T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KORONER KRONİK TOTAL OKLÜZYONDA OLUŞAN KOLLATERAL DOLAŞIMIN ETKİNLİĞİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK SERUM ADROPİN DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLEBİLİRLİĞİ

Noorullah HAMDARD

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökhan CEYHUN

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Noorullah HAMDARD	**Sınav tarihi:** 04 / 06 / 2024
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı : Doç Dr. Gökhan CEYHUN	
Tezin Konusu : " KORONER KRONİK TOTAL OKLÜZYONDA OLUŞAN KOLLATERAL DOLAŞIMIN ETKİNLİĞİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK SERUM ADROPİN DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLEBİLRLİĞİ"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Şule KAREKELEOĞLU	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Gökhan CEYHUN	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Stabil Iskemik Kalp Hastalığı 2
2.2. Anjina Pektoris 2
2.3. Ateroskleroz 3
2.3.1. Ateroskleroz Tanımı 3
2.3.2. Aterosklerozda Rol Alan Hücreler ve Faktörler 4
2.3.3. Aterogenezde Temel Basamaklar 7
2.3.4. Aterosklerozda Risk Faktörler 10
2.4. Adropin 14
2.4.1. Enho Gen Özellikleri ve Adropinin Doku Ekspresyonu 15
2.4.2. Adropin Tarafından Düzenlenen Sinyal Yolakları 15
2.4.3. Adropinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi 17
2.4.4. Adropin ve Diabetes Mellitus 18
2.4.5. Obezite ve Adropin 18
2.4.6. Adropin ve İnflamasyon 19
2.5. Koroner Kronik Total Oklüzyon 20
2.5.1. Koroner Kronik Total Oklüzyon Tanımı 20
2.5.2. Koroner Kronik Total Oklüzyon'un Etiyopatolojisi 21
2.5.3. Koroner Kollateral Gelişimi 21
2.5.4. Kollateral Gelişiminde Büyüme Faktörü 22
2.5.5. Hipoksinin Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi 23
2.5.6. Anjiogenez ve Vaskülogenez 24

2.5.7. Önceden Var Olan Epikardiyal Kollaterallerin Yeniden Şekillendirilmesi 25
2.5.8. Shear Stres'in Kollateral Üzerine Etkisi 25
2.5.9. Kollateral Direncinin Ölçülmesi 26
2.5.10. Terapötik Anjiogenez 26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 28
3.1. Çalışmanın Popülasyonu 28
3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri 28
3.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri 28
3.4. Tanımlama 29
3.5. Biyokimyasal Analiz 31
3.6. İstatistiksel Analiz 31
4. BULGULAR 32
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular 32
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme 33
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 42
7. KAYNAKLAR 44

KISALTMALAR DİZİNİ

A.A : Amino Asid
aFGF : Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü
AMI : Akut Miyokard İnfarktüsü
ApoB : Apolipoprotein B
ApoE : Apolipoprotein E
ATP : Adenozin Trifosfat
bFGF : Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
CCS : Kanada Kardiovasküler Cemiyeti
CCS : Chronic Coronary Syndrome
CETP : Kolesterol Ester Transfer Protein
CXCL : Kemokin benzeri kemotaksi
DIO : Diyet İlişkili Obezite
DKH : Düz Kas Hücresi
EnHo : Enerji Homeostazis
ET-1 : Endotelin-1
eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FLK1 : Fetal Karaciğer Kinaz-1
GPR-19 : G Protein Bağlı Reseptör-19
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HFD : Yüksek Yağlı Diyet
HUVEC : İnsan Umblikal Ven Endotel Hücresi
ICAM-1 : İntrasellüler Adezyon Molekül-1
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1
IL-8 : İnterlökin 8
IL-6 : İnterlökin 6
KABG : Koroner Arter Bypass Cerrahi
KAG : Koroner Arter Görüntüleme
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KKD : Koroner Kollateral Dolaşm

KV : Kardiovasküler

KVH : Kardiovasküler Hastalık

LAD : Sol Anterior Inen Arter

LCX : Sol Sirkümfleks Arter

LDL : Düşük Densite Lipoprotein

MCP : Monosit Kemoatraktan Protein-1

MI : Miyokard Enfartüsü

MPS : Monokükleer Fagosit Sistemi

NF-kB : Nükleer Faktör kB

PAI-1 : Platelet Aktivatör Inhibitor 1

PDGF : Platelet Türetilmiş Büyüme Faktörü

PDH : Piruvat Dehydrojenaz

PGC-1a : Transkripsiyonal Koativatör -1a

PIP3 : Fosfotidilinositol 3,4,5 Trifosfat

PKA/C : Protein Kinaz A/C

PLC : Fosfolipaz C

PPARδ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Δ

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SAP : Stabil Anjina Pektoris

SIRT-1 : Sirtuin-1

STAT3 : Sinyal Transdüser ve Transkripsiyonal 3

TIMI : Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz

TG : Trigliserit

TNF-alfa : Tümör Nekröz Faktör Alfa

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1

VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü

VEGFR2 : Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör 2

VSMC : Vasküler düz kas hücresi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Anjina Pektoris'in Sınıflandırılması 3
Tablo 2. Kontrol ve Çalışma Grup Demografik Özellikleri.....33
Tablo 3. Serum Adropin düzeyi ile J-KTO Düzeylerinin Karşılaştırılması.....34
Tablo 4. Serum Adropin düzeyi ile DM Kategorilerinin Karşılaştırılması.....34
Tablo 5. Serum Adropin düzeyi ile HT Kategorilerinin Karşılaştırılması.....35
Tablo 6. Serum Adropin düzeyi ile KAH Kategorilerinin Karşılaştırılması.....36
Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gelişmiş koroner plağın ortalama bileşimi. 6
Şekil 2. J-KTO Skoru lezyon ciddiyeti 30
Şekil 3. J-KTO skorunun serum adropin düzeyi ile karşılaştırılması 34
Şekil 4. Serum adropin düzeyi ile DM ve DM olmayan grupların karşılaştırılması . 35
Şekil 5. Serum adropin düzeyi ile HTN ve HTN olmayan grupların karşılaştırılması 35
Şekil 6. Serum adropinin KAH(stentli) olan ve olmayan grupların karşılaştırılması 36

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini esirgemeyen hoşgörü ile bizi karşılayan değerli hocalarım; Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Ednan BAYRAM, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Doç. Dr Yavuzer KOZA, Doç. Dr. Oktay GÜLCÜ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim SARAÇ, Dr Öğr.Üyesi Sidar Şiyar AYDIN'a ve eğitimimin yanında tez sürecimde bana yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gökhan CEYHUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Kamber KAŞALİ'ye ve Arş. Gör. Dr. Esra GÖZÜTOK'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel zamanlar geçirdiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, tezime katkılarından dolayı değerli asistan arkadaşlarım; Rauf MACİT, Yunus GEYİK ve Kadir Selçuk ÇANTAŞ'a mezun olan abilerimiz Murat ÖZMEN ve Onur ALTİNKAYA'ya ve beraber çalıştığım tüm kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bütün yaşamım ve eğitimim boyunca yanımda olan, bu günlere gelmemde bana her konuda destek olan aileme, hayat arkadaşım eşime ve oğlum Ali Ehsan Hamdard'a şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Noorullah HAMDARD

ÖZET

Koroner Kronik Total Oklüzyonda Oluşan Kollateral Dolaşımın Etkinliğinin Biyokimyasal Olarak Serum Adropin Düzeyi İle Değerlendirilebilirliği

Amaç: Biz bu çalışmamızda serum adropin düzeyinin stabil iskemik koroner kronik total oklüzyonu olan hastalarda kollateral ile ilişkisini incelemeye aldık ve koroner revaskülarizasyonu açısından Japon kronik total oklüzyon skorlama sistemini kullanarak serum adropinin biyobelirteç öngörülebilir bir parametere olabileceğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: 2022-2023 tarihleri arasında tek merkezli prospektif çalışma olarak kliniğimizde anjina ve ekivalanı ön tanısıyla tetkik edilerek koroner arter görüntüleme yapılan hastaların koroner arterinde aterosklerotik plak ve/veya lezyon tespit edilen stabil iskemik kalp hastalığı kontrol grubu 40 hasta ve koroner arterlerin herhangi birinde kronik total veya subtotal oklüzyon saptanan kollateral yaygınlığı olan 50 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Adropin ve diğer kan parametreler ölçüldü, veriler IBM SPSS 20 (statistical package for social sciences) istatistik analiz programı ile yapıldı.

Bulgular: Koroner kronik total oklüzyonu olan stabil iskemik kalp hastalığı çalışma grubunda ortalama serum adropin düzeyi 52.76 ± 41.7 pg/mL tespit edilirken stabil iskemik kalp hastalığı kontrol grubunda adropin serum düzeyi 35.76 ± 4.88 pg/mL tespit edildi. (p değeri<0.001) istatistiksel olarak anlamlı ölçüldü. Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein çalışma grubunda ortalama 8.7 ±7 mg/dL olarak tespit edildi ve kontrol grubunda ise ortalama 5.3 ± 5 mg/dL p=0.050 gruplar arası sınırda anlamlılık kazandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda serum adropin düzeyinin koroner kronik total oklüzyon oluşumu sırasında gelişen kollateral vasküler desteğin yaygınlığı ile ilişkili olduğunu bulduk. Serum adropin düzeyinin aynı zamanda koroner arter hastalığında risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, durumlarında serum düzeylerinin değişebileceğinden çalışma ve kontrol gruplarının

risk faktörleri açısından homojenizasyonu istatistiksel olarak farklılık oluşturabileceği için koroner kronik total oklüzyonda kollateral gelişiminde serum adropin rolünün anlaşılabilmesi için daha geniş ve spesifik çalışma grupları önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: kronik total oklüzyon, J-KTO skoru, adropin

ABSTRACT

Biochemical Evaluation of the Efficiency of the Collateral Circulation in Coronary Chronic Total Occlusion by Serum Adropin Level

Aim: In this study, we researched the relationship of serum adropin level with collateral circulation in patients with stable ischemic coronary chronic total occlusion and by calculating the Japon chronic total occlusion score, we aimed that serum adropin could help as a predictable biomarker of chronic total occlusion for interventional procedure.

Material and method: between 2022 and 2023 as a single center prospective study, patients who admitted in our clinic for examination with a preliminary diagnosis of angina and equivalence underwent coronary angiography and patients with atherosclerotic plaque or lesion detected in the coronary artery classified as a stable ischemic heart disease control group (n=40) and patients with total or subtotal occlusion in any of the coronary arteries were included in the coronary chronic total occlusion study group (n=50). Demographic and clinical characteristics of all patients were recorded. Adropin and other blood analyzes were performed. Data were statistically analyzed with IBM SPSS 20 (statistical package for social sciences) programe

Results: While the average serum level of adropin in the stable ischemic heart disease with coronary chronic total occlusion (study group) was determined as 52.76 ± 41.7 pg/mL, and the serum level of adropin in the stable ischemic heart disease (control group) was determined as 35.76 ± 4.88 pg/mL ($P<0.001$) was measured statistically significant. The average of high sensitivity -C reactive protein in the study group was determined as 8.7±7 mg/dL and in the control group, the average was 5.3 ± 5 mg/dL and p=0.05, which was borderline significant between groups.

Conclusion: As a result of our study, we found that serum adropin level is associated with coronary collateral growth. Because of adropin serum level is changed in cases of hypertension, diabetes mellitus and obesity at the same time coronary artery

disease which accepted as a risk factor thus, in both hands, on the behalf of risk factors in order to be homogen statisticsel differences larger study groups will be recommendable to understand the role of adropin over collateral development in coronary chronic total occlusion.

Keywords: chronic total occlusion, J-CTO score, adropin

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık rastlanılan nedenidir. Bu kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %50'si koroner arter hastalığı (KAH) ve %20' si inme sonucunda gerçekleşmektedir (1).

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre ise halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (2). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yılda yaklaşık 17,6 milyon ölüme neden olan dünya çapındaki ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Popülasyon düzeyinde, geleneksel klinik risk faktörleri atfedilebilir riskin büyük bir kısmını açıklamaktadır (3-4). Ancak bunların bireylerde gelecekteki KVH olaylarını tahmin etme yetenekleri daha sınırlıdır (5).

Ateroksklerоz gelişimi, endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, trombüs oluşumu, monositlerin infiltrasyonu ve bunların makrofajlara farklılaşması ve lezyonda yerleşik makrofajların köpük hücrelere dönüşmesi olmak üzere çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir (6). Koroner arter hastalığı, kararlı angina pektoristen, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (7).

Adropin, enerji homeostazisinin ve insülin yanıtının sürdürülmesinde rol oynadığı görünen, yakın zamanda tanımlanmış bir proteindir. Karaciğerde ve beyinde ifade edilen enerji homeostazis ilişkili (Enho) gen tarafından kodlanmıştır (8).Adropinin kardiyovasküler fonksiyonların potansiyel bir düzenleyicisi olduğunu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve gelişiminde koruyucu bir rol oynadığını öne süren kanıtlar artmaktadır. Adropin, endotel hücrelerinde hücre içi sinyal iletim yollarını tetikleyerek endotel fonksiyonu ve anjiogenezi düzenler (9).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stabil Iskemik Kalp Hastalığı

Stabil iskemik kalp hastalığı (SİKH) kronik stabil anjina, asemptomatik iskemi, geçirilmiş miyokardial infarktüsü ve geçirilmiş koroner revaskülarizasyonu, bununla beraber tıkayacı olmayan koroner arter aterosklerozis mikrovasküler düzeyde hastalıklar dahil olmak üzere geniş yelpezeye kapsamaktadır. Bu iskemik kalp hastalığın spektrumu unstabil hale gelebileceğinden bazı uzmanlar kronik koroner sendrom (CCS) terimini tercih etmektedir. SİKH epikardiyal arterlerin aterom plak sonucu tıkanması veya tedrici olarak daralması sonucu ortaya çıkmaktadır. bununla beraber bazı hastalarda endotelial disfonksiyonu, mikrovasküler hastalık ve vasospasm tek başına veya aterosklerotik koroner arter ile kombine bir şekilde eşlik edebilir. Koroner arterleri ekstrinsik kompresyon, miyokardial köprüleme, emboli, sistemik vaskülit aracılıklı koroner artrit ve radyason ilişkili koroner arter hastalık sonucu tıkanabilir (1).

2.2. Anjina Pektoris

Göğüs ağrısı kalp ya da kalp dışı nedenlerden kaynaklı olabilir. Göğüs ağrısının kardiyak kökenli olması ‘anjina pektoris’ olarak ifade edilir. Miyokardın oksijen ihtiyacı ile oksijen sunumu arasındaki orantısızlıktan kaynaklanır (10). Anjina pektorisin klinikte sık karşılaştığımız alt tiplerinden biri stabil anjina (SAP) pektoristir. SAP, tipik göğüs ağrısı varlığı, ağrının fiziksel ya da emosyonel stresle ortaya çıkması, istirahat ya da nitratla geçmesi olarak ifade edilir. Bu özelliklerin hepsinin bulunması SAP tanısını koydurur (11). Anjinanın şiddeti hastadan hastaya ya da aynı hastada farklı zamanlarda farklı seviyelerde olabilir. Günümüzün pratiğinde en sık kullanılan sınıflama Kanada Kardiyovasküler Derneği’nin yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre anjina şiddeti dört dereceye ayrılmıştır. Tablo 1’de şematize edilmiştir (12).

Tablo 1. Anjina Pektoris'in Sınıflandırılması (12)

Sınıf	tanımlama
Sınıf I	Semptomların düzeyi 'Olağan aktivite anjinaya neden olmaz' Sadece ağır ya da hızlı veya uzun süreli zorlanmayla anjina
Sınıf II	Olağan aktivitede hafifçe kısıtlanma' Hızlı şekilde yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş yukarı veya yemekten sonra yürürken; soğuk havada, duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde anjina
Sınıf III	Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma' Normal koşullarda birkaç blok yürümeyle, bir kat merdiven çıkmayla ya da düz yolda, normal hızda yürürken anjina
Sınıf IV	Rahatsızlık ortaya çıkmadan hiçbir fiziksel aktivite yapamama' veya 'istirahatte anjina

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Ateroskleroz Tanımı

Ateroskleroz, arterlerde kronik inflamasyon ve lipit birikimi ile karakterize olup nihayetinde artere giden kan akışını kısıtlayarak kalp krizi ve iskemik felce yol açar (6). Birçok çalışma anormal lipit metabolizmasının, inflamatuar yanıtların ve hemodinamik değişikliklerin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz oluşumunda kritik oyuncular olduğunu gösterilmiştir (13). Okside düşük dansite lipoprotein (OksLDL)'den (ve onun aterojenik bileşenlerinden), kolesterol kristallerinden, inflamatuar uyaranlardan ve bozulmuş kan akışından kaynaklanan aterojenik olaylara maruz kaldıktan sonra endotel hücreleri aktive olur. Endotel kaynaklı nitrik oksit (NO)'daki azalma, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma olarak ortaya çıkan endotel fenotipik değişikliklerinin bir nedenidir. Endotel aktive edildiğinde, İntrasellüler Adezyon Molekül-1(ICAM-1), Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1), Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1 (VCAM-1), P-selektin ve E-selektin gibi çeşitli adezyon moleküllerini eksprese eder ve bunlar aktive endotel hücrelerine bağlanan ve arter duvarına nüfuz eden nötrofilleri ve monositleri çeker (14).

2.3.2. Aterosklerozda Rol Alan Hücreler ve Faktörler

2.3.2.1. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki, lümeni çevreleyen tabakaya "intima" denir. Tek sıra biçimde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi (DKH) intimayı oluşturur (15).

