararsız angina ile başvuran hastalara göre daha yüksek düzeylerde tesbit edilmiştir.

Benzer şekilde, MMP-9 düzeyleri, STEMI ile başvuran hastalarda en yüksek düzeylerde saptanmış ve bu yükseklik kontrol grubu ve düşük riskli koroner arter hastalarıyla kıyaslamada istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır.

MMP-1 ve MMP-9 ile ilgili bu bulgular, matriks metalloproteinazların aterosklerotik plakta fibröz kılıfın yırtılmasına neden olan enzim ailesine ait olmaları ve akut koroner sendrom patofizyolojisi düşünüldüğünde anlaşılır olmaktadır. Koroner anjiyografi öncesinde ölçülen MMP-1 ve MMP-9 düzeylerindeki yükselme, hastaların içinde bulunduğu klinik tablo ile korele olarak saptanmıştır. Kararsız plaklarda, fibröz plaklara göre; MMP-1, MMP-9, MMP-3 ve MMP-8 düzeylerinin daha fazla olduğuna dair bazı histolojik çalışmalar (19,28) ve akut miyokard enfarktüsü ile başvurup koroner anjiyografi yapılan hastalarda sorumlu lezyonun olduğu damardan yapılan kan örneklemesinde, periferik kana göre daha yüksek saptanan MMP-9 düzeylerinin gösterildiği bir çalışma (39) ile de uyumlu sonuçlar saptanmıştır.

Aterosklerotik koroner arter hastalığının tüm evrelerinde inflamasyonun rolü tartışılmaz olarak kabul edilmiştir. İnflamasyon tüm evrelerde olduğu gibi, plak yırtılmasında da olayın tetikleyicisi rolündedir. IL-6, inflamatuvar bir sitokin olup;

aterosklerotik süreçte rol oynayan birincil sitokinlerce salınımı tetiklenmekte ve karaciğerden CRP ve fibrinojen gibi bazı akut faz reaktanlarının salınımına neden olmaktadır(20). Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda yüksek düzeylerde tesbit edilmesi bu nedenle beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla troponin yüksekliği olan veya olmayan tüm akut koroner sendrom hastalarında yüksek saptanmış olup; bu yükseklik STEMI ve NSTEMI hastalarında daha da belirgindir. Bu bulgu, IL-6' nın, AKS hastalarında yükseldiğini gösteren bazı çalışmalarla da uyumludur. Bizim çalışmamızda; IL-6, MMP-1 ve MMP-9 aynı hasta gruplarında daha yüksek saptanmış olup; MMP-1, ve MMP-9 un daha iyi bilinen ve daha çok çalışılmış bir molekül olan IL-6 ile benzer yükselişlerinin gösterilmesi bakımından da faydalı olmuştur.

VEGF düzeyleri; STEMI ve NSTEMI hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. VEGF, vasküler büyüme formlarının hepsinde özellikle de angiogeneze önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür. Bilindiği gibi patolojik neovaskülarizasyon plak yırtılmasını ve dolayısıyla akut koroner sendromları tetikleyen bir durumdur. Her ne kadar tıkalı koroner arter hastalığında VEGF nin rekanalizasyona katkısı iyi bilinse de, plak neovaskülarizasyonunu arttırması nedeniyle hassas plak oluşumuna katkısı olabileceği de düşünülmüştür (53). Bizim çalışmamızda da VEGF nin bu daha az çalışılmış olan yönü ortaya çıkmakta ve akut koroner sendrom ile başvuran hasta gruplarında VEGF düzeyleri daha yüksek olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte klinik gruptan bağımsız olarak VEGF düzeyleri kollateral damar oluşumu ile aynı yönde ilişkili olarak saptanmıştır. Kollateral oluşumu yalnızca stabil angina ile başvuran hasta grubunda görülmemektedir. Kronik koroner arter hastalığı olup, sorumlu lezyon dışındaki damar yataklarına ait iyi gelişmiş kollateralleri olmakla birlikte, başka damarlara ait

sorumlu lezyonlar nedeniyle akut koroner sendrom geçirerek başvuran hastaların varlığı bu sonuçları açıklamaktadır.

MMP ailesinin doku inhibitörlerinden olması nedeniyle TIMP-1 düzeylerinin akut koroner sendrom hastalarında daha düşük olabileceğini tahmin etmiş olmamıza ramen bu belirtece ait sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yine de, TIMP-1 ortalama düzeyleri STEMI ve NSTEMI grubunda diğer gruplara göre daha düşük olma eğilimindedir.

Klinik durumdan bağımsız olarak; bir hastanın koroner arter hastası olma veya olmaması açısından fikir vermesi yönünden, belirteçler için kesim değerleri sunulmuştur. Duyarlılıklar çok yüksek olmamakla birlikte, oldukça iyi özgüllükler söz konusudur. Bu durumda bir hastada koroner arter hastalığından uzaklaşmak için, söz konusu belirteçlerin belli değerlerin altında olması faydalı olabilir.