2.3.2.2. Vasküler Endotel

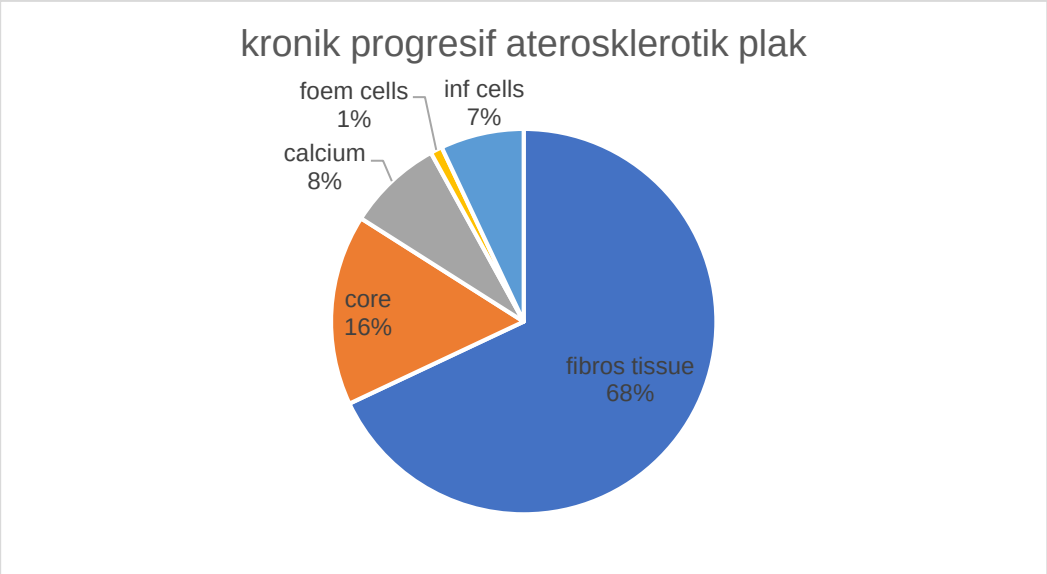
Endotel, vasküler arteriyel, venöz ve lenfatik damarları kaplayan devamlı tek hücre tabakasıdır. Endotel sıklıkla bir bariyer olarak anılır, ancak bu çok statik bir tanımdır, çünkü endotel çevredeki dokulara ve organlara enerji sağlama işlevini mümkün kılmak için kanı aktif olarak entegre eder, koordine eder ve bölümlere ayırır. Endotelin kan, dokular ve organlar arasında anatomik bir varlığa sahiptir ve aynı zamanda vasküler hareketsizlik ve kanın pıhtılaşmasından, doku hasarından ve çoğunlukla diğer iskemik patolojilerden korunma açısından çok daha geniş işlevlere hizmet eder (16). Arterial intimanın endotel hücresi kan yüzeyi ile kritik olarak ilişkilidir. Arterial endotel hücreleri vasküler homeostaziste büyük önem arzeden birçok yüksek oranda düzenleyeci mekanizmaya sahiptir bu da sıklıkla arterial hastalık patogenezinde ters bir şekilde ilerler (17).

Vasküler tonusun düzenlenmesi açıkça endotelin önemli bir fonksiyonudur. NO, endotel tarafından üretilen birincil vazodilatör moleküllerden biridir. Sağlıklı endotel hücrelerinde NO, kofaktör olarak tetrahydrobiopterin (BH4) yardımıyla endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla L-argininden üretilir. (18). Daha sonra NO, komşu vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklazın aktivasyonuyla cGMP'ye bağımlı vazodilatasyon ortaya çıkar. Ek olarak çeşitli moleküller endotel kaynaklı hiperpolarizasyonu ortaya çıkararak vazodilatasyonu uyarır. Bu moleküller arasında hidrojen sülfit (H2S), karbon monoksit, araşidonik asit metabolitleri ve H2O2 yer alır (19). Endotel ayrıca endotelin 1(ET-1), anjiotensin 2, tromboksan A2, trombin, süperoksit anyonu gibi çeşitli vazokonstriktör moleküller de

üretir. Bu moleküller fizyolojik koşullar altında trombosit aktivitesini, pıhtılaşma kademesini ve fibrinolitik sistemi düzenlemek için salınır. Bununla birlikte, çoğu durumda, vazokonstriktör moleküllerin aşırı salınımı, hipertansiyonda endotel disfonksiyonuna ve KVH'nın ilerlemesine yol açan birincil olaydır. Böylece vazodilatasyon ve vazokonstriktörlerin dengesi, arteryel yapıyı ve yeniden yapılanmayı düzenlemek için hassas bir şekilde ayarlanmıştır (20)

2.3.2.3. Düz Kas Hücresi

İnsanların damar duvarındaki düz kas hücrelerin çoğunluğu medial tabakada bulunmasına rağmen, önemli sayıda düz kas hücresi intima içinde de mevcuttur. "İntimal kalınlaşmalar" olarak bilinen bu alanlar "eksantrik" veya "yaygın" olabilir, ancak bu iki tip sıklıkla bitişiktir ve birbirlerinden ayırt edilmesi zor olabilir (21). Vasküler kalsifikasyonda rol oynayan anahtar hücre tipi düz kas hücresidir. Düz kas hücreleri çizgili olmayan, istemsiz, kontraktil hücrelerdir (22). Düz kas, kan damarlarının en iyi şekilde çalışması için gereklidir; öncelikle kalbe karşı kasılma ve gevşeme yoluyla kan basıncını korur (23). Vasküler düz kas hücrler ayrıca kan damarlarının hücre dışı matriksinin (ECM) korunmasında ve yeniden şekillenmesinde hayati bir rol oynar (24). Düz kas hücresi vasküler homeostasis'ta birçok önemli fonsiyona sahiptir; bu da vasküler hastalıkların patogenezinde ve kardiovasküler (KV) ilaçın hedef tedavisinde yer alır. Düz kas hücreleri media tabakasından göç edip çoğalarak intimayı hiperplastik lezyon haline getirerek ateroskleroz ve restonoz oluşumunda katılıyor. Mesala perkütan girişim sonrası stent daralması ve venoz greftlerin komplikasyonu olarak anastomoz bölgenin hiperplazisi gibi. Düz kas hücrelerin ölümü aterom plağını istikrarsız hale getirebilir veya ektatik yeniden biçimlenye kayabilir nihayetinde anevrizmaya sebebiyet verebilir (17). düz kas hücreleri ve ürettikleri kolajenden zengin matriks, plaklara stabilite kazandırarak onları çok daha kötü sonuçlara plak yırtılması ve tromboz karşı korur sekil:1'de şematize olarak verilmiştir (25).



Şekil 1. Gelişmiş koroner plağın ortalama bileşimi.
(Journal of the American Collage of cardiology volume 47, issue 8, 18 april 2006, pages C7-C12) uyarlanmıştır.

2.3.2.4. Makrofajlar

Makrofajların esas olarak, yaygın bir şekilde mononükleer fagosit sistemi (MPS) olarak bilinen kemik iliği veya dalaktan türetilen dolaşımdaki monositlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (26). Dolaşımdaki monositler, doku hasarı, patojenler ve proinflamatuar sitokinler ve kemokinler gibi çeşitli indükleyiciler tarafından spesifik doku bölgesine toplanır (27). Arteriyel plaklardaki başlıca bağışıklık hücresi popülasyonu olan makrofajların, bağışıklık tepkilerinde ve aterosklerozun ilerlemesinde merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (28). Makrofajlar öncelikle dolaşımdaki monositlerden ve yerleşik dokulardan kaynaklanır. Bunlar aktive edilmiş endotelyal hücrelere bağlanarak ve subendotelyal hücre boşluğuna girerek lezyon bölgesine toplanırlar (29). Plak içinde makrofajlar, lipit birikintisi parçacıklarını alabilir ve köpük hücrelerine dönüşebilir; bu, erken aterosklerotik lezyonun belirleyici olaylarından biridir (30).

2.3.3. Aterogenezde Temel Basamaklar

2.3.3.1. Endotel Disfonksiyonu

Ross ve Glomset tarafından aterosklerozun ilk karakterizasyonu, aterosklerozun arteriyel endotele verilen" hasar" a bir yanıt olarak meydana geldiğini ve bunu endotelyal yüzeyin açıkta kalan bölgesinde endotelyal soyulma, trombosit yapışması, agregasyon ve degranülasyonun takip ettiğini ileri sürmüştür (31). Endotel, aterojenik ve proinflamatuar uyarılarla aktive olur ve başta VCAM-1 olmak üzere adezyon moleküllerinin ekspresyonu upregulasyonu ve monositler ve T hücreleri birikir. VCAM-1'in yanı sıra, hücreler arası adezyon molekülü-1, E selectin ve P selectin gibi diğer adezyon molekülleri muhtemelen kanla taşınan hücrelerin aterosklerotik lezyona toplanmasına katkıda bulunur (32-33).

Ateromanın başlangıç yeri olan arteryel intima ile kan arasındaki arayüzü sağlayan endotelyal tek tabakadaki değişiklikler, aterogenez sırasında erken dönemde ortaya çıkar. Aterojenik risk faktörlerine maruz kalma, endotel hücreleri tarafından nitrik oksit gibi endojen vazodilatörlerin üretimine müdahale eder (34).

Kolesterol içeren bir diyetin tüketilmesi, kan lökositlerini endotel yüzeyine bağlayan vasküler hücre adezyon protein 1 gibi adezyon moleküllerinin ve bağlı lökositlerin intima içine girişini teşvik eden kemoattraktanların ekspresyonunu aktive edebilir (35).

2.3.3.2. LDL'nin Oksitlenmesi

Tuzağa düşmüş düşük dansite lipoprotein kolesterolü (LDL-C)'nin oksidatif modifikasyonunun iki aşamada meydana geldiği düşünülmektedir. İlk aşama, monositlerin toplanmasından önce meydana gelir ve apoB'de çok az değişiklikle LDL-C'deki lipitlerin oksitlenmesiyle sonuçlanır. İkinci aşama ise, monositlerin lezyona toplanması, makrofajlara dönüşmesi ve muazzam oksidatif kapasitelerine katkıda bulunmasıyla başlar. Bu ikinci aşamada, LDL-C lipitleri daha fazla oksitlenir, ancak LDL-C'nin protein kısmı da değişir, bu da LDL-C reseptörü tarafından tanınma

kaybına ve çöpçü reseptörler ve/veya oksitlenmiş LDL-C reseptörü tarafından tanınmaya yol açar. Reseptör tanımadaki bu geçiş, hücrenin kolesterol içeriği tarafından düzenlenmeyen reseptörler tarafından LDL-C'nin hücresel olarak alınmasına yol açar. Bunun sonucu büyük miktarda kolesterol birikmesidir. Bu tür kolesterol yüklü hücreler köpüklü bir sitoplazmaya sahiptir ve köpük hücreleri olarak adlandırılmıştır; bunlar arteriyel yağlı çizginin kendine özgü özellikleridir (36-38).

2.3.3.3. Lökositlerin Birikmesi ve Köpük Hücre Oluşumu

Aktive edilmiş endotel hücreler intimaya seçici monosit alımını tetikler. Bu süreç in vitro olarak görselleştirilmiştir (39). Kısaca, monosit alımı, monosit yakalama ve endotel üzerinde yuvarlanma ile başlar, bu da esas olarak P-selektin aracılığıyla gerçekleşir (40). Daha sonra monosit yuvarlanması azalır ve monositler endotele sıkı bir şekilde bağlanır (41). Bu, monositlerin integrinlerin endotel hücrelerindeki VCAM-I ve ICAM-I bağlanmasını aracılık ettiği bir süreçtir (42). Ek olarak, monositler endotel üzerinde yuvarlanırken, kemokin benzeri kemotaktik 1,2,4 (CXCL1, CXCL2, CXCL4) gibi endotel yüzeyine bağlı kemokinler tarafından aktive edilir ve bu, monosit yapışkanlığını arttırır (41-43). Daha sonra monositler intima boşluğuna göç eder. Bu hareket endotel hücre bariyeri, bazal membranı ve perisit tabakası boyunca geçişi içermektedir. Göç süreci, daha önce proinflamatuar sinyallere yanıt olarak salgılanan kemokinler tarafından gerçekleştirilir (44). Monosit toplanmasıyla ilgili olarak, MCP-1 (aynı zamanda CCL2 olarak da adlandırılır), monosit göçüne aracılık eden en sık kemokindir (45). MCP-1 esas olarak endotel hücreler, düz kas hücreleri ve intimanın monositleri ve makrofajları tarafından üretilir ve ekspresyonu, proinflamatuar uyaran veya doku hasarından sonra upregule edilir ve dolaşımdaki monositlerin plazmadan intimaya transendotelyal göçünü kolaylaştırır (46). Monositler intimaya girdikten sonra, makrofajlara farklılaşarak M1(proinflamatuar) veya M2 (anti-inflamatuar) fenotipine polarize olabilir (47). Bununla birlikte, makrofajlar inflamatuar ortamdaki değişikliklere karşı duyarlılık gösterirler ve yeni sinyallere yanıt olarak fenotiplerini proinflamatuardan antiinflamatuara çevirebilirler (48). M1 makrofajları inflamatuar sitokinleri ve kemokinleri serbest bırakır. Monosit alımını ve inflamatuar yanıt yayılımını teşvik eden NO ve reaktif oksijen türlerini (ROS) üretir (49). Yine de, aterosklerotik

lezyonların proinflamatuar mikro ortamı, hem M1 hem de M2 makrofajlarında ABCA1 akış sistemini bozar ve plak gelişimine katkıda bulunan fare makrofajlarıyla yapılan deneylerde gösterildiği gibi köpük hücre birikimini teşvik eder (50). İnsan koroner intimasındaki köpük hücrelerinin en az %50'si monositten ziyade vasküler düz kas hücrelerinden türetilmiştir, bu da vasküler düz kas hücrelerin ateroskleroz gelişimindeki öneminin temelini oluşturmaktadır (51).

2.3.3.4. Plak Kalsifikasyonu

Makrofaj ve sentetik vasküler düz kas hücre ölümü üzerine matriks keseciklerinin salınması plağın kalsifikasyon sürecini başlatır (52). Plak içinde kemik benzeri bir oluşum olarak bulunur ve inflamatuar bölgelerde kollajen liflerinde lokal bir azalma ile başlar. Çekirdeklenme bölgeleri, amorf kalsiyum fosfata ve son olarak kristal yapılara dönüştürülen kalsiyum ortofosfatı biriktirir (53). Aterosklerotik plaklarda fokal kalsifikasyon çok yaygındır ve yaşla birlikte artar (54). Toplam kalsifikasyon miktarı (koroner arter kalsiyum skoru) koroner plak yükünün gerçek bir göstergesidir ve geleneksel risk faktörü skorlaması ile sağlananın ötesinde prognostik bilgiler sağlar (55).

2.3.3.5. Lipitten Zengin Çekirdek ve Fibröz Kılıf Oluşumu

Aterogenezin başlarında, aterojenik lipoproteinler, çöpçü makrofajlar tarafından intimadan temizlenir ve hücre içi lipid birikimine (köpük hücre oluşumu) yol açar. Bu prensipteki koruyucu fonksiyon, köpük hücreleri öldüğünde ve lipidi plak içinde yumuşak, dengesizleştirici ve oldukça inert nekrotik (ateromatöz) bir çekirdek olarak geride bıraktığında, baskılanabilir ve zararlı, hastalığa neden olan bir yola dönüşebilir (56). Aterojenik lipoproteinler ayrıca köpük hücrelerinden geçmeden intima içinde tutulabilir ve birikebilir (57). Lipitten zengin ateromatöz çekirdek vasküler, hiposelüler, yumuşak yulaf benzeridir ve destekleyici kollajenden tamamen yoksundur. Boyutu elbette bir plağın stabilitesi açısından kritik öneme sahiptir. (56). Bir yandan DKH'leri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir (58).

2.3.4. Aterosklerozda Risk Faktörler

2.3.4.1. Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, yüksek serum trigeliserit (TG), düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) konsantrasyonları ve yüksek konsantrasyonlarda LDL-C ile karakterizedir. Özellikle, yüksek serum LDL-C seviyeleri ile artan KV hastalık riski arasındaki ilişki, KV risk önlemenin birincil hedefi olarak LDL-C'yi öneren mevcut kılavuzlarda dislipideminin yönetiminin temelini oluşturmaktadır (59). Bununla birlikte statinlerin LDL-C düşürücü etkileri nedeniyle hastalarda KV risk önemli ölçüde azalmış olsa da, LDL-C hedeflerine ulaşan bazı kişiler lipoproteinin diğer biyobelirteçlerinin olumsuz etkilerine maruz kalabileceğinden bu bireylerde hala bir KV risk bulunmaktadir (60). Belirli bir şekilde aterosklerozun lipid teorisine göre, lipid peroksidasyonu ve LDL-C'nin oksidasyonu aterosklerozun başlatılmasını ve daha da ilerlemesini tetikler (61). Pek çok kardiovasküler risk faktörü arasında yüksek plazma kolesterol düzeyi, bilinen diğer risk faktörlerinin yokluğunda bile aterosklerozin gelişmesini yönlendirmek için muhtemelen yeterli ve benzersizdir (62).

2.3.4.2. Diabetes Mellitus ve Aterosklerozis

Diabetes Mellitus (DM), göz ve böbrekteki mikrovasküler hastalığın iyi bilinen bir nedenidir, ancak kronik yüksek kan şekeri aynı zamanda karakteristik dislipidemi, yüksek kan basıncı, vasküler inflamasyon ve protrombotik eğilim de dahil olmak üzere anormal durumların bir kombinasyonunu da teşvik eder. DM KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde iki ila üç kat arttırmaktadır (63). Diyabetik hastalarda LDL-C kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL-C partiküllerinin daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir (64)

2.3.4.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biridir. Çoğu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu

haline gelmiştir (65). Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespit edilmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Ortak Ulusal Komite'nin Yedinci Raporuna göre, yüksek tansiyon, sistolik kan basıncının (SKB) 140 mm hg'nin üzerinde olması ve/veya diyastolik kan basıncının (DKP) 90 mm hg'den büyük olması olarak tanımlanmaktadır. SKB'si 120 mm hg ile 139 mmHg arasında veya DKB'si 80 mm hg ile 89 mm hg arasında değişen hastalar prehipertansif olarak sınıflandırılır. Hipertansiyonun risk geliştirmesi daha yüksektir ve bu nedenle tıbbi müdahale gerektirir (66). NO güçlü bir vasodilatör olduğu gösterilmiştir ve endotelden salınımı, asetilkolin gibi vazoaktif maddeler tarafından tetiklenebilir (67). Bu nedenle NO, kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (68).

2.3.4.4. Obezite

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5 ile 24.9 kg/m^2 aralığı normal, 25 ile 29.9 kg/m^2 aralığı kilo fazlalığı, ≥30 kg/m^2 obezite, ≥40 kg/m^2 ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (69). Aterosklerotik süreç çocukluk çağında kolesterol esterlerinin makrofaj köpük hücreleri tarafından alınması ve bunların damar duvarlarında birikmesiyle arteriyel intimanın kalınlaşmasıyla başlar. Daha fazla lipit birikimi, genç yetişkinlerde neredeyse her yerde mevcut olduğu görülen yağlı çizgilerin gelişmesine yol açar (70). Obezitede endotel disfonksiyonu, temel olarak inflamasyon ve oksidatif stres ortamında nitrik oksidin biyoyararlanımının azalmasından kaynaklanır, aterosklerozun ilerlemesi için de temeldir (71). Ek olarak obezitenin neden olduğu iltihaplanma, düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu olasılığını artırır, bu da aterogenezi teşvik eder (72).

2.3.4.5. Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk teşkil eder. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, yaşın en önemli bağımsız risk faktörü olduğu ve her bir yaş artışında KAH riskinin erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %4,7 arttığı belirtilmiştir (73). Kadınlarda KAH riski erkeklere göre 1/7 iken, oran

gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir. Kadınlarda, KAH erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak MI ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir (74).

2.3.4.6. Sigara

Tüm yaş gruplarında KVH gelişiminde en güçlü risk faktörlerinden biri sigara esas olarak yer alır. Kardiyovasküler hastalığı olan sigara için hastalarda ani ölüm riski, MI, ve tüm nedenlere bağlı ölüm sigara içmeyenlere göre 5 kat risk artmaktadır. Sigara alfa-adrenerjik aracılıklı koroner arter tonusu arttırarak koroner kan akımı düşürüp miyokard oksijen talebini artırdığından akut olarak anjinayı agreve eder. Pasif sigaraya maruz kalanlar aktif içiciler kadar KVH riksine sahiptir (1). Ülkemizde de TEKHARF çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (75). Türkiye'de erkeklerde sigara içiciliğinde azalma gözlenirken, kadınlarda ise artış izlenmektedir (73). Sigarayı bırakmada kadınlar erkeklere oranla daha zorlanmaktadır. Bunda en önemli etken kilo alma korkusudur. Kilo artışının sigarayı bırakmaktan doğan yararı gölgelemesi istenmeyen bir durumdur (76).

2.3.4.7. İnflamasyon

İnflamasyon, aterosklerozun temel bir bileşenidir (77). Aterotromboz uzun zamandan beri inflamatuar bir hastalık olduğu düşünülüyor bununla beraber son birkaç yılda olan tedavi edici girişimsel calışmalar inflamasyonun değişebilen katkılayıcı olduğu kanıtlanmaktadır. Aterosklerozun erken evresinde, aterosklerozun nedenleri endotel hasarı, anormal lipit metabolizması ve hemodinamik hasardır; ve aterojenik sürecin, endotelyal hücrelerde akım aracılı inflamatuar değişikliklerin eşlik ettiği düşünülmektedir (78). Endotelyal hücreler aktive edildiğinde monosit kemoattraktan protein-1, interlökin 8 (IL-8), ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin, ve diğer inflamatuar faktörleri eksprese eder, endotele bağlanan ve arter duvarına infiltere olan lenfositleri ve monositleri çeker ve inflamasyon oluşmaya başlar (79). Makrofajlar, lenfositler (T ve B hücreleri), dendritik hücreler, endotel hücreler, vasküler düz kas hücreleri (VSMC)'ler, interlökinler, adezyon molekülleri ve tümör nekroz faktör alfa

(TNF-α) gibi birçok hücre ve sitokin bu sürece dahil olur (80). Bununla birlikte anti-inflamatuar sitokinler IL-35 ve IL-10, mitokondriyal ROS üretimini azaltarak endotelyal aktivasyonu bloke eder (81). Transkripsiyon faktörü nükleer faktör kB (NF-kB), insan periferik kan mononükleer hücrelerinde LPS stimülasyonuna yanıt olarak TNF-a, interlökin-6 (IL-6), MCP-1, IL-1b ekspresyonunu artırarak vasküler inflamasyonun ana düzenleyicisini temsil eder (82).

2.3.4.8. Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), plazma proteinlerinin yüksek oranda korunmuş pentraksin ailesine ait olan ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminde model tanıyan bir molekül olarak görev yapan bir akut faz reaktanıdır (83). CRP, esas olarak karaciğerde IL-6, IL-1β ve tömür nekroz faktör alfa (TNFa) uyarımı ile üretilir. Doku hasar gördüğünde inflamatuar yanıt sistemi aktive olur; makrofajlar hasarlı dokuda birikir ve büyük miktarlarda IL-6 ve TNFa salgılar, bu da karaciğerin büyük miktarlarda CRP sentezlemesine neden olur. Yağ dokusu gibi diğer dokular, proinflamatuar uyarılar altında CRP'yi sentezleyebilir (84). Şu anda, bireysel hastalarda ve risk altındaki popülasyonlarda aterosklerotik kardiovasküler hastalığın değerlendirilmesinde yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinin (hs-CRP) güçlü, klinik olarak faydalı bir biyobelirteç olarak uygulanmasına büyük önem verilmektedir (85). On yılı aşkın bir süredir, ABD ve Avrupa'da geniş ölçekli prospektif gruplardan elde edilen veriler inflamatuar biyobelirteç CRP'inin öngördürücü değerinin en az kolesterol kadar büyük olduğunu tutarlı bir şekilde belirtmişlerdir (86-87). CRP seviyeleri sıklıkla aterosklerozu olan hastaların teşhisi, tedavisi ve izlenmesi için faydalı bilgiler sağlayabilir ve hastanın çeşitli uyarıcı faktörlere verdiği yanıtları doğrulayabilir (88). Ayrıca nedensel bir rolü destekleyen çalışmalar, CRP'nin LDL'ye bağlandığını ve aterosklerotik plaklarda mevcut olduğunu gösteren kanıtlara işaret etmektedir (89).

2.3.4.9. İnterlökin-6

İnterlökin-6 pleiotropik bir sitokindir ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemini içerir ve akut faz yanıtını ve kronik inflamasyonu düzenlemeye hizmet eder (90). Koroner kalp hastalığı olan hastaların kan örneklerinde IL-6 düzeyleri ölçülerek,

koroner kalp hastalığı olan grupta kan IL-6 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastalık ne kadar ciddi olursa, inflamatuar indeks de o kadar yüksek olur (91). IL-6'nın genetik eksiklğinin diyet ve/veya patojenle ilişkili aterosklerotik plakların oluşumunu artırdığı bulunmuştur. Bu nedenle IL-6, aterosklerotik plakların hassasiyetini tahmin etmede potansiyel bir belirteç olabilir (92).

2.4. Adropin

Adropin, mikrodizi analiz vasıtasıyla total gen ekspresyonu incelerken melanocortin 3 (Mc3r) eksik olan C57BL/6 sıçanların karaciğerinde hipotalamik metabolizma düzenlenmesi sırasında 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Kumar ve takımı karaciğerde yeni bir transcript farkettiler. Bu transkrip obez farelerde downregüle edilen kısa ve oldukça korunmuş bir amino asit (a.a) dizisini 76 a.a kodlanmıştır. Daha fazla araştırma, kodlayıcı genin enerji homeostazis ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğunu ortaya çıkardı. Böylece, enerji homeostazis ilişkili (Enho) gen olarak adlandırıldı. Adropin adı ateş yakmak anlamına gelen latince "aduro" ve yağ anlamına gelen "pinguis" kelimelerin baş hartlerinden türetilmiştir. Adropin düzeyinin besin alımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin Kumar ve ark. Yüksek yağlı bir diyetle (HFD) beslenen zayıf C57BL/6J farelerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğerde daha yüksek adropin eksprese ettiğini, aç kalan zayıf C57BL/6J farelerinin ise azalmış bir adropin seviyesi gösterilmiştir.İlginç bir şekilde, diyete bağlı obezite (DIO) farelerinin kullanıldığı başka bir deneyde, zayıf farelere karaşılaştırdığında karaciğer enho gen ekspresyonu seviyesinin azaldığı gösterilirken, bu sebeple uzun süre yüksek yağlı diyetin adropinin normal aktivitesinin tahrip ettiğini açıklamaktadır.

Adropinin sagılanan ve aynı zamanda membrana bağlı bir peptid olduğu rapor edilmiştir. Önceki raporlar, adropinin HEK293 hücreleri ve C57BL/6J fareleri tarafından salgılandığını göstermektedir. 1-33 amino asid salgılayacı signal peptide kodlandığı düşünülmekteyken 34-76 kalıntıları biyolojik olarak aktif salgılayan domain olarak sunulmaktadır. Önemli bir şekilde 76 amino asid uzun zincir adropin insan, fare ve sıçanlar arasında %100 benzer olduğu düşünülmektedir (93).

2.4.1. Enho Gen Özellikleri ve Adropinin Doku Ekspresyonu

İnsanda Enho geni 9 numaralı kromozomda (9p13.3), 34,521,043 – 34,522,990 pozisyonundadır ve 1948 bp ebatındadır. İki ekzon ve bir introdan oluşur. Enho geni tarafından kodlanan adropin, 76 a.a uzunluğunda ve 4.499 KDa moleküler ağırlığına sahiptir. Adropinin a.a dizilimi insan, fare ve sıçanlar arasında %100 korunmuştur. Adropin sıçanlara uygulandığında 1-33 a.a salgılayıcı sinyal petidi ve 34-76 a.a biyolojik olarak aktif formdadır (93). Ancak farelerin beyninde adropin, zara bağlı bir proteindir. 1-9 a.a'lerinin N terminali sitoplazmada lokalizedir. Kanıtlar, a.a'lerin 9-30 bölgesinin transmembran alanı olduğunu ve çok zayıf tanımlanmış bir proteaz bölünnme bölgesi ile hidrofobik kalıntılar (yedi lösin, üç izolösin ve 21 a.a'ten oluşan üç valin kalıntısı dahil) bakımından zengin olduğunu göstermektedir. 30-76. amino asitlerin C terminali, plazma membranının yüzeyinin dışında lokalizedir (94). Adropinin erken keşfi, peptidin karaciğerde ve beyinde ekspresyonunu gösterilirken; daha sonra adropinin çeşitli doku ve hücrelerde doku dağılımı gösterilmiştir (93-94-95). Merkezi sinir sisteminde (CNS) peptidin immünoreaktivitesi vasküler alanda, pia maddesinde, nöroglial hücrelerde, purkinje hücrelerinde, granüler tabakada ve sıçanların merkezi sinir sistemin nöronlarında ortaya çıkmıştır (96). Renal glomerüllerin kılcal damarlarında, peritübüler interstisyel ve peritübüler bölgelerde adropin immünoreaktivitesi gözlenmiştir (97).

2.4.2. Adropin Tarafından Düzenlenen Sinyal Yolakları

Adropin, endotel hücrelerinde hücre içi sinyal iletim yollarını tetikleyebilir. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) kinaz ligandı/reseptör sinyalleme sisteminin bir reseptörü olan vasküler endotelyal büyüme faktör reseptör 2 (VEGFR2), tercihen endotelyal hücrelerde ifade edilir ve fosfotidilinositol 3 fosfokinaz (PI3K) ve ekstrasellüler sinyal düzenleyeci kinaz (ERK1/2) aktivasyon yoluyla endotel fonksiyonu ve anjiogenezi düzenler. Adropin ile tedavi edilen insan umblikal ven endotel hücreleri (HUVEC) VEGFR2 transkript ve protein ekspresyonu belirgin şekilde upregule edilmiştir. Ayrıca, adropin ile ortaya çıkan eNOS, Akt ve ERK1/2 fosforilasyonu, VEGFR2 inhibitörü SU1498 ile inkübe edilen HUVEC'lerde ve VEGFR2 susturulmuş HUVEC'lerde önemli ölçüde bozulmuştur; Bu, VEGFR2'nin

adropinin bir hedefi olduğunu ve PI3K- ve ERK1/2 aracılı endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu aşağı yönde etkisiyle sonuçlanmaktadır (9).

Boş plazmid ile tedavi edilen gruba kıyasla, adropin plazmidi alan Balb/c fareler arka bacak iskemisine takiben gelişmiş ekstremite perfüzyonu gösterildi. Bu etki iskemik gastroknemus kasında yüksek kapiller dansite ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, femoral ligasyondan 28 gün sonra adropin ile tedavi edilen farelerden izole edilen gastroknemius kasları, boş plazmid uygulanan farelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek VEGFR2 protein seviyeleri ve daha fazla eNOS, Akt ve ERK1/2 fosforilasyonu gösterildi. Bu bulgu, adropinin, eNOS biyoaktivitesinin ve endotelyal fonksiyonların düzenlenmesi gibi metabolik olmayan özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (9).

Adropin, sirtuin1 (SIRT 1)'in ihibisyonu ve Cpt1b ve piruvat dehidrojenaz kinaz 4 (PDK4) downregülsyonu yoluyla transkripsiyonal koaktivatör-1a (PGC-1a)'yi azaltır. Adropin, kastaki Notch sinyal yolakları yoluyla fosfotidilinositol 3 fostat (PIP3)'ün bazal seviyesinde potansiyel bir artışla PTEN'i downregüle ederek insülin kaynaklı Akt fosforilasyonunu arttırır. Adropin, tilapia balığın hepatositlerinde siklik adenozin monofosfat/proten kinaz A (cAMP/PKA) ve fosfolipaz C/ inositol 3 fosfat/ protein kinaz C (PLC/IP3/PKC) kaskadlarını aktivasyonu yoluyla LPL gen ekspresyonunu uyarır . Adropin , beyindeki membrana bağlı bir protein olarak hücreler arası iletişimi modüle etmek için NB-3/Notch sinyal yolunu uyarır. Ek olarak, adropinin metabolik etkilerinin altında yatan sinyal yollarının kastaki SIRT1 ve PGC-1α'yı içerdiği de rapor edilmiştir (98). Veriler, adropinin SIRT1 deasetilaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. PGC-1α'nın SIRT1 tarafından deasetillendiği ve aktive edildiği göz önüne alındığında , adropin tedavisi PGC-1α'nın hiperasetilasyonuna neden olacak , bu da Cpt-1b ve PDK-4 dahil olmak üzere PGC-1α hedef genlerinin downregülasyonuna yol açacaktır (99-102). Cpt-1b ve PDK-4'ten piruvat diydrogenaz (PDH)'ye kadar, yağ aside oksidasyonunda kapı koruyucu rol oynar (103).

2.4.3. Adropinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Adropinin kardiovasküler fonksiyonlarınn potansiyel bir düzenleyecisi olduğunu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve gelişiminde koruyucu bir rol oynadığını öne süren kanıtlar giderek artmaktadır (9). Altamimi ve ark. adropinin kardiyak enerji metabolizması, insulin sinyali ve kardiyak etkinlik üzerindeki etkisi araştırıldı. C57BL/6 farelerine, 24 saat boyunca üç kez salgılanabilir bir adropin formu (450 nmol/kg, i.p) enjekte edildi, ardından aç bırakıldılar ve kalpleri izole edildi sonra perfüze edildi. Altamimi ve ark. adropin uygulamasının, tedavi edilmemiş farelere kıyasla kardiyak işlevi, kardiyak etkinliği ve koroner akışı iyileştirdiğini gösterdi (104). Ayrıca, adenozin trifosfat (ATP) üretimi için katabolik yollardaki glikoz ve palmitat katkısı ölçülerek, adropinin kardiyak glikoz oksidasyonunun tercih edilmesindeki ve kardiyak yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonundaki önemli rolü rapor edilmiştir. Kardiyomiyositlerde adropin, G protein bağlı reseptör 19 (GPR19) aktivasyonu yoluyla hücre biyoenerjetiğini düzenler. Reseptör aktivasyonu, p44/42 fosforilasyonunun uyarılmasına ve sonuç olarak PDK-4 ve PDH fosforilasyonunun downregülasyonuna yol açar (105). Akcılar ve ark. yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda hiperlipideminin azaltılmasında düşük doz adropinin rolünü göstermiştir. Serum trigliseritleri, toplam kolesterol ve düşük LDL-C düzeylerinde bir azalmanın yanı sıra yüksek HDL-C düzeyinde bir artış bildirilmiştir (106). Zhang ve diğerleri. Serum adropin düzeyinin KAH ile ilişkisini incelemek üzere 356 hastayı dahil etmişler ve serum adropin düzeyinin KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çok değişkenli regresyon analizi, adropinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmışlar (107). Aydın ve ark. isoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsü geçiren sıçanlarda kalp kası hücreleri, glomerüler, peritübüler ve renal kortikal interstisyel hücreler, hepatositler ve karaciğer sinüzoidal hücrelerinin adropin sentezlediğini ve adropin sentezinin, karaciğer hücreleri hariç MI'dan 1-24 saat sonra arttığı gözlemlenmiştir. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar adropinin KAH hastalarında AMI başlangıcını öngörmede yeni bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (108).