Bu çalışmada, koroner arter hastalığının iyi bilinen risk faktörleri ile koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilen diyabetin bu belirteçler üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmayacağı da araştırılmıştır. Endotel disfonksiyonu, tromboza eğilim, vazokonstriksiyon gibi pek çok etkisiyle koroner ateroskleroza eğilim yaratan sigara içiminin MMP-9 düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. MMP-9, aterosklerotik süreçte sadece plak rüptürü aşamasında değil; daha öncesinde, vasküler düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçü sırasında da rolü olduğu düşünülen bir matriks metalloproteinazdır. Herhangi bir plağın hangi evrede olduğu, diğer aktif metalloproteinazlardan hangilerinin baskın olduğu gibi diğer faktörlerle de bağlantılı olarak, bazı durumlarda fibröz kılıf kalınlığında artışa neden olarak plak kararlılığını arttırabileceği de bilinmektedir. Bu şekilde kararlılık veya kararsızlığa neden olabilmesi yönünden çift yönlü etkisi de olabileceği düşünülmektedir (4). Bizim çalışmamızda sigara içen hastaların oranı klinik gruplar arasında anlamlı farklılık

göstermemektedir. Aterosklerozun tüm evrelerinde rolü olabilecek bir MMP olan MMP-9 un sigara içicilerinde daha yüksek saptanması da bu gerekçelerle mantıklı görünmektedir.

Diyabet bir koroner arter hastalığı eşdeğeridir ve diyabetik altgrup incelendiğinde, bu hastaların MMP-1 düzeyleri, diyabetik olmayan hastalara oranla anlamlı olacak şekilde daha yüksektir.

MMP düzeylerinin sigara ve diyabetle tüm hasta grubunda saptanmış olan ilişkisinin, sadece kontrol grubunda da var olup olmadığı, hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Günümüzde koroner arter hastalığı açısından giderek önemi artmakta olan; abdominal obezite, lipit bozuklukları, hipertansiyon ve kan şekeri yüksekliği ile karakterize bir antite olan metabolik sendrom ile sözkonusu belirteçlerin ilişkisi de irdelenmek istenmiştir ancak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Literatürde metabolik sendromda MMP-1 veya MMP-9 un araştırıldığı yayın olmamakla birlikte; diyabetik olmayan metabolik sendrom hastalarında bizim çalışmamızda incelemediğimiz bir MMP olan MMP-2 enzim aktivitesinin artmış olduğunu gösteren bir yayın bulunmaktadır; ancak burda enzim düzeyi değil aktivitesi ölçülmüştür (63). Oysa bizim çalışmamızda enzim aktivitesi değil, immuno yöntemlerle enzim düzeyi ölçülmüş olup; söz konusu farklı sonuca bu durum neden olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda, bahsettiğimiz belirteçlerin kararsız kardiyak klinikleri öngörmede başarılı oldukları varsayılarak, miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda enfarkt alanının büyüklüğünü gösterebilmede de kullanılabilirliklerini test etmek amacıyla; CK, CKMB ve cTnT düzeyleriyle korelasyonları incelenmiş; anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak, kardiyak enzimler ve troponin her hastadan hastaneye başvurunun 72. saatinde alınmakla birlikte, bahsedilen özel belirteçler tüm

hastalardan koroner anjiyografi öncesi kateter laboratuvarında alınmış olup; akut koroner sendromlar ile hastaneye başvuran hastaların koroner anjiyografiye alınma süreleri her ne kadar ilk 48 saat içinde olmuşsa da, bu kanların alınma saatleri tam olarak sabitlenebilmiş değildir. MMP ler, AKS sonrasında belli bir zamandan itibaren, iskemik kalan miyokarddan da salınmaktadır. Devam eden inflamatuvar aktivite varlığında, periferik dolaşımdaki monositler de MMP kaynağı olabilmektedir. Ayrıca enzim düzeyi her zaman enzim aktivitesini göstermeyebilir. Tüm bu nedenlerle, kardiyak enzimler ile sözkonusu belirteçlerin ilişkili bulunmaması gerçeği yansıtmıyor olabilir.

NT-ProBNP, hem atrium hem de ventriküllerden, ancak ağırlıklı olarak ventriküllerden salınan natriüretik bir peptiddir (64). Üretimini kardiyak duvar gerilimi ve genişlemesi uyarmaktadır. Esas olarak sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu ile seyreden kalp yetmezliğinin diğer kliniklerden ayırıcı tanısında kullanılan bir biyokimyasal testtir (65,66).

Akut iskemik hasar sonrasında esas olarak iskemik kalmış miyokard dokusunun gerilimine bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Ancak bunun dışında artmış kalp hızı, hücrel hipoksi, proinflamatuvar birtakım sitokin ve nörohormonların da bu artışta rolü olmaktadır (67). İnsan aterosklerotik plaklarında da natriüretik peptid eksprese edildiği ve aterosklerotik plakların da bir kaynak olabileceği son zamanlarda üzerinde durulan bir noktadır. Akut koroner sendromlarda ve perkütan koroner girişimler sonrası pro BNP artışı ile ilgili yayınlar artmaktadır (68). Anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığında miyokard perfüzyon sintigrafisindeki geri dönüşlü iskemik alan ile pro-BNP düzeylerini ilişkilendiren yayınlar da mevcuttur (69). Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere ST yükselmeli veya yükselmez MI kliniği ile kabul edilmiş olan hastalarda, pro-BNP düzeyleri diğer gruplardan daha

yüksek saptanmıştır. Pro-BNP ile MMP-1 düzeyleri arasında zayıf da olsa anlamlı bir ilişkinin saptanmış olması, MMP-1 in kararsız kliniklerle anlamlı ilişkisini destekler yöndedir. MMP-1 tıpkı IL-6 ile olduğu gibi, daha kötü kliniğe işaret edebilecek ve günümüzde de yaygın kullanıma girmiş bir belirteç olan pro-BNP ile uyumlu sonuçlar vermiştir.

Matriks metalloproteinazlar yeniden şekillenmeden sorumlu oldukları için STEMI sonrasında enfarkt alanından da salgılanmaktadırlar. Dolayısıyla sol ventrikül yeniden şekillenmesinden de kısmen sorumludurlar. Miyokard enfarktüsü sonrasında enfarkt alanı çevresinde MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 aktivasyonu olduğu hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir (70). MMP düzeylerinin akut STEMI sonrasında 0.gün, 7. gün, 2. hafta ve 4. haftada ölçüldüğü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilendirildiği bir çalışmada, Akut STEMI hastalarında, 0. günde alınan MMP-1 düzeyleri kontrol grubu olarak alınan kararlı angina hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve MMP-1 düzeylerinin Akut STEMI seyrinde 2. haftaya kadar yükselme ve sonrasında düşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. İkinci ve dördüncü haftada daha yüksek MMP-1 düzeyleri olan hastaların 4. haftada ölçülen ejeksiyon fraksiyonları daha düşük bulunmuştur (71). Bu bilgiler ışığında ejeksiyon fraksiyonu daha düşük olan hasta grubunda MMP lerin bu nedenle yüksek çıkmış olabileceği ve pro-BNP ile ilişkinin kalp yetmezliğine bağlanabileceği şeklinde eleştiri gelebilir. Ancak bizim çalışmamızda akut koroner sendrom ile başvurup, ST yükselmesi olmayan hastalar, hastaneye başvurularından sonraki 48 saat içinde kateter laboratuvarına alınanlardan seçilmiştir ve sözkonusu belirteçler için alınan kanlar böylece erken dönemde elde edilmiştir. ST yükselmeli MI ile başvuran hastalar ise, çoğunlukla primer perkütan girişime alınanlar olup; kanlar primer girişim öncesi elde edildiğinden, sözkonusu belirteç düzeyleri plak rüptürünü yansıtmaktadır ve sol

ventrikül yeniden şekillenmesi için yeterli süre ve dolayısıyla buna bağlı olabilecek MMP yükselmesi henüz gerçekleşmiş olamaz. Bu nedenle pro-BNP ile MMP ilişkisi de ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğüne bağlanamaz. Zaten söz konusu ilişki regresyon analizleri ile, EF için düzeltme yapıldıktan sonra sebat etmiştir.

Ancak, inflamasyon ve yeniden şekillenmenin olası ilişkisi de göz önünde bulundurulduğunda, başlangıçta ölçülen MMP düzeylerinin ilerde oluşabilecek yeniden şekillenmenin öngördürücüsü olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, geç dönem takipleri olmadığından, bu konu irdelenememiştir.

Daha önce bazı çalışmalarda MMP-1 düzeylerinin iki veya üç damar hastalığıyla (41) ve kompleks koroner lezyonlarla korele olduğunu gösteren bazı yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda, LAD de %70 üzerinde ciddi darlık olması ve koroner arter hastalığının hem yaygınlığı hem de ciddiyetini skorlayan Gensini skoru ile MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF arasında korelasyon bulunmuş ve istatistiksel düzeltme sonucunda MMP-1, IL-6 ve VEGF için bu ilişki sebat etmiştir. Bu çalışma, matriks metalloproteinaz ailesinin enzimlerini, IL-6 düzeylerini ve VEGF yi Gensini skoru ile ilişkilendiren ilk çalışma olmuştur.

Dolaşımdaki hücrelerden salınan, çeşitli dokularda bulunan MMP leri bir tarafa bırakacak olursak, koroner arter hastalarında aterosklerotik plaklar esas MMP kaynağı olarak kabul edilebilir. Hem daha ciddi darlık, hem de daha yaygın lezyonları gösteren Gensini skoru ile MMP lerin ilişkilendirilebilmiş olması, bu belirteçlerin ciddi koroner arter hastalığını öngörmede potansiyel test olabileceği yönünde ümit vermektedir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, koroner anjiyografi yapılan ardışık hastaların IL-6, CRP, fibrinojen ve TNF- α düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, IL-6 ve TNF- α düzeyi diğer parametrelerden bağımsız olarak Gensini skorunu öngörmede

başarılı olmuştur (72). Aterosklerozun kronik inflamatuvar bir süreç olduğu düşünüldüğünde IL-6'nın artmış aterosklerotik riski öngörmede başarılı olabileceği düşünülebilir.