2.4.4. Adropin ve Diabetes Mellitus

Adropin ilk keşfedildiğinde, dikkatlerin çoğu lipid ve karbonhidrat metabolizması ve insülin direncindeki rolüne verilmiştir. İlginç bir şekilde, bazı çalışmalar, adropin eksikliğinin diyabet gibi kronik hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir. Zang ve ark. Çinli tip 2 diyabet hastalarında adropinin serum konsantrasyonlarının kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (109). Serum adropin düzeylerinin diyabetik ve normal denekler arasında farklılık gösterdiği bildirildiğinden, çeşitli araştırmalar bu varyasyonların altında yatan mekanizmaları anlamaya çalışırlar. Örneğin, hipergliseminin, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanların karaciğerinde sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3 (STAT3) aktivasyonunun aktivatörü ve adropin ekspresyonunun artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabetik sıçanlarda adropin düzeylerinin ve Enho gen ekspresyonunun yükselmesinin altında yatan mekanizmanın STAT3 aktivasyonu yoluyla olduğu öne sürülmüştür (110).

2.4.5. Obezite ve Adropin

Obezite dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (111). İnsanlar ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, adropinin lipid metabolizması ve obezitede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yüksek yağlı bir diyetle beslenen C57BL/6J fareleri, Enho geni ifadesinde hızlı bir artış sergilerken, aç bırakılan, kontrol farelerine kıyasla bu genin ifadesini azaltmıştır. Bununla birlikte, farelere daha uzun süre yüksek yağlı bir diyet verildiğinde karaciğer Enho gen ekspresyonu azalmıştır, bu da Enho geninin beslenmede düzenleyici bir rolü olduğunu öne sürüyor ve adropin ekspresyonu diyete bağımlıdır (93). Insanlarda, adropin seviyesi, diyabetik hastalarda VKİ ile negatif korelasyon gösterir (112). Çünkü fazla kilolu ve obez hastaların zayıf hastalara kıyasla adropin seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır (109). Ayrıca, sağlıklı deneklerden elde edilen plazma numunelerinde adropin seviyeleri ölçüldüğünde, peptit seviyelerinin VKİ'si ve yaşlanma ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (113). Bu gözlem, bariatrik cerrahi geçiren hastalar üzerinde çalışılarak ve ameliyattan önce ve sonra serum adropin düzeylerinin izlenmesiyle desteklenmiştir. Bariatrik cerrahiden 6 ay sonra serum adropin seviyeleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuş,

bu da bazı hastalarda vücut kütlesindeki azalmanın bozulmuş adropin üretimini geri getirebileceği sonucuna varmıştır (114).

2.4.6. Adropin ve İnflamasyon

Araştırmacılar ve bilim adamları ayrıca adropinin inflamasyon ve ateroskleroz gibi ilgili hastalıklardaki rolüne de araştırmışlar. Adropin, endotel hücrelerin ve monosit türevli makrofajların inflamatuar tepkilerini ve VSMC'lerin göçünü ve çoğalmasını hafifletir. Sato ve ark.'nın TNF-a, monosit adezyonu, insan endotel hücreleri, ateroskleroz ve adropin arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Bu deney, insan endotel hücrelerinin adropin ve TNFa ile inkübe edilmesini ve aterosklerozda rol oynayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunun değerlendirilmesini kapsamaktadır. Sonuçlar, tek başına adropinin inkübasyonunun, genellikle TNFa tarafından uyarılan bu adezyon moleküllerinin mRNA espresyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gösterilmiştir. Bununla birlikte, adropin ve TNFa'nın her ikisi de insan endotel hücreleri ile inkübe edildiğinde, adropin adezyon molekülerinin TNFa ile indüklenen mRNA ekspresyonununu baskılamıştır; bu adropinin TNFa'nın baskılanması yoluyla endotel hücrelerinin adezyon moleküllerinin inhibe ederek anti-ateroskleroz sürecinde bir rol oynadığını açığa çıkarılmıştır (115). Obezite durumunda makrofajların yağ dokularına infiltrasyonu kronik inflamasyona neden olur. Adipositler, makrofajları ve düzenleyici T hücrelerini çeken ve yağ iltihabına yol açan TNFa ve MCP-1 gibi sitokinleri salgılar. Adropin, Akt yolunu aktive ederek PPAR-γ ekspresyonunu düzenler, böylece 3T3-L1 preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasını inhibe eder ve sonuç olarak yağ birikimini ve yağ iltihabını azaltır (116). Adropin, pankreas ve karaciğer dokularında indüklenebilir NOS ekspresyonu yoluyla TNFa ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin mRNA ekspresyonunu azaltır (117). Adropin, anti-aterosklerotik etkilerinin yanı sıra, vasküler düz kas hücrelerde fibronektin ve elastinin protein ekspresyonunu da arttırır. Fibronektin, ateromatöz plaklarda fibröz başlığın oluşumunda vasküler düz kas hücrelerin toplanması için bir tetikleyicidir (118). Adropin ile fibronektin ve elastinin artan ekspresyonu, adropinin plak stabilitesi ve vasküler elastikiyet üzerindeki etkisine katkıda bulunabilir. Adropinin, ateroskleroz patogenezine katılan üç vasküler hücrenin hepsinde birden fazla etki göstermesinin nedeni, bu hücrelerde GPR19 dışında

adropinin kendi reseptörlerinin olası varlığı ile açıklanabilir. Sonuçta, adropin infüzyonu, apolipoprotein E eksikliği olan (ApoE-/-) farelerin aortasındaki plak içi monosit-makrofaj ve vasküler düz kas hücre içeriğinin azalmasıyla aterosklerotik lezyonların gelişimini önemli ölçüde geciktirir. Fibronektin ekspresyonuna vasküler düz kas hücrelerde Akt yolu aracılık eder. Bu çalışma, adropinin, c-Src/ERK1/2 yolunun downregülasyonu yoluyla vasküler düz kas hücre proliferasyonunu baskıladığını ve muhtemelen PI3K/ Akt yolunun upregülasyonu yoluyla fibronektin ve elastin ekspresyonunu arttırdığını ileri sürmektedir. Adropinin, vasküler düz kas hücrelerde hem anti-apoptotik bir molekül olan Bcl2'nin upregülasyonu hem de pro-apoptotik bir molekül olan Bax'ın downregule yoluyla apoptozu tetiklememesi mümkündür (115).

2.5. Koroner Kronik Total Oklüzyon

2.5.1. Koroner Kronik Total Oklüzyon Tanımı

Koroner kronik total oklüzyon (KTO), tıkalı segment içinde Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) derece 0 akışıyla birlikte aterosklerotik tam damar tıkanması ve tahmini tıkanma süresi ≥ 3 ay olarak tanımlanır (119-120). Bu durumda kollaterallerden dolayı ileriye doğru akış yoktur (121). Koroner KTO nedeniyle etkilenen ana damarlar sağ koroner arter (RCA) (%43-%55), sol ön inen arter (LAD) (%24) ve sol sirkumfleks arter (LCX) (%17-20) etkilenir (122-123). Fonksiyonel koroner KTO'lar ciddi tıkanmayı temsil eder, ancak koroner arterlerin tamamen tıkanmasını temsil etmez. Bu tür işlevsel koroner KTO'lar, ileriye doğru akış olarak ortaya çıkan yan dolaşımlara sahiptir (124). Bununla birlikte, bu tür kollateral akışı bile fonksiyonel koroner KTO'larda gelecekteki iskemik olayları sürdürememektedir, bu da revaskülarizasyon ihtiyacına işaret etmektedir (125). Kanada'da çok merkezli büyük bir kayıt, Nisan 2008'den Temmuz 2009'a kadar acil olmayan koroner anjiyografi uygulanan 14.439 hastayı rapor etmiştir. ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) veya geçirilmiş koroner arter bypass cerrahisi (KABG) geçiren hastalar analizin dışında tutulmuştur. Koroner anjiyografi endikasyonları, akut koroner sendromlu ve stabil KAH'lı hastalar arasında neredeyse eşit olarak bölünmüştür. KAH'lı hastaların içerisinde 1.697'sinde (%18,4) en az bir koroner KTO olduğu tespit

edilmiştir. Diğer raporlara kıyasla bu yüzde biraz daha düşüktür, büyük ihtimalle analize daha orta derecede KAH dahil edildiği için (çalışma KAH'ı ≥ 1 koroner arterde > %50 darlık olarak tanımlamışken, diğer çalışmaların çoğunda kesme noktası ≥ %70 darlıktır. KTO lezyonlarının yarısı sağ koroner arterde yerleşmiştir (121).

2.5.2. Koroner Kronik Total Oklüzyon'un Etiyopatolojisi

Koroner KTO'lar, organize ve fibrotik hale gelen koroner trombüsten kaynaklanır (126). Koroner kronik tıkanıklığı olan hastaların %40'ında miyokard enfarktüsü öyküsü bulunmaktadır (121). KTO, aterosklerotik plak yükü ile karakterize edilen bir koroner arterin tam veya tama yakın tıkanmasından kaynaklanır. Bu tür hastaların kollateralları olmasına rağmen, kollaterallar miyokard perfüzyonunu sürdürmek için yetersizdir. Bu yetersizlik anjina ve iskemik semptomlara yol açar (127). Otopsi bulguları, koroner arterlerin tamamen tıkanmasının trombüs nedeniyle gerçekleştiğini gösteriyor. Trombüs daha sonra proksimal ve distal uçta kollajen yoğun fibröz dokularla yeniden düzenlenir. Lezyon yaşlandıkça plak kalsifiye olur ve önceki mikrokanallarını kaybeder (128). Ayrıca histolojik çalışmalar plağın proksimal kısmının distal kısmına göre daha sıkı olduğunu tespit etmiştir (129). Bu histolojik değişiklikler, anterograd veya retrograd yaklaşımla revaskülarizasyon düşünülürken önemlidir (130).

2.5.3. Koroner Kollateral Gelişimi

Koroner kollateral dolaşım (KKD), doku perfüzyonunu sürdürmek için gelişen, kalbin iskemiye adaptasyonudur (131). KKD, majör epikardiyal koroner arterleri birbirine bağlar, doğumda mevcuttur, yaşam boyunca gelişir ve total veya subtotal koroner oklüzyon varlığında pozitif arteryogeneze uğrar (132). KKD, kalbi miyokard iskemisinden korur ve KAH olan hastalarda gelişmiş sağkalımla ilişkilidir (133). Ayrıca KKD'in akut koroner sendromu, kalp yetmezliğini, ventriküler anevrizma oluşumunu, aritmiyi ve hastaneye yatış ihtiyacını önlemede önemli bir rolü vardır (134). Koroner kollateral dolaşım'ın gelişimi, KAH'ın ciddiyeti ve karmaşıklığı gibi çeşitli klinik faktörlerle (Yaşlılık, kadın cinsiyeti, diyabet, hiperkolesterolemi ve hipertansiyonun varlığı gibi) yüksek oranda ilişkilidir (135-136). İskemik doku

tarafından indüklenen yeni damarların filizlenmesi anlamına gelen anjiyogenez, miyokardda küçük bir rol oynar. Öte yandan, önceden var olan küçük kollateral arterlerin vasomotor kabiliyetlerle donatılmış daha büyük iletken damarlara dönüşmesi anlamına gelen arteriogenez, kollateral büyümenin ana belirleyicisidir (137). Arteriyogenez, endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olan ve inflamatuar bir hücresel reaksiyonu başlatan shear stresindeki artışla tetiklenir (138).

2.5.4. Kollateral Gelişiminde Büyüme Faktörü

Kardiyak kollateralizasyon sürecine potansiyel olarak dahil olan büyüme faktörleri asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), bazik fibroblast büyümek faktörü (bFGF), VEGF ve platelet türetilmiş büyüme faktörü (PDGF)'dür (139). PDGF ve bFGF haricinde, bu büyüme faktörleri normal domuz miyokardında sırasıyla eksprese edilmiş northern hibridizasyonla gösterilmiştir. Bu proteinler western blot veya diğer protein-biyokimyasal yöntemlerle belirlenebilir ancak dolaylı immünofloresan ile belirlenemez; bunun nedeni muhtemelen konsantrasyonlarının bu yöntemin tespit eşiğinin altında olmasıdır (140). Bu nedenle proteinlerin miyokardiyal dokudaki lokalizasyonu bilinmemektedir. Tüm bu büyüme faktörleri heparine bağlandığında, dolaylı kanıtlar hücre dışı matrikse işaret etmektedir (139). Yetişkin normal kalbinde bu faktörlere yönelik reseptörlerin varlığı, radyoaktif olarak etiketlenmiş VEGF14'ün bağlanma çalışmalarından şimdiye kadar yalnızca dolaylı olarak ve mitojenik yanıttan sorumlu olmayan VEGF15'in Flt-1 reseptörü için doğrudan bağlanma çalışmalarından çıkarılmıştır (141). Monositlerde başka bir tek bağlanma bölgesi bulunmuştur. VEGF monositler için bir kemoatraktan olduğundan, Barleon ve ark.'nın yakın tarihli bir makalesinde bağlanma bölgesinin taşıdığı rol kemoatraksiyon olduğu gösterilmiştir. Aslında VEGF'nin kemoatraktif etkisi, anjiyogenez için zayıf mitojenik etkisinden daha önemli olabilir. Bununla birlikte, kolaterallerin yalnızca büyüme veya anjiyojenik faktörler mevcut olduğunda ve bunların reseptörleri eksprese edildiğinde gelişmesi oldukça muhtemeldir. Bunun kollaterallenmiş kalpteki in vivo koşullar altında böyle olduğuna dair resmi kanıt açısından çok az şey var (142). Mevcut bilgilerimize göre, mikroembolize domuz miyokardiyumunda insülin benzeri büyüme fakör 1 (IGF-1) ve aFGF dışında, büyüyen damarlara yakın olan ana büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri için mRNA'nın in situ hibridizasyon yoluyla upregüle

edildiğini gösteren hiçbir çalışma mevcut değildir (143). Monositlerin, makrofajların, yeterince uyarıldığında bir dizi anjiyojenik büyüme faktörü ürettiği bilinmesine rağmen, epikardiyal köpek kollaterallerinde dolaylı immünofloresan ile gösterdiğimiz TNF-a (dolaylı olarak etkili bir anjiojenik faktör) dışında bunu kanıtlayacak hiçbir in vivo veri mevcut değildir (140). VEGF, diğer bazı mitojenlerle aFGF gibi karşılaştırıldığında zayıf bir mitojendir. Bunun da kalpta kollateral gelişimi sırasında upregüle olduğu bulunmuştur (139). Goto ve ark. hücre kültürlerinde VEGF ve FGF birlikte verildiğinde mitojenik tepkinin kuvvetlendiğini göstermeyi başarmışlar. Bu, reseptörlerin karşılıklı olarak düzenlenmesinden dolayı olabilir (144). Domuzun mikroembolize edilmiş kalbinde çeşitli büyüme faktörü mRNA'ları upregüle edilmiş ve proteinlerinin nasıl etkileşime girdiğini bilmek zordur. Mikroembolizasyon sonrası endotel hücre mitozlarının ilk görünümünü referans noktası olarak kullanarak, VEGF muhtemelen çok erken görünüp kaybolduğunu (tıkanmadan 30 dakika sonra), aFGF'nın çok geç ortaya çıktığını (mitozdan 1 ila 3 gün sonra, zirve 7 günde) ve IGF-1'in doğru zamanda (mitozdan 12 saat önce) ortaya çıktığını bulmuşlar. aFGF dışında, büyüme faktörü proteinlerini incelemeye yönelik tüm girişimler, mevcut yöntemlerin duyarsızlığı veya domuz antjeni ile yetersiz çapraz reaktivite nedeniyle şu ana kadar başarısız olmuştur (143).

2.5.5. Hipoksinin Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi

Akut doku iskemisinin VEGF mRNA'sını ivedi olarak upregüle ettiği bilinmektedir. 10 dakikalık koroner tıkanma ve reperfüzyona mütekip, kardiyak VEGF mRNA konsantrasyonunda üç kat artışa yol açar (145). Kısa iskemiden sonra VEGF'nin hızlı upregülasyonunu anjiyogenik yanıtla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir çünkü anjiojenik yanıtın tespit edilebilmesi için kısa süre koroner tıkanmaların reperfüzyonların yüzlerce kez tekrarlanması gerekir (146). Hipoksi nedeniyle VEGF'nin upregülasyonunun mekanizması yakın zamanda açığa çıkarılmıştır. Hipoksi ile indüklenen diğer genler gibi (yani eritropoietin, laktat dehidrogenaz ve FGF ile indüklenen), VEGFnin promotör dizisinde bir hipoksi tanıma bölgesi (hipoksi ile indüklenebilir faktör) vardır (147). Ayrıca VEGF mRNA stabilitesi de farklılık gösterebilir. Adenozin (A1 reseptörü yoluyla) VEGF stabilitesini arttırır (148). Adenozin oluşumu, yüksek enerjili fosfatların iskemi kaynaklı

katabolizmasından kaynaklanır (149). İskemi bölgesi ile kollateral büyüme bölgesi arasındaki uyumsuzluğun bir başka ciddi örneği periferik dolaşımda bulunabilir. Mesala ayakta iskemi var ancak femoral arter tıkanıklığında uyluk bölgesinde kollateraller gelişiyor (150). Bu nedenle kollateral büyümenin, remodeling geçiren damarın nispeten kısa bölümüyle sınırlı lokal bir olgu olduğuna ve lokal güçlerin (yani stres ve iltihaplanma) baskın rol oynadığına inanılıyor. Büyüme faktörleri muhtemelen istilacı monositler tarafından üretilir ve sitokinler reseptörlerin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Domuz kalbinde (anjiogenezisin aslında iskemik miyokardda meydan geldiği yer) anjiyogenez esas olarak mikro enfarktüslerin çevresinde gözlenir. Burada da anjiogenezi uyaranın inflamatuar ortam olduğunu inanılıyor (151-152).

2.5.6. Anjiogenez ve Vaskülogenez

Vasküler büyüme genellikle anjiyogenez (yani, önceden var olanlardan yeni kılcal damarların filizlenmesi) ve vaskülogenez (normalde gelişimin embriyonik fazıyla sınırlı olan ve esas olarak büyük arterlerin oluşumuyla sonuçlanan anjiyoblastlardan damarların yerinde gelişimi olarak kategorize edilir (153). Kollateral oluşumu her iki yolla da ilerleyebilir; epikardiyal kollateraller, önceden var olan arteriyollerin "in situ" kas arterlerine doğru genişlemesiyle gelişir, vaskülogenezi özetlerler ve küçük subendokardiyal kollateraller de novo olarak gelişir ve anjiyogenezi tekrarlarlar. Gerçek anjiyogenez (yani kılcal filizlenme ve artan kılcal yoğunluk), kronik ameroid kaynaklı koroner tıkanma ile domuz kalbinde meydana gelir ve tüm kollaterale bağımlı bölgenin minimum vasküler direncini önemli ölçüde azaltır (154). De novo gelişen çok sayıda küçük kollateral, kollateral damar büyümesinin domuz modeli (ameroid ve mikroembolizasyon) için tipiktir ve bunlar aynı zamanda insan kalbinde daha sık görülen yanıttır. Genellikle genişlemiş kılcal damarlara benzerler ve pürüzsüz, kaslı bir kaplamadan yoksundurlar. Bu küçük kollateraller genellikle fokal nekrozların yakınında gelişir (155).

2.5.7. Önceden Var Olan Epikardiyal Kollaterallerin Yeniden Şekillendirilmesi

"Yeniden şekillenme" terimi, ateroskleroz ve restenoz araştırmalarında darlık yaratan etkilerin varlığında normal damar boyutlarını koruması açısından süreçlerin aktif olduğunu vurgulamak için kullanılır. Kollateral vaskülogenez başlangıç çapının 20 katına kadar artması ve doku kütlesinde 50 katına kadar artış ile yeniden şekillenmenin muhtemelen en çarpıcı örneğidir. Kollateral büyümenin diğer vasküler değişikliklerle (monosit adezyonu ve aterosklerozda olduğu gibi intima oluşumu) pek çok ortak özelliği olmasına rağmen, yeniden şekillenme derecesi onu benzersiz kılmaktadır. Yeniden şekillenme, yeni doku kütlesi için alan sağlar ve eski çok daha küçük olan damarın kontrollü bir şekilde yok edilmesini içerir ve aynı zamanda, büyük ölçüde genişlemiş olan damarı doku yatağına yerleştirmek için kontrollü kardiyak miyosit ölümü ile adventitif yeniden şekillenmeyi içerir. Yeniden şekillenme, düz kas hücrelerinden hücreye (hücre dışı matriks) yapışmanın çözünmesi veya zayıflamasıyla başlar; bu, proteinlerin, özellikle fibrinojenin ekstravazasyonuyla sızıntı yapan ve monositler ve lenfositler tarafından istila edilen küçük arteriyolün yapısal dilatasyonuyla sonuçlanır. Sızıntı VEGF ekspresyonunun sonucu olabilir ve yeni bir hücre dışı matriks oluşumuna yardımcı olabilir (140).

2.5.8. Shear Stres'in Kollateral Üzerine Etkisi

Thoma'nın 1893'te yayınlanan "histomekanik yasası" hala geçerliliğini koruyor (156). Bir atardamarın büyüklüğüyle içindeki kan akış hızı arasında bir ilişki olduğunu söyleniyor, bu ilişki yalnızca tanımlayıcı değil aynı zamanda muhtemelen bir kalıplama kuvvetinin ifadesidir; düşük akışlı büyük damarlar (yani, düşük akışlı baypass damarları) lümenlerini kapatma veya azaltma eğilimindeyken, kronik olarak artmış yüksek akışlı küçük damarlar genişleme (yenden şekillenme veya kollateral geliştirme) eğilimindedir (157).

Sıvı shear stres kuvvetleri, küçük arteriyolar yapılar olarak önceden var olan epikardiyal kollaterallerin gelişiminde kalıplayıcı kuvvetler olarak görev yapabilir. Olası bir senaryoya göre, büyük damar stenozu nedeniyle oluşan basınç

farkının neden olduğu arteryolleri bağlayan sıvı shear stres kuvvetlerinin artması, endoteldeki adezyon moleküllerinin upregülasyonuna yol açar, aktive hale gelen monositleri çeker (TNF-a ve VEGF büyüme faktörü üretir) ve endoteli uyararak bFGF ve PDGF'yi üretir; bunlar monositler tarafından üretilenlerle birlikte endotelyal ve düz kas hücresi mtiozuna yol açarlar (158-159). PDGF ve aFGF için shear stres duyarlı bir arttırıcı eleman tanımlanmıştır. Yeniden yapılanmada rol oynayabilen doku plazminojen aktivatörü de shear stres tarafından upregulasyona uğrar (160). Her ne kadar bu hipotezdeki bireysel adımların birçoğu gözlemlenen gerçek olsa da, diğerleri çelişkilidir. TNF-a endotel üzerinde antimitojenik bir etkiye sahiptir ve artan shear stres, indüklenebilir NO sentaz ekspresyonunu arttırarak ve monosit kemoattraktan proteinin yanı sıra VEGF ve reseptörlerinin ekspresyonunu downdregüle eden NO, üretiminin artmasına yol açar (161).

2.5.9. Kollateral Direncinin Ölçülmesi

Kollateral büyümeyi ölçmek için kollateral dirençlerinin belirlenmesi gerekir. Elektrik devrelerine benzer şekilde, kollateraller arasındaki başınç gradyantının içlerindeki akışa göre ölçülmesini gerektirir. Kollateraller distal dolaşımın direnciyle seri halinde olduğundan, kollateral akışı alıcı yataktaki akışla aynıdır. Basınç gradyantının ölçümü için, kaynak basıncının (aort basıncından önemli ölçüde farklı olmayan) periferik koroner basıncından (tıkanmış arterin distal ucundaki basınç) çıkarılır ve belirlenmesi gerekir. Basınç farkının (aort basıncı eksi periferik koroner basınç) kollateral akışa bölünmesi kollateral direnci sağlar. Periferik koroner basıncın distal akışa bölünmesi, maksimum vazodilatasyonda bir "direnç klemplenmesinin" sağlanması koşuluyla, alıcı yatak dolaşımının minimum direncine eşittir. Köpekte, ilerleyici bir stenozun başlangıcından ≈2 ila 3 ay sonra olgun kollateral damarlar, seri kollaterallerden aşağı yöndeki tüm bağımlı dirence eşit bir direnç sergiler (162).

2.5.10. Terapötik Anjiogenez

Son zamanlarda hayvan modellerinde terapötik anjiyogenez denenmiştir. Birçok çalışmada, büyüme faktörü peptitleri ozmotik mini pompa ile "yakın arteriyel" infüzyon uygulanarak yada doğrudan koroner dolaşıma aşılandı veya da damar içine

enjekte edildi, veya hem mikroküre taneciklerine birleştirildi. Diğer çalışmalarda ise büyüme faktörü genlerinin aktarımı denenmiştir.bu çalışmaların çoğu, kollateral kan akışında bir artış olduğunu veya en azından gerilme altında ventriküler fonksiyonun korunmasına yönelik ilginç bir eğilim olduğunu göstermiştir. Ölçülebilir bir etki için gerekli olan peptit konsantrasyonlarının aralığı ve kollaterallendirme süreci sırasındaki uygulamanın kesin zamanlaması da dahil olmak üzere pek çok soru çözülmeden kalmıştır (163-164).

VEGF ayrıca Unger'in grubu tarafından aynı köpek modelinde denendi (tıkalı LAD'nin periferik köküne enjeksiyon) ve diğer bFGF ile benzer sonuçlar edinildi; 24. ve 38. Günlerde kollateral bağımlı yatakta önemli ölçüde daha yüksek mikroküre sayıları vardır ama 31. günlerde yoktur. VEGF, endotelyal hücreler için spesifik (ama çok güçlü olmayan) bir mitojen olmasına rağmen, kapiller yoğunluk değişmeden kaldığında, ancak kollateral bağımlı bölgede kas dağıtım damarlarının sayısı (biraz beklenmedik bir şekilde) artmıştır. Yazarlar VEGF ile aktive olan endotelin PDGF üretimi olabileceğini öne sürüyorlar. Başka bir çalışmada Unger'in grubu, kalbe ameroid implantasyonuyla birlikte femoral arterde balon ilişkili yaralanma lezyonu oluşturdu ve günlük intravenöz olarak VEGF enjekte edildi koroner kollateraller üzerindeki hafif uyarıcı etki, femoral arterdeki balon ilişkili yaralanma lezyonun kötüleştiğinin gözlemlenmesiyle dengelenmiştir (165). Unger'in köpek modelinde nispeten orta bir etki elde etmek için 2 haftalık günlük yüksek VEGF konsantrasyonları enjeksiyonlarına ihtiyaç duyulmasına rağmen, Isner'in grubu, tek bir intraarteriyel VEGF dozunun tavşandaki arka bacak kollateralleri üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (166)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Popülasyonu

Çalışmamız Temmuz 2022 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve Kardiyoloji Kliniği tarafından tetkik edilerek SİKH tanısı konulan ve anjiografik olarak koroner arterde lezyon tespit edilen hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. Hastalardan müracaat sırasında ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı ve transtoraksik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ayrıca Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 30.12.2021 tarihinde 09 sayılı 31 no'lu karar ile onaylanarak ve Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde yapılmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Belirtilen tarihler arasında kliniğimizde tetkik edilerek, KAG (koroner arter görüntüleme) yapılan en az 1 koroner arterinde aterosklerotik plak veya lezyon tespit edilen SİKH kontrol grubu ve koroner arterlerin herhangi birinde total veya subtotal oklüzyon saptanan vasküler kollateral yaygınlığı olan koroner KTO olarak çalışma grubuna dahil edildi.

3.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

ST yükselmeli ve ST yükselmesiz akut koroner sendromları

Akut koroner sendrom olmayan troponin müspet olan hastalar

Koroner arter bypass öyküsü olan hastalar

Sepsis septik şok ve enfeksiyöz hastalar

Sol ventrikül ejeksiyon freksiyonu <%30 olmasi veya dekampanse kalp yetmezliği olması

Primer kapak hastalığının olması

Kanser hastaları ve Gebelik durumu

Kronik böbrek yetmezliği veya rutin hemodiyaliz programinda olan hastalar.

Atriyal fibrilasyon ve diğer aritmileri

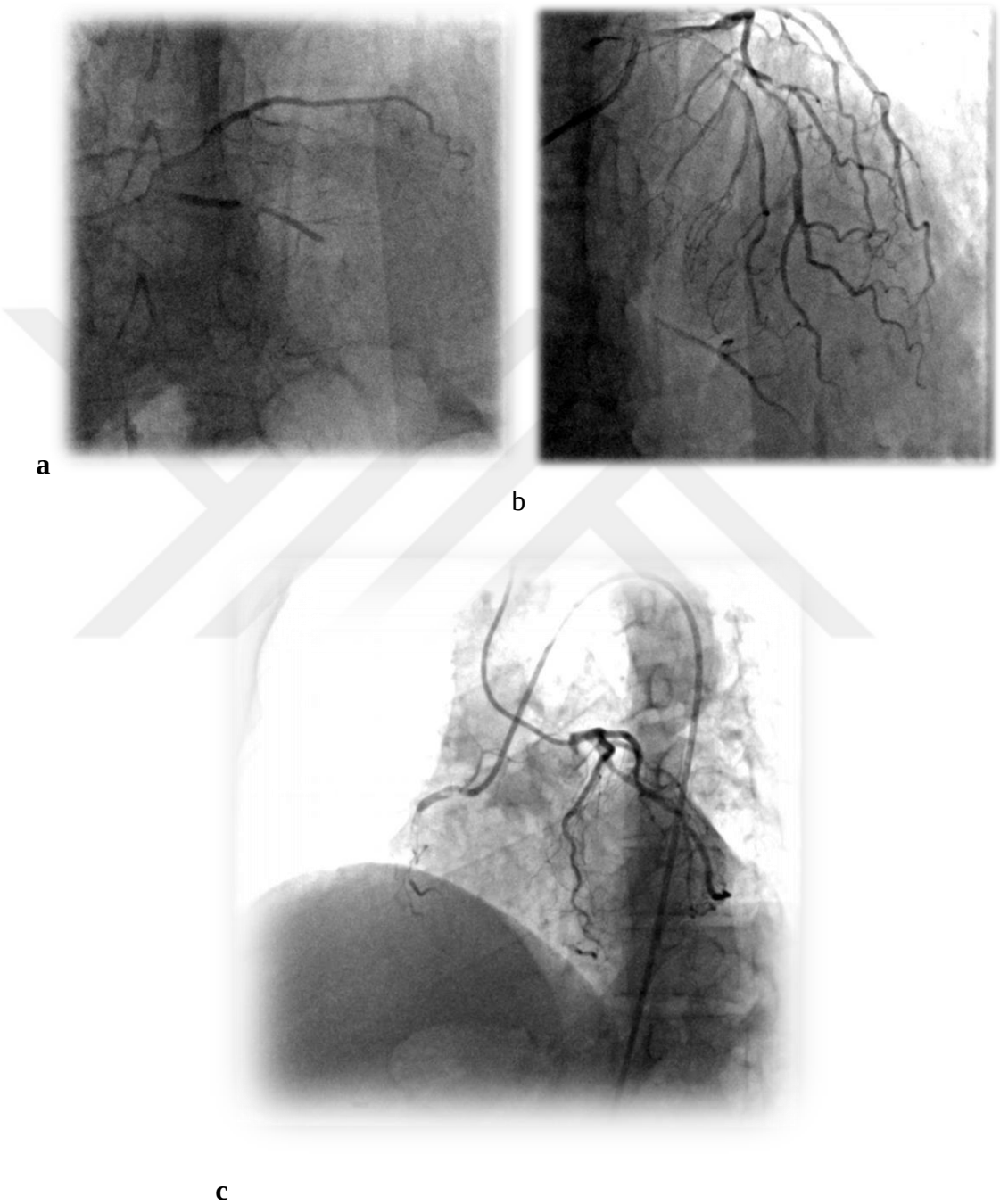
Obezite ve VKİ >30 olan hastalar

3.4. Tanımlama

Çalışmaya alınan tüm hastaların kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, koroner arter hastalık öyküsü, hipertansiyon, DM, dislipidemi ve VKİ) kaydedildi. Statin kullanımı kaydedildi. KAG endikasyonu olarak hastaların anamnezinde anjina pektoris yakınmasının olması ve/veya herhangi bir görüntüleme yöntemiyle iskeminin gösterilmesi (miyokard sintigrafisi, 3 boyutlu çok kesitli bilgisayarlı tomografi anjiografi) olarak kabul edildi. KAG, arteriyel bir kanül yerleştirilerek koroner arterlere ulaşılarak kontrast madde verilip X ışını ile anjiyografik olarak koroner damarların değerlendirilmesine olanak sağlayan görüntüleme yöntemidir. Genellikle seldinger yöntemi ile femoral ya da radiyal yol kullanılarak yapılmaktadır (167). KAG koroner darlıkların yanı sıra, lezyonları hemodinamik olarak değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir (168). Koroner anjiyografi işlemi Judkins tekniği ile femoral arterden 6F introducer sheat yerleştirip 6 frekans 4 judkins kateter ile Siemens ve Toshiba tıbbı koroner anjiyografi cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 4 ortogonal pozisyonda, sağ koroner anjiyografi cekimleri ise 2 ortogonal pozisyonda gerçekleştirilmiştir. Koroner arterlerin herhangi birinde lezyon tespit edilerek SİKH (n=40) kontrol grubu ve vasküler kollateral dolaşım yaygınlığı olan total veya subtotal lezyon tespit edilen (n=50) koroner KTO çalışma grubunda değerlendirilerek bu hastalar çalışmaya dahil edildi.

Koroner KTO tanımı olarak tıkalı segment içinde Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) derece 0 akışıyla birlikte aterosklerotik tam damar tıkanması ve tahmini tıkanma süresi ≥ 3 ay olarak tanımlanmıştır. Bu durumda kollaterallerden dolayı ileriye doğru akış yoktur (119-121). Koroner KTO'yu geçmenin zorluğunu derecelendirilmesi için 5 temel klinik ve anjiografik KTO parametresini 5 paunlık japon kronik total oklüzyon skorlama(J-KTO) sisteminde 30 dakika içerisinde kılavuz telin başarıyla geçme olasılığının düşük olmasıyla ilişkili olan aşağıdaki faktörlerin herbiri için bir puan verildi, bunlar; künt proximal başlık, eğilme açısı>45 derece olması, tıkanan lezyon boyunun 20 mm'den uzun olması, KTO

segment içinde kalsifikasyonun varlığı, önceden başarısız pci girişimi(169) ve (J-KTO =0) kolay , (J-KTO=1) orta , (J-KTO=2), zor ve (J-KTO =3) çok zor lezyon olarak hesaplanmaktadır Şekil:2'de verilmiştir.