LAD' de ciddi darlık ve Gensini skoruyla ilişkilendirilmiş olan bir diğer belirteç ise angiogenezin önemli tetikleyicisi olan VEGF'dir.

Teorik olarak, intimal kalınlaşma nedeniyle bir koroner damarın duvar kalınlığı belli bir miktarı aştığında, damar duvarına oksijen ve besin taşıyan adventisyal vasa vasorum veya damarın kendi lümeni ile neointima arası mesafe artacağından, hipoksik bir ortam oluşmuş olacaktır. Bu durumda hipoksi ile tetiklenen VEGF salınımı, angiogenezi uyaracak ve yeni gelişen vasa vasorumlar vasıtasıyla oksijen ve besin açığı giderilen neointimanın büyümesi ve dolayısıyla plak büyümesi ile sonuçlanan bir süreç söz konusu olacaktır (73). Bu modele göre adventisyal neovaskülarizasyon, neointimal büyümeyi başlatan değil ancak gelişimine katkısı olan bir durumdur ve lokal VEGF konsantrasyonları önem taşımaktadır.

VEGF artışında bir başka mekanizma ise gerek akut koroner sendromlarda gerekse refrakter anginada miyokard nekrozu ve/veya iskemisinin, miyokard perfüzyonunu arttırabilmek için yeni kapiller damarlar oluşturmak veya varolan kollateralleri geliştirmek üzere bir refleksi tetiklemesidir (73). Miyokard iskemisine ve hipoksiye bağlı olarak VEGF mRNA'sı ve reseptörlerinin ekspresyonunun dakikalar içinde artmaya başladığı gösterilmiştir. Bu artış AMI ile başvuranlarda 1. günde başlamakta ve yaklaşık altıncı ayda bazal seviyelere dönmektedir (74). Bizim çalışmamızda VEGF veya diğer belirteçlerin seri takibi yapılmamış, sadece ilk başvuru anındaki düzeyleri değerlendirilmiştir. Özellikle akut STEMI ile başvuran hastalardan primer perkütan girişim öncesi, yani çok erken dönemde kan alınmış olduğundan, VEGF artışı daha çok ilk bahsedilen mekanizmaya bağlanmıştır.

VEGF düzeylerinin, Gensini skoru ve LAD de ciddi lezyon varlığını öngörebilmesi de bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

MMP-1 ve IL-6 koroner arter hastalığının yaygınlığı, ciddiyeti ve kararsız koroner klinikler ile ilişkili olmanın yanısıra, işlem sonrasında perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass cerrahisi yöntemlerinden biriyle revaskülarize edilme durumunu ile de ilişkili bulunmuştur. Bu iki belirteç, koroner anjiyografi öncesinde hangi hastaların revaskülarizasyon ihtiyacı içinde olacağını öngörmek açısından faydalı olabilir.

VEGF düzeyinin koroner kollateral oluşumu ile ilişkisi zaten beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak, MMP-1 ve MMP-9 düzeyleri de, kollateral oluşumuyla korele bulunmuştur.

MMP aktivitesi daha önce de belirtildiği gibi, dokuda yapısal yeniden şekillenmeye neden olmaktadır. Vasküler yeniden şekillenme ile ilgili yayınlar daha çok venöz greftler ve büyük elastik arterlerde artmış duvar gerilimine bağlı MMP düzeylerinde artış olmasıyla ilgilidir. MMP-2 ve MMP-9 bu konuda daha iyi bilinen MMP lerdir (75). Koroner kollateral damarlarda MMP ekspresyonu ile ilgili kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Bir hayvan çalışmasında, LAD ye cerrahi olarak tıkalı bir cihaz yerleştirilen köpeklerin, iki ve dört ay sonra koroner kollateral damarları incelenmiştir. Dokuda in-situ enzim aktiviteleri ölçülmüş ve tıkanan LAD ile mukayese edildiğinde, iki ve dördüncü ayda, yeni oluşan kollateral damarların duvarlarında MMP-1 düzeyleri belirgin olarak artmış ve TIMP-1 düzeyleri azalmış saptanmıştır(76).

Bu az sayıda çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızın bulguları da göstermektedir ki, aterosklerotik yükün fazla olduğu ve kronik olarak oklüde olan major koroner damarların varlığında, vasküler yeniden şekillenme mekanizmaları

tetiklenmekte ve VEGF gibi angiogenik moleküller yanında, yeniden  ekillenmenin aracı molekülleri de artmış aktivite göstererek kollateral oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Ancak literatürde, MMP-2 ve MMP-9 ile ilgili olarak, plasminojenin yıkımı yoluyla bir angiogenez inhibitörü olan angiostatin oluşumuna neden olmak suretiyle angiogenez üzerinde olumsuz etkileri olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur (77,78).

Matriks metalloproteinazlar, VEGF veya herhangi bir interlökin ile epikardiyal veya miyokardiyal kanlanmayı gösteren bir anjiografik bulguyu ilişkilendiren herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim  alı mamızda ilk kez, epikardiyal kan akımını değerlendiren TIMI skoru ile MMP-9 arasında çok güçlü olmamakla birlikte istatistiksel düzeltmelerden sonra da devam eden ters yönlü bir ilişki gösterilmiştir.

TIMI skoruna göre daha objektif bir ölçüm sayılabilecek TIMI pencere sayısı ile MMP-1 arasında ise istatistiksel düzeltmelerden sonra sebat eden oldukça güçlü bir korelasyon sözkonusudur. MMP-1 ile daha kompleks ve daha ciddi koroner arter lezyonları ilişkisi d   n ld  nde, bu bulgunun koroner anjiografik objektif parametrelere de yansması oldukça mantıklı görünmektedir. Perkütan koroner işlemlerden sonra TFC sayısındaki azalma miktarı da, MMP-1 ve MMP-9 düzeyleri daha yüksek olanlarda daha fazladır; zira bu hastaların başlangıç TFC düzeyleri belirgin olarak yüksek olduğundan değişim miktarı da o ölçüde fazla olmaktadır.

Miyokardial yıkanma skoru, epikardiyal akımdan çok, miyokardiyal kanlanmayı dolayısıyla mikrodola ımda ki bozulmayı da yansıtmaktadır.

Literatürde MBG ile MMP leri ilişkilendiren yayın bulunmamaktadır ancak akut MI ile başvurup, perkütan koroner girişim sonrasında anjiografik no-reflow

görülen hastaların MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren bir yayın mevcuttur (79)

Her ne kadar MMP ler ile ilgili olmasa da, inflamatuvar süreçte önemli bir molekül olan monosit kemoatraktan protein-1 düzeyleri ile koroner mikrovasküler disfonksiyonun korele bulunduğu bir hayvan çalışmasında, adenosin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmede, hipertansif domuzların miyokardiyal mikrovasküler geçirgenliği ölçülmüştür. MCP-1 inhibitörü verilen domuzların mikrovasküler geçirgenliğinde bozulma olmadığı gösterilmiştir (80) .

Bizim çalışmamızda, miyokardial kan akımını değerlendirmek için kullanılan bir skrolama sistemi olan TIMI MBG ile; MMP-1 için kuvvetli, MMP-9 ve IL-6 için daha zayıf olmak üzere ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ilk defa gösterilmiştir. MMP-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda, daha yaygın ve ciddi koroner arter hastalığı ve epikardiyal akımı gösteren anjiyografik parametrelerdeki bozulmanın yanısıra, miyokardiyal mikrodolaşım da bozulma olduğu sonucu çıkarılabilmektedir.

Kısıtlılıklar:

Kararlı angina ile ayaktan başvuran hastalarda, özel belirteçler için kan alınma zamanı, koroner anjiyografi için kateter laboratuvarına alındıkları zaman olarak sabitlenmiştir. Akut MI nedeniyle başvuran hastalar ise, primer perkütan koroner girişim nedeniyle kateter laboratuvarına alındıkları anda bu kanlar elde edilmiştir; dolayısıyla kan alışı zamanları arasında belirgin fark olmadığı varsayılabilir. NSTEMI ve USAP ile başvurup hastaneye yatırılan hastalar da, yine kateter laboratuvarında bu belirteçler için kan vermişlerdir. Ancak bu hasta gruplarında zamanı sabitlemek diğer gruplardan daha zor olmuştur, çünkü koroner anjiyografiye kadar geçen süre sabit değildir. Bu durumun anlamlı bir fark yaratmaması için hastaneye yatışından sonraki

48 saat içinde koroner anjiyografi kararı verilip laboratuara gelenler dahil edilmiş; bu süreyi geçirmiş olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yine de bu hasta grubu için hastaneye başvuru anına kadar göğüs ağrısı ile geçen süre değişebilir ve bunu sabitlemek pratikte mümkün değildir.

SONUÇ:

MMP-1, MMP-9, IL-6 ve VEGF koroner arter hastalığında yükselmekte olup; kararsız kliniklerde kararlı kliniklerden daha yüksek saptanmıştır. Bu belirteçlerden MMP-1, IL-6 ve VEGF koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığını; MMP-1 ve IL-6 revaskülarizasyon ihtiyacını öngörebilmektedir. Özellikle MMP-1, objektif koroner anjiyografik kanlanma skorları olan TIMI pencere sayısı (TFC) ve Miyokardiyal yıkanma skoru (MBG) ile ilişkilendirilebilmekte ve koroner anjiyografi öncesinde daha kötü anjiyografik bulguları öngörebilmektedir.