Şekil 2. J-KTO Skoru lezyon ciddiyeti (a ve b) Aynı hastanın RCA distal KTO olan ve J-KTO skoru <1 kolay lezyon. (c) Başka bir hastanın RCA proksimalda KTO olan J-KTO skoru>2 zor lezyon

3.5. Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya alınan tüm hastaların invasif işlem öncesi 12 saatlik açlık kanında glikoz, total kolesterol, LDL kolesterolü, HDL kolesterolü, trigliserid, tam kan sayımı, üre, kreatinin, hs-CRP, sodyum, potasyum, troponin hemoglobin A1c (HbA1c), bakıldı. İnvasif işlem sonrası hastanın rızası alınarak çalışmaya dahil edilecek hastalardan işlemden hemen sonra serum adropin düzeyini değerlendirmek üzere açlık venöz kan örnekleri alındı. Adropin ölçümü için kullanılacak kan örnekleri hemen santrifüj edilerek serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum adropin ölçümü, üreticinin protokolü tarafından önerildiği şekilde Sunlog Biotecch Co., Ltd nın insan adropin enzimine bağlı immünosorbent tahlil ticari kiti (human adropin ELİSA kit) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde ettiğimiz bulguları istatistiksel analizler açısından değerlendirilirken Analizler IBM SPSS 20 (statistical package for social sciences) istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. İkiden fazla kategorili değişkenler için verilerin normal dağılması durumunda one-way analysis of variance (ANOVA), verilerin normal dağılmaması halinde Kruskal Wallis H Testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Anjiografik olarak toplam populasyon 90 hastadan oluşmakta olup çalışma grubuna alınan hastalar koroner KTO'u olan SİKH (n=50) ve KTO'u olmayan SİKH kontrol grubu (n=40) olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda (28 erkek, 12 kadın), çalışma grubunda (45 erkek, 5 kadın) gruplar arası (p=0.016) anlamlı ve yüksek bulundu. Çalışma grubundaki vakaların yaşları 48 ile 78 aralığında olup ortalama yaş 66 ± 7 yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki yaş aralığı 42 ile 89 arasında değişmekte ortalama 63 ± 10 yıl olarak saptandı (p=0.397). Sigara kullanımı öyküsü çalışma grubunda 28(%56) iyken bu oran kontrol grubunda 13(%32.5) tespit edildi ve (p=0.026) olarak anlamlı değerlendirildi. DM çalışma grubunda 16(%32) saptanırken kontrol grubunda 13(%32) tespit edildi her iki grupta benzer olarak bulundu. Geçirilmış MI ve stent öyküsü çalışma grubunda 20(%40) kontrol grupta bu oran 10(%25) ve gruplar arası anlamlılık kazandırmadı. LDL düşürücü ajan kullanımı yüksek anlamlılık kaydetti (p<0.001) çalışma grubunda hastaların %58,0 LDL düşürcü ajan kullandığı tespit edilirken bu oran kontrol grubunda %20,5 olarak görüldü. Grupların demografik özellikleri tablo:2'de verilmiştir. Koroner KTO grubunda J-KTO skoru kullanıldı; J-KTO skoru 0 = 5(%10), J-KTO skor=1, 11(%22), J-KTO skoru=2, 20(%40), J-KTO skoru=3, 12(%24), J-KTO skoru=4, 2(%4) istatistiksel olarak hesaplandı. Koroner KTO açısından damar lokalizasyonu olarak 34(%68) RCA, 13(%26) LAD ve 3(%6) LCX'te tespit edildi. SİKH kontrol grubunda 25 (%62) hasta en az bir koroner arter lezyonu>%50 ve 15(%37) hasta en az bir koroner arter <%50 lezyon bulundu. Hastaların göğüs ağrıları değerlendirirken Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'nin (CCS) sınıflaması göz önüne bulundurarak çalışma grubunda CCS 1=4(%8), CCS=2 23(%47), CCS=3 21(%43,8), CCS=4 2(%4), ve kontrol grubunda CCS=1 1(%2,5), CCS=2 24 (%60), CCS=3 14(%35), CCS=4 1(%2,5) p değeri gruplar arasında anlamlılık kazandırmadı.

Tablo 2. Kontrol ve Çalışma Grup Demografik Özellikleri

Parametre	Kontrol n=40	Çalışma n=50	P değeri
Yaş (yıl)	63 ± 10	64 ± 7	0.852
BMI (kg/m2)	22(2)	22(2)	-0,233
Cinsiyet n	45'e, 5 k	28'e, 12 k	**0.016**
Sigara var	13(%32)	28(%56)	**0.026**
Diyabet, var	13(%32)	16(%32)	0.960
Hipertansiyon, var	24(%60)	32(%62)	0.697
Konjestif kalp yetmezliği, var	5(%12)	6(%12)	0.943
Geç. MI ve stent öyküsü	10(%25)	20(%40)	0.134
LDL düşürücü kullanımı	8(%20)	29(%58)	**< 0.001**

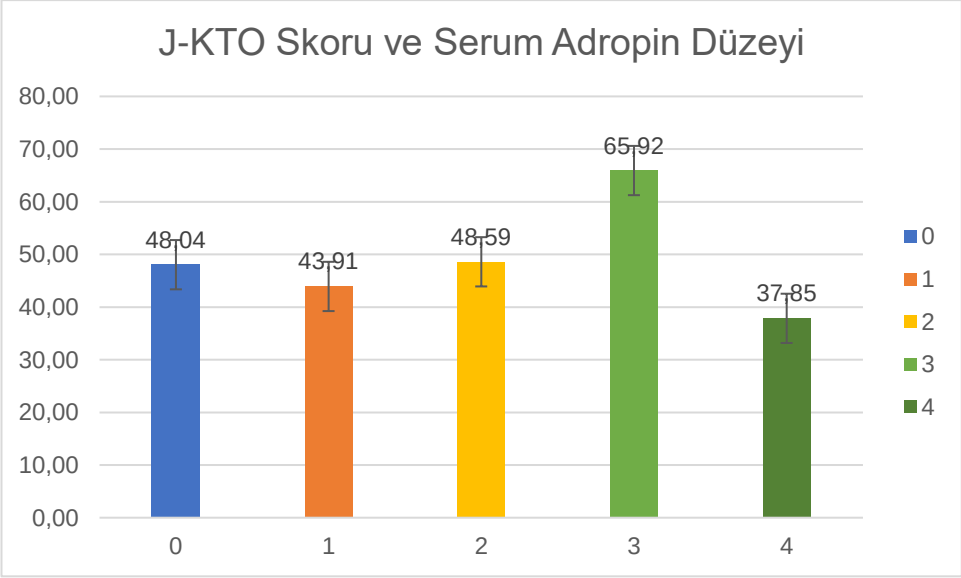
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Serum adropin düzeyi açısından her 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sırasıyla koroner KTO olan stabil iskemik kalp hastalık çalışma grubunda ortalama serum adropin düzeyi 52.76±41.7 pg/mL tespit ettik ve SİKH kontrol grubunda adropin serum düzeyi 35.76±4.88 pg/mL olarak bulduk. p değeri <0.001 istatistiksel olarak ölçüldü. Koroner KTO grubunda J-KTO skoru ile serum adropin düzeyi karşılaştırıldı; J-KTO skoru 0 = 5(%10) adropin düzeyi 48.04 ±5.01 pg/mL, J-KTO skor=1, 11(%22) adropin düzeyi 43.91±16.59 pg/mL, J-KTO skoru=2, 20(%40) adropin düzeyi 48.59±35.25 pg/mL, J-KTO skoru=3, 12(%24) adropin düzeyi 65.92±71.75 pg/mL, J-KTO skoru=4, 2(%4) serum adropin düzeyi 37.85±7.12 pg/mL (p>0.05) istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi Tablo 3'te ve Şekil 3'te verilmiştir. Serum Adropin düzeyi ile DM Kategorilerinin Karşılaştırılması; DM var grubunda serum adropin düzeyi 42.07±15.11 pg/mL, DM yok grubunda serum adropin düzeyi 55.55±49.68 pg/mL serum adropin düzeyi ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) Tablo 4'te ve Şekil 4'te şematize edilmiştir. Serum adropin düzeyinin HT ile karşılaştırılması; HT yok kategoride serum adropin düzeyi 62.07±67.21 pg/mL, HT var kategoride serum adropin düzeyi 45.14±14.77 pg/mL olarak elde edildi (p>0.05) Tablo 5'te ve Şekil 5'te verilmiştir .Serum adropin düzeyi ile KAH kategorilerinin karşılaştırılmasında; KAH(stentli) olmayan grupta serum

adropin düzeyi 59.39±52.94, KAH(stentli) grupta serum adropin düzeyi 39.01±5.6 serum adropin düzeyi ile KAH kagtegoriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık var (p<0.05) KAH stentli grupta serum adropin düzeyleri olmayanlara göre daha düşük ortalamaya sahiptir. Tablo:6'da ve Şekil 6'da verilmiştir. Total kolesterol p=0.181, HDL (P=0.785), LDL (P=0.509), TG (P=0.251), glikoz (P=0.583), BUN (kan üre azotu) (P=0.671), Kreatinin (P=0.128), HBA1c (P= 0.146) çalışma ve kontrol gruplar arasında benzer olarak sonuçlandi. Hs-CRP çalışma grubunda ortalama 8.7±7 mg/dL olarak bulduk. Kontrol grubunda hs-CRP ortalama 5.3±5 mg/dL tespit ettik p=0.050 gruplar arasında sınırda anlamlılık kazandırdı. Biyokimyasal parametreler Tablo:7'da verilmiştir.

Tablo 3. Serum Adropin düzeyi ile J-KTO Düzeylerinin Karşılaştırılması

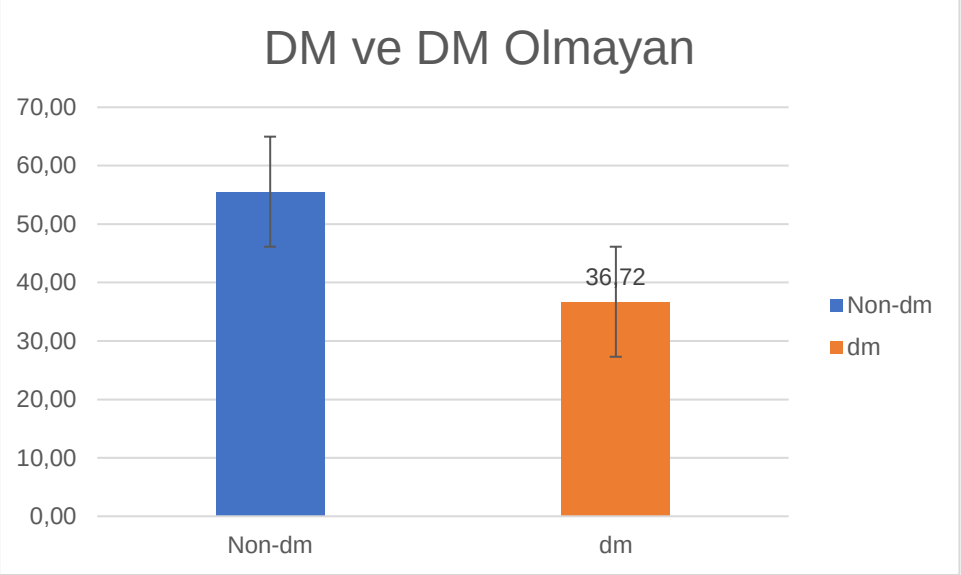
	J-CTO					Test İstatistiği	p
	0	**1**	**2**	**3**	**4**		
Serum Adrop	48,04±5,01	43,91±16,59	48,59±35,25	65,92±71,75	37,85±7,12	4,608	0,330



Şekil 3. J-KTO skorunun serum adropin düzeyi ile karşılaştırılması

Tablo 4. Serum Adropin düzeyi ile DM Kategorilerinin Karşılaştırılması

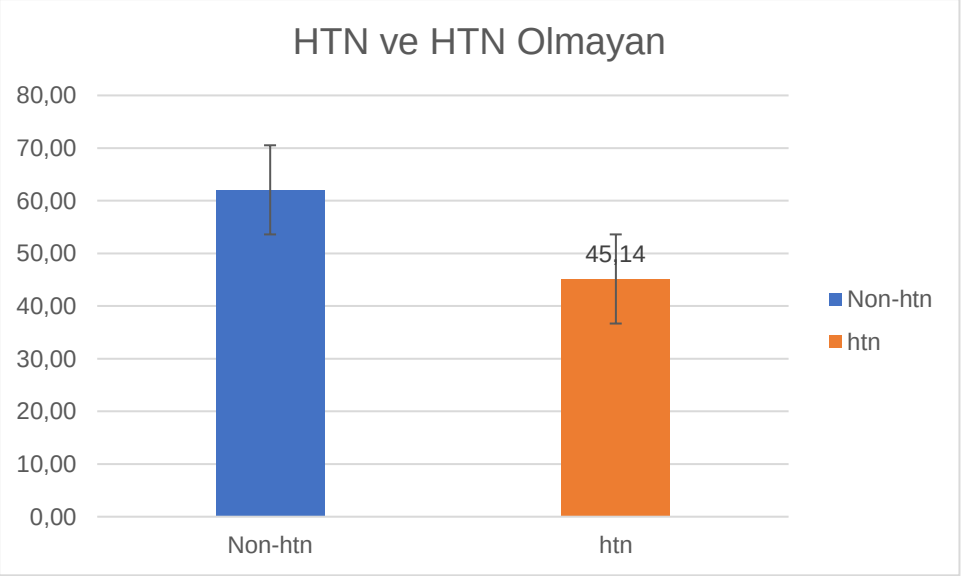
	DM		Test İstatistiği	p
	Yok	**Var**		
Serum Adropin	55,55±49,68	42,07±15,11	-1,664	0,096



Şekil 4. Serum adropin düzeyi ile DM ve DM olmayan grupların karşılaştırılması

Tablo 5. Serum Adropin düzeyi ile HT Kategorilerinin Karşılaştırılması

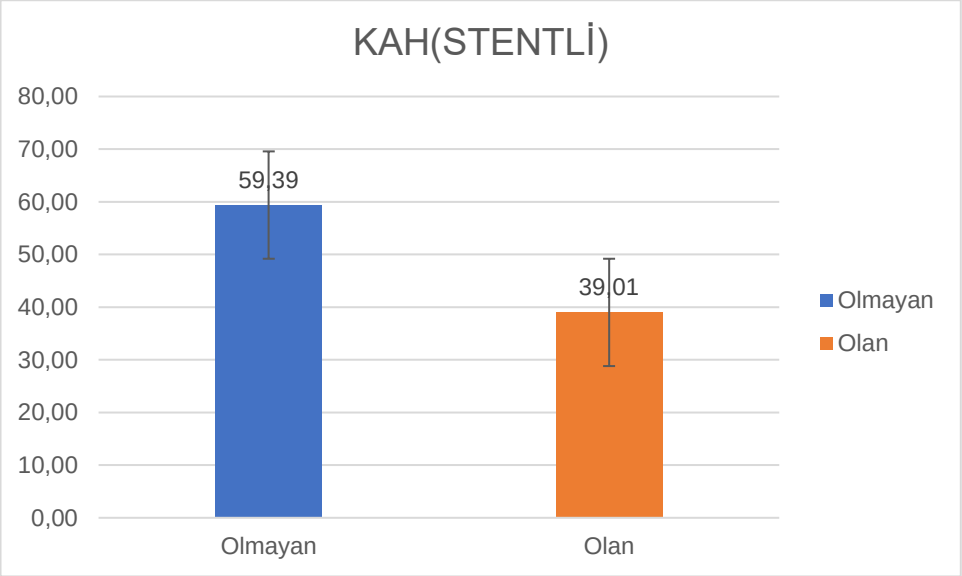
	HT		Test İstatistiği	p
	Yok	Var		
Serum Adropin	62,07±67,21	45,14±14,77	-0,232	0,816



Şekil 5. Serum adropin düzeyi ile HTN ve HTN olmayan grupların karşılaştırılması

Tablo 6. Serum Adropin düzeyi ile KAH Kategorilerinin Karşılaştırılması

	KAH(STENTLİ)		Test İstatistiği	p
	Olmayan	Olan		
Serum Adropin	59,39±52,94	39,01±5,6	**-2,188**	**0,029**



Şekil 6. Serum adropinin KAH(stentli) olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	**Çalışma grup n=50**		**kontrol grup n=40**			**Student t testi**
	ortalama	**St. sapma**	**Ortalama**	**St. sapma**	**T, Z**	**p degeri**
Total kolesterol	166.6	41.8	178.5	41.8	-1.348	0.181
LDL-C	99.2	30.9	103.5	30.89	-0.664	0.509
HDL-C	39.5	11.6	38.4	10.33	-0272	0.785
TG	182.5	94.2	191.1	80.6	-1.149	0.251
Glikoz	133.0	74.4	136	97.3	-0.548	0.583
BUN	19.9	14.7	19.4	15.3	-0.424	0.671
Kreatinin	0.84	0.15	0.78	0.16	-1.522	0.128
Hs-CRP	8.7	7	5	5	-1.962	**0.050**
HBA1C	6.7	1.5	6.5	1.9	-1.453	0.146
Abs/450	0.26	0.21	0.18	0.02	-4.706	**<0.001**
Adropin(pg/mL)	52.76	41.78	35.7	4.88	-4.942	**<0.001**

HbA1c: Glikozlenmiş hemoglobin, HDL: Yüksek dansite lipoprotein, LDL: Düşük dansite lipoprotein, TG: Trigliserit, Hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C reaktif protein, BUN: kan üre azotu

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner KTO hastalarında KKD ile serum adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi ve serum adropin düzeyinin koroner KTO vakalarında revaskülarizasyonu öngördürücü bir biyobelirteç olarak kullanıp kullanılamayacağını araştırdık. Bu çalışmada koroner KTO var ve koroner KTO yok şeklinde hastalarımızı iki gruba ayırdık. Ayrıca çalışmamızda, koroner KTO hastalarında serum adropinin KKD yaygınlığı arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Yine çalışmamızda ise koroner anjiografik olarak elde ettiğimiz görüntülemelerden J-KTO skorunu hesapladık. J-KTO skoruyla serum adropin düzeyini karşılaştırdık. Serum adropin düzeyi ile J-KTO skoru arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

J-KTO skoru ile ilgili çok merkezli bir kayıttan elde edilen sonuçlara göre; Düşük J-KTO ile karşılaştırıldığında yüksek J-KTO skoru aşağıdakilerle: (a) daha düşük teknik ve prosedüre ilişkin KTO peruktan koronar girişim (PCI) başarı oranları; (b) daha uzun floroskopi ve toplam işlem süresi, daha yüksek hasta dozu ve daha yüksek kontrast uygulaması; (c) retrograde yaklaşımın daha sık kullanılması; ve (d) daha yüksek major ileri kardiyovasküler olay (MACE) ortaya çıkması ile ilişkili olduğunu gösterilmektedir (170). Morino ve arkadaşları tarafından yapılan orijinal J-KTO skoru çalışmasına benzer şekilde, tüm başarı önemli ölçüde daha yüksek olmasına rağmen, yüksek J-KTO skorları PROGRESS KTO kaydında daha düşük işlem başarısıyla ilişkilendirilmiştir. Kolay lezyonlar için işlem başarısı %100,0 civarındayken, ancak çok zor lezyonlarda bile (J-KTO≥3) nihai başarı %89,9 bulundu. Bu oldukça, zorlu lezyonların yaklaşık 10'undan 9'unun deneyimli merkezlerde başarılı bir şekilde rekanalize edilebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, J-KTO skoru, daha az deneyimli merkezlerde, özellikle öğrenme eğrisinin erken safhalarında, daha düşük başarı oranlarına sahip olan koroner KTO PCI vakalarının seçiminde daha yararlı olabilir (171-172).