ÖZET:

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ve Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP), hücre dışı matriks yıkımını kontrol eden moleküller olup, aterogeneze ve plak rüptürü ile ilişkilendirilmektedirler. Vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü (VEGF) ise bilinen diğer etkilerine ek olarak, aterosklerotik plak içindeki neoanjiogenik yapılanmayı arttırmakta; bu şekilde inflamasyon ve benzer faktörler yanında, plağın kararlı yapısını bozarak rüptüre hazır hale getirmektedir. Bu çalışma; MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF ve IL-6 düzeyleriyle koroner anjiyografik damar hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini derecelendiren Gensini Skoru, koroner epikardiyal kanlanmayı gösteren TIMI Pencere Sayısı (TFC), miyokardiyal kanlanmayı gösteren Miyokardiyal Yıkanma Skoru (MBG) ve koroner kollateral oluşumu arasındaki ilişkiyi ve bu belirteçlerin düzeylerinin çeşitli klinik durumlarda gösterdiği farklılıkları incelemek amacıyla düzenlenmiştir.

Koroner anjiyografi yapılan 134 ardışık hastanın serum MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Hastalar 5 grupta incelenmiştir: Kararlı angina pectoris (n=34), kararsız angina pectoris (n=29), ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (n=16), akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (n=25), kontrol (n=30). Koroner anjiyografi sonrasında her hastanın Gensini Skoru, TIMI Skoru, TIMI Pencere Sayısı, Miyokardiyal Yıkanma Skoru ve Rentrop Kollateral Skoru değerlendirilmiştir.

STEMI ve NSTEMI grubunda; kontrol, kararlı angina ve kararsız angina gruplarına kıyasla MMP-1 düzeyleri daha yüksektir ($p<0,05$). STEMI grubunda MMP-9 düzeyleri, kontrol ve USAP gruplarına göre daha yüksektir ($p<0,05$). IL-6 düzeyleri, kontrol grubuna göre tüm gruplarda daha yüksek, gruplar arası kıyaslamada da STEMI ve NSTEMI gruplarında daha yüksektir ($p<0,05$). VEGF düzeyleri,

STEMI ve NSTEMI grubunda kontrol gruba göre yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında TIMP-1 açısından anlamlı fark yoktur. Diyabetik hastaların MMP-1 düzeyleri daha yüksek ($p:0,020$) ve sigara içenlerin MMP-9 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ($p:0,043$). Perkütan yolla veya koroner arter bypass greftleme yöntemiyle revaskülarizasyon ihtiyacının, yüksek MMP-1 ve IL-6 düzeyleriyle regresyon analizleri sonrasında da sebat edecek şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (OR:1,7 %95 CI:1,4 – 2,1; OR:6,5 %95 CI: 2,5 – 16). Anjiyografik Gensini skoru ile MMP-1, IL-6 ve VEGF düzeyleri arasında, sonuçları etkileyebilecek diğer risk faktörlerini düşünerek yapılan regresyon analizleri sonucunda da devam eden anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,71$; $0,57$; $0,39$; $p<0,001$), (B:0,124 %95 CI:0,75-0,174; B:0,217 %95 CI:0,089-0,346; B:0,499 %95 CI:0,168-0,831). TIMI Pencere Sayısı ve perkütan koroner girişim sonrası TIMI pencere sayısındaki değişim miktarı, MMP-1 düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur ($r:0,7$ $p<0,001$, $r:0,47$ $p<0,001$). MBG ile MMP-1 ve IL-6 arasında ters yönlü ilişki saptanmıştır ($r:-0,57$ $p<0,001$; $r:-0,49$ $p<0,001$). VEGF ve MMP-1 düzeyleri, kollateral skoru ile ilişkili bulunmuştur ($r:0,6$ $p<0,001$; $r:0,57$ $p<0,001$).

Anahtar Kelimeler: Matriks metalloproteinaz, Vasküler endotelial büyüme faktörü, koroner arter hastalığı ciddiyeti, TIMI pencere sayısı, Miyokardiyal yıkanma skoru.

SUMMARY:

Matrix metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases (TIMPs) which control the extracellular matrix degradation are thought to be associated with atherogenesis and plaque rupture. Vascular endothelial growth factor (VEGF) promotes the neoangiogenetic process within the plaque which renders it prone to rupture besides inflammation. The present study was designed to elucidate the relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF, IL-6 levels and the coronary angiographic extent and severity of atherosclerosis represented as Gensini score. In addition, any relationship between these biomarkers and TIMI Frame Count which shows epicardial blood flow, Myocardial Blush Grade which shows myocardial blood flow and Rentrop Collateral Score were investigated. It was also aimed to observe the difference of serum levels of these biomarkers in different clinical conditions.

The serum concentrations of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF and IL-6 were analyzed with ELISA method in 134 patients who had undergone coronary angiography. Patients were divided into five groups; stable angina pectoris (n= 34), unstable angina pectoris (n=29), non-ST elevation myocardial infarction (n=16), acute ST elevation myocardial infarction (n=25) and control (n=30). Coronary angiography was performed and Gensini Score, TIMI Score, TIMI Frame Count, Myocardial Blush Grade and Rentrop Collateral Score were assessed.