Literatürü incelediğimiz bir çalışmada KTO veya subtotal oklüzyon durumunda KKD gelişmesi sıvı shear stress desteğiyle arttığı ve meydan geldiği

desteklenmektedir. (173) Bununla birlikte Toshiro ve ark. yaptıkları bir çalışmada, iskemi kaynaklı koroner kollateral büyüme, VEGF ve NO ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada 3 yeni gözlem yapılmıştır; (1) koroner kollateralizasyon sırasında VEGF'nin ifadesi zamana bağlıdır. Maksimum üretim, tekrarlayan iskemi sırasında erken dönemde ortaya çıkar ve daha sonra kollateral büyüme ilerledikçe ve iskemi azaldıkça azalır. (2) NOS'un inhibisyonu koroner kollateral büyümeyi önler ancak tekrarlayan miyokard iskemi ataklarından sonra VEGF ekspresyonunu artırır ve (3) VEGF-164, koroner kollateral gelişimi sırasında ifade edilen VEGF'nin baskın uc uca eklenme varyantıdır. Bu gözlemlere dayanarak, iskeminin VEGF ekspresyonunu tetiklediği ve VEGF sinyalini engellediğini bildiren NO üretimi blokajının kollateral büyümeyi önlediği sonucuna varılmıştır (174).

Ayrıca her iki grup arasındaki serum adropin düzeyi sırasıyla koroner KTO SİKH çalışma grubu ortalama 52.76 ± 41.7 pg/mL tespit edilirken SİKH kontrol grubunda serum adropin düzeyi 35.76 ± 4.88 pg/mL tespit edildi. (p değeri<0.001) istatistiksel olarak ölçüldü. Serum adropin düzeyini koroner KTO grubunda daha yüksek ve anlamlı olarak elde ettik. Literatürü taradığımızda çalışmamıza benzer şekilde Hasan Akkaya ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada kronik koroner sendrom hastalarında adropin düzeyleri ile KKD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere 102 hasta dahil edilerek iki gruba ayrılmıştır. Zayıf KKD hasta grubu (n=50) (rentrop 0-1) ve KKD iyi olan (rentrop 2-3) (n=52) hasta grubu, serum adropin düzeylerinin iyi koroner kollateral dolaşım grubuna göre zayıf KKD grubunda daha düşük olarak bulmuşlar (175). Asli Vural ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada koroner kollateral ve serum adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi bulmuşlar. Bu çalışmada, 84 hasta çalışmaya alınmış yetersiz KKD olan 41(%48,8) hastayı ve iyi gelişmiş KKD 43(%51,2) hastayı randomize etmişler. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda adropin düzeyleri ile KKD arasındaki ilişkide yetersiz KKD'ye sahip hastalarda serum adropin seviyeleri, iyi gelişmiş KKD'ye sahip olanlara göre önemli ölçüde düştüğünü bulmuşlar (176).

Çalışmamızda yaptığımız subgrup analizlerini bakıldığında serum adropinin DM ve HT arasında ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca, serum adropinin KAH stentli kategorisinde yüksek ve anlamlı (p<0.05) olarak elde ettik. Çalışmamızda KAH

öyküsü olan hastalarda serum adropin düzeyleri ile KAH öyküsü olmayan hastalara karşılaştırıldığında serum adropin düzeylerini daha düşük olarak elde ettik. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada serum adropin düzeyinin KAH ile ilişkisini incelemek üzere 356 hastayı dahil etmişler ve serum adropin düzeyinin KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çok değişkenli regresyon analizi, adropinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmışlar (107)

Adropin ve KKD arasındaki ilişkiyi, Lovren ve ark. yaptıkları çalışmada, adropinin hem HUVEC hem de koroner arter endotel hücrelerinde eNOS protein seviyelerini ve mRNA ekspresyonunu belirgin şekilde yükselttiğine dair yeni gözlem rapor etmişler. eNOS biyoyararlanımı, en az 3 farklı mekanizma tarafından düzenlenir. Bunlar; eNOS'ın transkripsiyonel upregülasyonu, eNOS'ın posttranskripsiyon aktivasyonu ve reaktif oksijen türlerinin azalmasının aracılık ettiği NO'nun paraçalanmasıdır. Adropinin, eNOS proteininin posttranskripsiyonel stimulasyon yoluyla endotel NO sentezini etkilediğini göstermişler. Bu çalışmada ayrıca adropinin protein kinaz Akt'yi aktive ettiğini, bunun da amino asidin fosforilasyonu yoluyla eNOS'ın transkripsiyon sonrası aktivasyonuna yol açtığını açıkça göstermektedir. Bir tirozin kinaz reseptörü olan VEGFR2, VEGF tarafından aktive edilir ve endoltel hücrenin hayatta kalmasını ve fonksiyonunu modüle etmede PI3K-Akt ve ERK1/2 yolaklarının akış yukarısındadır. Verilere göre adropinin endotel hücrelerde VEGFR2'yi güçlü bir şekilde upregüle ettiğini ve VEGFR2'nin gen susturulmasının adropinin Akt, ERK1/2 ve eNOS fosforilasyonu üzerindeki etkilerini önemli ölçüde bozduğunu göstermektedir. Topluca, bu veriler adropinin, eNOS biyoaktivitesini kısmen VEGFR2'nin akış yukarı aktivasyonu ve bunun sonucunda PI3K-Akt ve ERK1/2 yolaklarının aktivasyonu yoluyla modüle edebileceği fikrini desteklemektedir. Yine Lovren'in hayvan deneyi çalışmasında, boş plazmid ile tedavi edilen gruba kıyasla, adropin plazmidi alan Balb/c fareler arka bacak iskemisine takiben gelişmiş ekstremite perfüzyonu gösterdi. Bu etki Iskemik gastroknemus kasında yüksek kapiller dansite ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, femoral ligasyondan 28 gün sonra adropin ile tedavi edilen farelerden izole edilen gastroknemius kasları,

boş plazmid uygulanan farelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek VEGFR2 protein seviyeleri ve daha fazla eNOS, Akt ve ERK1/2 fosforilasyonu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer laboratuvar bulgulara bakıldığında; çalışma ve kontrol grup arasındaki Total kolesterol, HDL-C, LDL-C, TG, Glikoz, BUN, Kreatinin, HbA1c benzer olarak sonuçlandı. Hs-CRP çalışma grubunda statistiksel olarak sınırda anlamlı p=0,050 olarak elde edildi. Çalışmamızda inflamasyonun adropin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Ayrıca literatürü araştırdığımızda ise CRP'nin kollateral gelişmini negatif olarak etkileyen birden fazla çalışmaya rastladık. Çin kohort çalışması, koroner arter tıkanıklığı veya stenozu ≥%95 olan 1158 Çinli hasta, CRP konsantrasyonları ile anjiyografik olarak görülebilen koroner kollateraller arasındaki ilişki değerlendirildi. Bulgular, yüksek CRP düzeylerinin koroner kollateral gelişiminde önemli bir bozulma ile ilişkili olduğunu ve başlangıçtaki serum CRP düzeyinin zayıf koroner kollateral gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterdi (177).

Venugopal ve ark.'nın bulgularına göre, insan aortik endotel hücrelerinde eNOS'ın biyolojik aktivitesi ve ekspresyonu CRP tarafından bozulduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada insan aortik endotel hücrelerinde farklı zaman dilimlerinde CRP ile inkübasyon (6,12 ve 24 saatler) 24 saatte eNOS protein seviyelerinin düşüşü ile sonuçlandırılmıştır (178). Başka bir çalışmada CRP'nin NO salınımı üzerindeki etkilerini azaltan, eNOS'a ikincil olup olmadığını incelemek için, CRP ile ve CRP olmadan inkübe edilmiştir (25 μg/mL, 24 saat) safen ven endotel hücrelerinde western blotlama yoluyla eNOS protein ekspresyonunu incelenmiş olup CRP varlığında, bazal eNOS protein ekspresyonu belirgin şekilde downregüle edilmiştir. CRP, NO salınımını azalttığından, NO aracılı önemli bir olayın, yani anjiyogenezin hem bazal hem de VEGF'nin uyardığı koşullar altında da zayıflayabileceğini hipotez olarak gösterilmiştir. (179)

Çalışmamızın bir başka bulgusu olarak koroner KTO hastaların %40'ında geçirilmiş MI ve stent öyküsü olduğunu tespit ettik ve KTO açısından damar lokalizasyonu olarak en sık RCA sonra LAD ve LCX'te görüldü. Çalışma grubundaki

hastaların anjinası CCS klasifikasyoununa göre en sık CCS=2 ve CCS=3 olarak bulduk.

Fefer ve arkadaşlarının yaptığı 3 merkezli bir çalışmada elektif koroner anjiografi sonucu 1.697 hastada en az bir koroner arterde KTO tespit edilmiştir. Bu hastalarda koroner arter hastalık öyküsü %40 olarak görülmüş olup ve en sık RCA 'de KTO olduğu görülmüştür (121). Bu çalışmadan elde edilen bulgular çalışmamıza benzer şekilde KTO'unun %40 cıvarında KAH zemininde gelişmesi ve en sık RCA'de KTO'unun olduğu görülmüştür.

Yakın zamanda Sato ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada, adropinin, yüksek yağlı diyetle (HFD) beslenen apolipoprotein E eksikliği olan (ApoE-/-) farelerde anti-ateroskleroz etkisi monosit-endotelyal hücre yapışmasını ve düz kas hücresi çoğalmasını baskılayarak katkıda bulunabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada adropinin, anti-aterosklerotik etkilerinin yanı sıra VSMC'lerinde fibronektin ve elastinin protein ekspresyonunu da arttırır. Adropin ile fibronektin ve elastinin artan ekspresyonu, adropinin plak stabilitesi ve vasküler elastikiyet üzerindeki etkisine katkıda bulunabilir. Adropinin aterosklerozun patogenezine katılan üç vasküler hücrenin hepsinde birden fazla etki göstermesinin nedeni, bu hücrelerde GPR19 dışında adropinin kendi reseptörlerinin olası varlığı ile açıklanabilir (115). Bununla birlikte Ross ve Glomset tarafından ortaya konulan aterosklerozun ilk karakterizasyonu, aterosklerozun arteriyel endotele verilen" hasar" a bir yanıt olarak meydana geldiğini ve bunu endotelyal yüzeyin açıkta kalan bölgesinde endotelyal soyulma, trombosit yapışması, agregasyon ve degranülasyonun takip ettiğini ileri sürmüştür (31).

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak hs-CPR'nın adropin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesi, KTO'unun %40 oranınnda KAH zemininde gelişimi, hastaların daha önce statin kullanmış olmaları, sigara, diyabetus mellitus ve hipertansiyon varlığı olarak nitelendirilmektedir.

6. SONUÇ

Kontrol ve çalışma grubunun demografik olarak özellikleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabet, stent ve KVH öyküsü, VKİ, CCS anjina klasifikasyonunda anlamlı fark yokken, cinsiyet ve sigara kullanımı iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Kontrol ve çalışma grubu lipit profili LDL-C, TG, HDL-C, T-KOL açısından anlamlı fark yoktu. Çalışam ve kontrol grubu hs-CRP gruplar arasında anlamlı farkı tespit ettik.

Serum Adropin düzeyi ile J-KTO skoru arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.
Serum Adropin düzeyi ile DM kategorileri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.
Serum Adropin düzeyi ile HT kategorileri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.
Serum Adropin düzeyi ile KAH kategorileri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır. KAH (stentli) olanların serum adropin düzeyleri olmayanlara göre daha düşük ortalamaya sahiptir.

Damar lokalizasyonu olarak koroner kronik total oklüzyon açısından en sık RCA, ikinci sıklık olarak LAD en az LCX ‘te görüldü. Kronik total oklüzyon grubunda skorlama sistemi olarak J-KTO skoru kullanıldı. J-KTO skoru=2 olan 20 hasta ve J-KTO skoru=3 olan 12 hasta ikinci sıklıkta bulundu.

Anjiografik olarak toplam populasyon 90 hastadan oluşmakta olup çalışma grubumuzda serum adropin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızın sonucuna göre serum adropin düzeyi koroner kronik total oklüzyon olan iskemik stabil kalp hastalığın KKD yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir.

Serum adropinin J-KTO skorunu dikkate alınarak bir biyobelirteç olarak öngörülebilir parametere olabileceğini amaçladık ancak, serum adropinin aynı zamanda koroner arter hastalığı risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon,, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, sigara, yaş, inflamasyon, miyokard iskemisi

gibi bir çok durumlarda değişebileceğinden katılımcıların daha spesifikleştirilmesi bu değişimi istatistiksel olarak anlamlı kılabileceğinden koroner KTO'da kollateral gelişiminde serum adropin rolünün anlaşılabilmesi için daha geniş ve spesifik çalışma grupları önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, MD, A. Morrow D MD, De Lemos J MD Braunwald s Heart Disease. Text Book of Cardiovascular Medicine.Elservier Sounders. Twelevth edition 2022 Stabil İschemic Heart Disease: 739-785
2. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996;24(1):8-15
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2020 Mar 3;141(9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061
4. Cheng S, Claggett B, Correia AW, et al. Temporal trends in the population attributable risk for cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2014 Sep 2;130(10):820-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008506. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25210095; PMCID: PMC4161984
5. Hingorani AD, Psaty BM. Primary prevention of cardiovascular disease: time to get more or less personal? JAMA. 2009 Nov 18;302(19):2144-5. doi: 10.1001/jama.2009.1698. PMID: 19920239
6. Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L. *et al.* Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* **5**, 56 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
7. R Ross r. Atherosclerosis an inflammatory disease N Engl J Med 1999; 340:115-126
8. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab. 2008 Dec;8(6):468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011. PMID: 19041763; PMCID: PMC2746325

9. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation. 2010 Sep 14;122(11 Suppl): S185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
10. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020; 41:407-77
11. 2013 ESC Determined Coronary Artery Disease Management Guideline 2013;42(4):73- 134
12. Campeau L. Letter Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54: 522-3. PMID: 947585
13. vur ben, Garcia-Cardeña G andOwens GK (2015) Latest insights into the cellular biology of atherosclerosis. J Cell Biol 209:13–22
14. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. Exp Mol Pathol. 2018 Apr;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29378168
15. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. Circulation 1992; 85:391-405
16. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052
17. Braunwald E, MD, Libby Peter MD, Braunwald's Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. Elservier Saunders.tweleveth edition. The Vascular Biology of Atherosclerosis: 24 425-441
18. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation. 2006 Apr 4;113(13):1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532. PMID: 16585403
19. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. Eur Heart J. 2014 Dec 1;35(45):3180-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu427. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25354517

20. Sharma P, Dong Y, Somers VK, et al. Intermittent hypoxia regulates vasoactive molecules and alters insulin-signaling in vascular endothelial cells. Sci Rep. 2018 Sep 20;8(1):14110. doi: 10.1038/s41598-018-32490-3. PMID: 30237409; PMCID: PMC6148090
21. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb. 1992 Jan;12(1):120-34. doi: 10.1161/01.atv.12.1.120. PMID: 1731855.
22. Metz RP, Patterson JL, Wilson E. Vascular smooth muscle cells: isolation, culture, and characterization. Methods Mol Biol. 2012; 843:169-76. doi: 10.1007/978-1-61779-523-7_16. PMID: 22222531
23. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 2001 Mar 15;37(4):975-84. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01108-1. PMID: 11263624
24. Ponticos M, Smith BD. Extracellular matrix synthesis in vascular disease: hypertension, and atherosclerosis. J Biomed Res. 2014 Jan;28(1):25-39. doi: 10.7555/JBR.27.20130064. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24474961; PMCID: PMC3904172
25. Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2000 Sep;2(5):422-9. doi: 10.1007/s11883-000-0081-5. PMID: 11122774
26. Serbina NV, Pamer EG. Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. Nat Immunol. 2006 Mar;7(3):311-7. doi: 10.1038/ni1309. Epub 2006 Feb 5. PMID: 16462739
27. Robbins CS, Chudnovskiy A, Rauch PJ, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C(high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions. Circulation. 2012 Jan 17;125(2):364-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061986. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22144566; PMCID: PMC3263762

28. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell. 2011 Apr 29;145(3):341-55. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.005. PMID: 21529710; PMCID: PMC3111065

29. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016 Feb 19;118(4): 620-36.doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052

30. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000 Sep 14;407(6801):233-41. doi: 10.1038/35025203. PMID: 11001066; PMCID: PMC2826222.

31. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. Am J Pathol. 1977 Mar;86(3):675-84. PMID: 842616; PMCID: PMC2032127

32. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74. doi: 10.1038/nature01323. PMID: 12490960.