MMP-1 levels were higher in STEMI and NSTEMI groups compared to unstable angina pectoris, stable angina pectoris and control groups ($p<0,05$). In STEMI group, MMP-9 levels were higher than USAP and control groups ($p<0,05$). IL-6 levels were higher in all groups than the control group and when clinical groups were compared with each other; STEMI and NSTEMI groups had higher levels

($p < 0,05$). TIMP-1 levels were not significantly different within all five groups. MMP-1 levels were found to be elevated in diabetic patients ($p:0,020$); whereas MMP-9 levels were higher in smokers ($p:0,043$). The need for revascularisation by either coronary artery by-pass surgery or percutaneous coronary intervention was significantly related to higher MMP-1 and IL-6 levels; and this relation persisted after multivariate regression analysis (OR: 1,7 %95 CI:1,4-2,1; OR:6,5 %95 CI: 2,5-16). There were positive correlations between MMP-1, IL-6 and VEGF levels and angiographic Gensini Score which persisted after statistical corrections performed for possible confounders by multivariate regression analysis ($r:0,71$; $0,57$; $0,39$; $p < 0,001$), (B:0,124 %95 CI:0,75-0,174; B:0,217 %95 CI:0,089-0,346; B:0,499 %95 CI:0,168-0,831). TIMI Frame Count and the absolute change in TIMI Frame Count after percutaneous coronary intervention were related to higher MMP-1 levels ($r:0,7$ $p < 0,001$, $r:0,47$ $p < 0,001$). Serum levels of MMP-1 and IL-6 were found to be negatively correlated with MBG ($r:-0,57$ $p < 0,001$; $r:-0,49$ $p < 0,001$). MMP-1 and VEGF levels were correlated with collateral score ($r:0,6$ $p < 0,001$; $r:0,57$ $p < 0,001$).

Key words: Matrix metalloproteinase, Vascular endothelial growth factor, severity of coronary artery disease, TIMI frame count, Myocardial blush grade.

KAYNAKLAR:

1. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases(matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005;85(1):1-31
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72
3. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1223-30
4. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):625-35
5. Testa U, Pannitteri G, Condorelli GL. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(12):1190-1221
6. Dumaine R, Bigelow B, Aroesty J, Gibson CM. Myocardial reperfusion: its assessment and its relation to clinical outcomes. *Am Heart Hosp J* 2003;1(2):120-127
7. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88
8. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients teated with primary angioplasty for acute myocardial

- infarction:myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97(23):2302-6
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis:from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2129-38
 10. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16
 11. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8(11):1257-62
 12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43
 13. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251(4995):788-91
 14. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, Alcaide P, Luscinskas FW, Weissleder R et al. Ly-6 Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007;117(1):195-205
 15. Robertson AK, Hansson GK. T Cells in atherogenesis: for beter or for worse? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2421-32
 16. Raines EW, Feri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res* 2005;46(6):1081
 17. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvin E et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces

macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis.

Proc Natl Acad Sci USA 2003;100(8):4736-41

18. Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to atheroma complication by ligation of CD40:induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997;96(2):396-9
19. Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99(19):2503-9
20. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis:from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33-46
21. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ, Verma S, Hung MJ, Wang SY et al. Serum interleukin -6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J* 2008;49(4):391-402
22. Noto D, Cottone S, Baldassare Cefalu A, Vadala A, Barbagallo CM, Rizzo M et al. Interleukin 6 plasma levels predict with high sensitivity and specificity coronary stenosis detected by coronary angiography. *Thromb Haemost* 2007;98(6):1362-7
23. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):562-73
24. Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(8):253-8

25. Gomis-Rüth FX, Maskos K, Betz M, Bergner A, Huber R, Suzuki K et al. Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1. *Nature* 1997;389(6646):77-81
26. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):614-24
27. Choudhary S, Higgins CL, Chen IY, Reardon M, Lawrie G, Vick GW III et al. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2351-58
28. Sluijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH, Velema A, Strijder CF, Moll F et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke* 2006;37(1):235-9.
29. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94(6):2493-503
30. Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(7):1104-17
31. Chase AJ, Bond M, Crook MF, Newby AC. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):765-71

32. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglin SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y et al. An HMG-Co A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103(2):276-83
33. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1,-2,-3 and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2003;23(5):769-75
34. Silence J, Collen D, Lijnen HR. Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene. *Circ Res* 2002;90(8):897-903
35. Lemaitre V, Soloway PD, D'Armiento J. Increased medial degradation with pseudo-aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice deficient in tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Circulation* 2003;107(2):333-8
36. Johnsn JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9 and 12 on atherosclerotic plaque stability in Mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(43):15575-80.
37. Cheng M, Hashmi S, Mao X, Zeng QT. Relationships of adiponectin and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2008;24(5):385-90
38. Soejima H, Ogawa H, Sakamoto T, Miyamoto S, Kajiwarra I, Kojima S et al. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts

- advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67(4):301-4
39. Higo S, Uematsu M, Yamagishi M, Ishibashi-Ueda H, Awata M, Morozumi T et al. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection. *Circ J* 2005;69(10):1180-1185
 40. Tan J, Hua Q, Gao J, Fan ZX. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40 L, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008;31(9):413-418
 41. Hwang JJ, Yang WS, Chiang FT, Chen MF, Lin HJ, Huang PJ et al. Association of circulating matrix metalloproteinase-1, but not adiponectin, with advanced coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;204(1):293-7
 42. Peterson JT. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Cardiovasc res* 2006;69(3):677-87
 43. Carmeliet P. Basic concepts of (myocardial) angiogenesis:role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin. *Curr Interv Cardiol Rep* 1999;1(4):322-335.
 44. Testa U, Pannitteri G, Condorelli GL. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)* 2008;9(12):1190-1221
 45. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res* 2005;65(3):550-63

46. Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, Rahman S, Meng YG, Bucknall CA et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support. *Circulation* 2004;109(24):2986-92.
47. Werner GS, Jandt E, Krack A, Schwarz G, Mutschke O, Kuethe F et al. Growth factors in the collateral circulation of chronic total coronary occlusions:relation to duration of occlusion and collateral function. *Circulation* 2004;110(14):1940-5
48. Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aorta. *Blood Vessels* 1979;16(5):225-38
49. Isner JM. Cancer and atherosclerosis: the broad mandate of angiogenesis. *Circulation* 1999;99(13):1653-5
50. Jeziorska M, Wooley DE. Neovascularization in early atherosclerotic lesions of human carotid arteries:its potential contribution to plaque development. *Hum pathol* 1999;30(8):919-25
51. Epstein SE, Stabile E, Kinnaird T, Lee CW, Clavijo L, Burnett MS. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis. *Circulation* 2004;109(23):2826
52. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R et al. Arterial neovascularisation and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110(8):2843-50
53. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human

- coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98(20):2108-16
54. Alber HF, Frick M, Dulak J, Dörler J, Zwick RH, Dichtl W et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) plasma concentrations in coronary artery disease. *Heart* 2005;91(3):365-6
 55. Kimura K, Hashiguchi T, Deguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H et al. Serum VEGF – as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007; 194(1):182-8.
 56. TIMI study group. The thrombolysis in myocardial infarction trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312(4):932
 57. Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, Palmer AM, Ogando KJ, Biller LH et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27(3):316-28
 58. Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation* 2003; 108(5):504-7
 59. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, Marble SJ, Antman EM, Cannon CP et al. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002;144(4):649-56
 60. Isono T, Kamihata H, Sutani Y, Motohiro M, Yamamoto S, Kyoui S et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous intervention. *Int J Cardiol* 2008; 123(2):123-8
 61. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison

- with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation* 2003; 107(15):1972-7
62. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606
 63. Miksztowicz V, Muzzio ML, Royer M, Prada M, Wikinski R, Schreier L, Berg G. Increased plasma activity of metalloproteinase 2 in women with metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57:1493-96
 64. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328
 65. Campbell DJ, Mitchelhill KI, Schlicht SM et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide: a novel approach to the diagnosis of cardiac dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:130-9
 66. Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H et al. Utility of the amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003;49:1337-46.
 67. Omland T, de Lemos JA. Amino-terminal pro-B-type Natriuretic peptides in stable and unstable Ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:61A-66A
 68. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin I are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421-424
 69. Sarullo FM, Gristina T, Brusca I, Serio G, Taormina A, La Chiusa SM, Castello A, Borruso E, Paterna S, Di Pasquale P. Usefulness of N-

- terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in predicting residual myocardial ischemia in patients with SE elevation acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol* 2007;55(2):149-55.
70. Podesser BK, Siwik DA, Eberli FR, Sam F, Ngoy S, Lambert J et al. ET(a) receptor blockade prevents matrix metalloproteinase activation late postmyocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H984-H991
 71. Soejima H, Ogawa H, Sakamoto T, Miyamoto s, Kajiware I, Kojima S et al. Increased Serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts Advanced Left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67:301-304
 72. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J* 2008;10:494-8
 73. Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease. *Circulation* 2005; 112:1813-24
 74. Lee KW, Lip GYH, Blann AD. Plasma angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Angiopoietin Receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2355-2360
 75. Haas T, Doyle JL, Distasi MR, Norton LE, Sheridan KM, Unthank JL. Involvement of MMPs in the outward remodelling of collateral mesenteric arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293H2494-2437.

76. Tyagi SC, Kumar S, Cassatt S, Parker JL. Temporal expression of extracellular matrix metalloproteinases and tissue plasminogen activator in the development of collateral vessels in the canine model of coronary occlusion. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:983-95
77. Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, Bolanowski M, Welgus HG, Kobayshi DK et al. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *J Immunol* 1998; 161:6845-52
78. Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, Mc Manus BM, van Breeman C, Okon EB. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 2006;99:140-148,
79. Fujiwara T, Matsunaga T, Kameda K, Abe N, Ono H, Higuma T, Yokoyama J, Hanada H, Osanai T, Okumura K. Nicorandil suppresses the increases in plasma level of matrix metalloproteinase activity and attenuates left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2007;22:303-309
80. Lin J, Zhu X, Chade AR, Jordan KL, Lavi R, Daghini E, Gibson ME, Guglielmotti A, Lerman A, Lerman L. Monocyte Chemoattractant proteins mediate myocardial microvascular dysfunction in swine renovascular hypertension. *Art Thr Vasc Biol* 2009;29:1810