33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430. PMID: 15843671.

34. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. Curr Diab Rep. 2005 Feb;5(1):17-23. doi: 10.1007/s11892-005-0062-8. PMID: 15663912

35. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. Arterioscler Thromb. 1993 Feb;13(2):197-204. doi: 10.1161/01.atv.13.2.197. PMID: 7678986

36. Brown MS, Goldstein JL. Atherosclerosis. Scavenging for receptors. Nature. 1990 Feb 8;343(6258):508-9. doi: 10.1038/343508a0. PMID: 2300201

37. Freeman M, Ashkenas J, Rees DJ, et al. An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and type II murine macrophage scavenger receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Nov;87(22):8810-4. doi: 10.1073/pnas.87.22.8810. PMID: 1978939; PMCID: PMC55049

38. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes oxidized low-density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. J Biol Chem. 1989 Feb 15;264(5):2599-604. PMID: 2914924

39. Ropraz P, Imhof BA, Matthes T, et al. Simultaneous Study of the Recruitment of Monocyte Subpopulations Under Flow In Vitro. J Vis Exp. 2018 Nov 26;(141). doi: 10.3791/58509. PMID: 30531721
40. Ramos CL, Huo Y, Jung U, et al. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. Circ Res. 1999 Jun 11;84(11):1237-44. doi: 10.1161/01.res.84.11.1237. PMID: 10364560.)
41. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). Annu Rev Immunol. 2009; 27:165-97. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620. PMID: 19302038; PMCID: PMC2734407
42. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):678-89. doi: 10.1038/nri2156. PMID: 17717539
43. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31:1506–1516. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221127
44. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell.* 1994; 76:301–314. doi: 10.1016/0092-8674(94)90337-9
45. Sozzani S., Molino M., Locati M., et al. Receptor-activated calcium influx in human monocytes exposed to monocyte chemotactic protein-1 and related cytokines. *J. Immunol.* 1993; 150:1544–1553
46. Kakkar V., Lu X. Impact of MCP -1 in Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20:4580–4588. doi: 10.2174/13816128206661405221158 01
47. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.* 2014; 5:514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514
48. Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G., et al. The Adenosine-Dependent Angiogenic Switch of Macrophages to an M2-Like Phenotype is Independent of Interleukin-4 Receptor Alpha (IL-4Rα) Signaling. *Inflammation.* 2013; 36:921–931. doi: 10.1007/s10753-013-9621-3

49. De Paoli F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage Phenotypes and Their Modulation in Atherosclerosis. *Circ. J.* 2014; 78:1775–1781. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0621
50. Chinetti G., Baron M., Bouhlel M.A., et al. Human Atherosclerotic Plaque Alternative Macrophages Display Low Cholesterol Handling but High Phagocytosis Because of Distinct Activities of the PPARγ and LXRα Pathways. *Circ. Res.* 2011; 108:985–995. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233775
51. Choi HY, Rahmani M, Wong BW, et al. ATP-binding cassette transporter A1 expression and apolipoprotein A-I binding are impaired in intima-type arterial smooth muscle cells. Circulation. 2009 Jun 30;119(25):3223-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841130. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19528336
52. Bobryshev YV, Killingsworth MC, Lord RS, Grabs AJ. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: possible contribution to plaque rupture. J Cell Mol Med. 2008 Oct;12(5B):2073-82. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00230. x. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18194456; PMCID: PMC4506172
53. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 May;10(5):582-593. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.03.005. PMID: 28473100
54. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. Circulation. 2003 Aug 26;108(8):e50-3. doi: 10.1161/01.CIR.0000085363. 88377.F2. PMID: 12939244.
55. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2004 Jun 28;164(12):1285-92. doi: 10.1001/archinte.164.12.1285. PMID: 15226161
56. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068. PMID: 16631513.

57. Guyton JR. Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jun;21(6):884-6. doi: 10.1161/01.atv.21.6.884. PMID: 11397692
58. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? Prog Cardiovasc Dis. 2008 Nov-Dec;51(3):183-94. doi: 10.1016/j.pcad.2008.09.001. PMID: 19026853
59. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European ociety of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016 Oct; 253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27594540
60. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. Curr Atheroscler Rep. 2012 Feb;14(1):1-10. doi: 10.1007/s11883-011-0219-7. PMID: 22102062; PMCID: PMC3697085
61. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. Biomolecules. 2019 Jul 25;9(8):301. doi: 10.3390/biom9080301. PMID: 31349600; PMCID: PMC6722928
62. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. Cell. 2001 Feb 23;104(4):503-16. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00238-0. PMID: 11239408
63. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002 May 15;287(19):2570-81. doi: 10.1001/jama.287.19.2570. PMID: 12020339
64. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovaskular disease. Lancet 1996; 347:949-5)
65. Yadav S, Boddula R, Genitta G, et al. Prevalence & risk factors of pre-hypertension & hypertension in an affluent north Indian population. Indian J Med Res. 2008 Dec;128(6):712-20. PMID: 19246794

66. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560. Epub 2003 May 14. Erratum in: JAMA. 2003 Jul 9;290(2):197. PMID: 12748199
67. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993 Dec 30;329(27):2002-12. doi: 10.1056/NEJM199312303292706. PMID: 7504210
68. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Dec;8(12 Suppl 4):17-29. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.06032. x. PMID: 17170603; PMCID: PMC8109558
69. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894: i- xii, 1-253
70. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA. 1999 Feb 24;281(8):727-35. doi: 10.1001/jama.281.8.727. PMID: 10052443
71. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. Adv Exp Med Biol. 2017; 960:345-379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15. PMID: 28585207
72. Couillard C, Ruel G, Archer WR, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6454-9. doi: 10.1210/jc.2004-2438. Epub 2005 Sep 27. PMID: 16189262
73. Onat A, Hergenç G, ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. Đstanbul, 2007.)
74. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2008; 6: 1123-1134

75. Onat A, Sansoy V, Soydan, Tokgözoglu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık Đzleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Saglıgı. 2003. Argos Đletisim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Sirketi, Đstanbul.)
76. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, et al. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. Metabolism 2009; 58: 963-967
77. Libby P, Riding PM, Hanson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice, J Am Coll Cardiol, 2009, vol. 54 (pg. 2129-2138
78. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. J Cell Biol. 2015 Apr 13;209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052. PMID: 25869663; PMCID: PMC4395483
79. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. Exp Mol Pathol. 2018 Apr;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29378168
80. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Arch Intern Med. 2007 Jan 22;167(2):174-81. doi: 10.1001/archinte.167.2.174. PMID: 17242319.)
81. Li X, Fang P, Sun Y, et al. Anti-inflammatory cytokines IL-35 and IL-10 block atherogenic lysophosphatidylcholine-induced, mitochondrial ROS-mediated innate immune activation, but spare innate immune memory signature in endothelial cells. Redox Biol. 2020 Jan; 28:101373. doi: 10.1016/j.redox.2019.101373. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31731100; PMCID: PMC6920093
82. Zhang M, Lin JM, Li XS, Li J. Quercetin ameliorates LPS-induced inflammation in human peripheral blood mononuclear cells by inhibition of the TLR2-NF-κB pathway. Genet Mol Res. 2016 Jul 14;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028297. PMID: 27421015
83. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol. 2001 Aug;38(2-3):189-97. doi: 10.1016/s0161-5890(01)00042-6. PMID: 11532280.

84. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 20;46(6):1112-3. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.017. PMID: 16168299
85. Paul M Ridker, John J.P. Kastelein, Jacques Genest, Wolfgang Koenig, C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care, ***European Heart Journal***, Volume 34, Issue 17, 1 May 2013, Pages 1258–1261
86. Riding PM, Rifai N, Rose L, Turn IS, Cook No. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events, N Engl J Med, 2002, vol. 347 (pg. 1557-1565
87. Koenig IN, Lowell H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany, Circulation, 2004, vol. 109 (pg. 1349-1353
88. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 1;99(20):13043-8. doi: 10.1073/pnas.192399699. Epub 2002 Sep 20. PMID: 12244213; PMCID: PMC130583
89. Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: implications of JUPITER from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Jun;31(6):1430-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223768. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474823; PMCID: PMC3130297.
90. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. J Immunol. 2005 Sep 15;175(6):3463-8. doi: 10.4049/jimmunol.175.6.3463. PMID: 16148087
91. Aker S, Bantis C, Reis P, et al. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and

mortality in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009 Sep;24(9):2847-51. doi: 10.1093/ndt/gfp141. Epub 2009 Apr 6. PMID: 19349293

92. Madan M, Bishayi B, Hoge M, Amar S. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model. Atherosclerosis. 2008 Apr;197(2):504-14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.023. Epub 2007 Apr 6. Erratum in: Atherosclerosis. 2008 Oct;200(2):448-50. PMID: 17412346; PMCID: PMC24300
93. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab. 2008 Dec;8(6):468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011. PMID: 19041763; PMCID: PMC2746325
94. Wong CM, Wang Y, Lee JT, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. J Biol Chem. 2014 Sep 12;289(37):25976-86. doi: 10.1074/jbc.M114.576058. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25074942; PMCID: PMC4162195.
95. Butler AA, Havel PJ. Adropin and insulin resistance: Integration of endocrine, circadian, and stress signals regulating glucose metabolism. Obesity (Silver Spring). 2021 Nov;29(11):1799-1801. doi: 10.1002/oby.23249. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34549523; PMCID: PMC8570992
96. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell Biochem. 2013 Aug;380(1-2):73-81. doi: 10.1007/s11010-013-1660-4. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23620340.
97. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and ınducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-ınduced experimental diabetes. Biotech Histochem. 2014 Feb;89(2):104-10. doi: 10.3109/10520295.2013.821713. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23957703
98. Gao S, McMillan RP, Jacas J, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. Diabetes. 2014 Oct;63(10):3242-52. doi: 10.2337/db14-0388. Epub 2014 May 21. PMID: 24848071; PMCID: PMC4171656

99. Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1{alpha}. J Biol Chem. 2005 Apr 22;280(16):16456-60. doi: 10.1074/jbc.M501485200. Epub 2005 Feb 16

100. Jeninga EH, Schoonjans K, Auwerx J. Reversible acetylation of PGC-1: connecting energy sensors and effectors to guarantee metabolic flexibility. Oncogene. 2010 Aug 19;29(33):4617-24. doi: 10.1038/onc.2010.206. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20531298; PMCID: PMC3843141

101. Noriega LG, Feige JN, Canto C, Yamamoto H, Yu J, Herman MA, Mataki C, Kahn BB, Auwerx J. CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. EMBO Rep. 2011 Sep 30;12(10):1069-76. doi: 10.1038/embor.2011.151. PMID: 21836635; PMCID: PMC3185337

102. Kleiner S, Nguyen-Tran V, Baré O, et al. PPAR {delta} agonism activates fatty acid oxidation via PGC-1{alpha} but does not increase mitochondrial gene expression and function. J Biol Chem. 2009 Jul 10;284(28):18624-33. doi: 10.1074/jbc.M109.008797. Epub 2009 May 12. PMID: 19435887; PMCID: PMC2707195

103. M.C. Sugden, M.J. Holness Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs[J]Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284 (5) (2003), pp. E855-E862

104. Altamimi TR, Gao S, Karwi QG, et al. Adropin regulates cardiac energy metabolism and improves cardiac function and efficiency. Metabolism. 2019 Sep; 98:37-48. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.005. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31202835

105. Thapa D, Xie B, Zhang M, et al. Adropin treatment restores cardiac glucose oxidation in pre-diabetic obese mice. J Mol Cell Cardiol. 2019 Apr; 129:174-178. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.02.012. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30822408; PMCID: PMC6486841

106. Akcılar R., Emel Koçak F., Şimşek H., et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2016; 19:245–251. doi: 10.22038/ijbms.2016.6642.

107. Zhang C, Zhao L, Xu W, et al. Correlation of serum adropin level with coronary artery disease]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Apr 29;94(16):1255-7. Chinese. PMID: 24924892
108. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. Peptides. 2014 Aug; 58:91-7. doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.001. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24932661
109. Zang H, Jiang F, Cheng X, et al. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. Endocr J. 2018 Jul 28;65(7):685-691. doi: 10.1507/endocrj. EJ18-0060. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29669965
110. Kuo FY, Cheng KC, Li Y, Cheng JT, Tsai CC. Promotion of Adropin Expression by Hyperglycemia Is Associated with STAT3 Activation in Diabetic Rats. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Jun 29; 13:2269-2277. doi: 10.2147/DMSO.S243755. PMID: 32636661; PMCID: PMC7334037
111. Jaberi S.A., Cohen A., Saeed Z., Ojha S., Singh J., Adeghate E. *Cellular and Biochemical Mechanisms of Obesity*. Springer; Cham, Switzerland: 2021. Obesity: Molecular Mechanisms, Epidemiology, Complications and Pharmacotherapy; pp. 249–266
112. Erman H., Ozdemir A., Sitar M.E., Cetin S.I., Boyuk B. Role of serum adropin measurement in the assessment of insulin resistance in obesity. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* 2021; 69:1318–1323. doi: 10.1136/jim-2021-001796.
113. Butler A.A., Tam C.S., Stanhope K.L., et al. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97:3783–3791. doi: 10.1210/jc.2012-2194
114. Glück M., Glück J., Wiewióra M., Rogala B., Piecuch J. Serum Irisin, Adropin, and Preptin in Obese Patients 6 Months After Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2019; 29:3334–3341. doi: 10.1007/s11695-019-03998
115. Sato K, Yamashita T, Shirai R, et. al. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and

Smooth Muscle Cell Proliferation. Int J Mol Sci. 2018 Apr 26;19(5):1293. doi: 10.3390/ijms19051293. PMID: 29701665; PMCID: PMC5983814.)

116. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, et al. Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions-Review of a Decade of Research. Molecules. 2020 Jan 27;25(3):549. doi: 10.3390/molecules25030549. PMID: 32012786; PMCID: PMC7036858.
117. Akcılar R., Koçak F.E., Şimşek H., et al. Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropinin streoptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl. Lek. Listy.* 2016; 117:100–105. doi: 10.4149/BLL_2016_020.
118. Rohwedder I, Montanez E, Beckmann K, et al. Plasma fibronectin deficiency impedes atherosclerosis progression and fibrous cap formation. EMBO Mol Med. 2012 Jul;4(7):564-76. doi: 10.1002/emmm.201200237. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22514136; PMCID: PMC3407945
119. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. EuroIntervention. 2008 May;4(1):84-92. doi: 10.4244/eijv4i1a15. PMID: 19112784.
120. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. Circulation. 2005 Oct 11;112(15):2364-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.481283. PMID: 16216980.
121. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 13;59(11):991-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.007. PMID: 22402070
122. Tsai TT, Stanislawski MA, Shunk KA, et al. Contemporary Incidence, Management, and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Coronary Artery Total Occlusions: Insights from the VA CART Program. JACC Cardiovasc Interv. 2017 May 8;10(9):866-875. doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.044. PMID: 28473108.
123. Tajti P, Karmpaliotis D, Alaswad K, et al. The Hybrid Approach to Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Update from the

PROGRESS CTO Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jul 23;11(14):1325-1335. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.036. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706508.

124. Ivanhoe RJ, Weintraub WS, Douglas JS Jr, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up. Circulation. 1992 Jan;85(1):106-15. doi: 10.1161/01.cir.85.1.106. PMID: 1728439
125. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, et al. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. Circulation. 2000 Dec 12;102(24):2959-65. doi: 10.1161/01.cir.102.24.2959. PMID: 11113046.
126. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. J Am Coll Cardiol. 1993 Mar 1;21(3):604-11. doi: 10.1016/0735-1097(93)90091-e. PMID: 8436741.
127. Shah PB. Management of coronary chronic total occlusion. Circulation. 2011 Apr 26;123(16):1780-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972802. PMID: 21518991
128. Irving J. CTO pathophysiology: how does this affect management? Curr Cardiol Rev. 2014 May;10(2):99-107. doi: 10.2174/1573403x10666140331142349. PMID: 24694103; PMCID: PMC4021289
129. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, Schwartz RS, Holmes DR Jr. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. J Am Coll Cardiol. 1997 Apr;29(5):955-63. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00035-1. PMID: 9120181
130. Godino C, Carlino M, Al-Lamee R, Colombo A. Coronary chronic total occlusion. Minerva Cardioangiol. 2010 Feb;58(1):41-60. PMID: 20145595
131. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, et al. Importance of angina for development of collateral circulation. Br Heart J. 1987 Feb;57(2):139-43. doi: 10.1136/hrt.57.2.139. PMID: 3814448; PMCID: PMC1277094

132. Zimarino M, D'Andreamatteo M, Waksman R, et al. The dynamics of the coronary collateral circulation. Nat Rev Cardiol. 2014 Apr;11(4):191-7. doi: 10.1038/nrcardio.2013.207. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24395049.
133. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. Eur Heart J. 2012; 33:614–21
134. Meier P, Gloekler S, Zbinden R, et al. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. Circulation. 2007; 116:975–83
135. Kadı H, Ceyhan K, Karayakalı M, ark. Koroner kolateral dolaşım ile serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişki [The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2011 Jan;39(1):23-8. Turkish. PMID: 21358227.
136. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. Circ Res. 1996 Nov;79(5):911-9. doi: 10.1161/01.res.79.5.911. PMID: 8888683.
137. Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, et al. Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions donor artery, collateral, and microvascular resistance. J Am Coll Cardiol. 2006 Jul 4;48(1):51-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.093. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16814648.
138. Heil M, Schaper W. Insights into pathways of arteriogenesis. Curr Pharm Biotechnol. 2007 Feb;8(1):35-42. doi: 10.2174/138920107779941408. PMID: 17311551.
139. Klagsbrun M, D'Amore PA. Regulators of angiogenesis. Annu Rev Physiol. 1991; 53:217-39. doi: 10.1146/annurev.ph.53.030191.001245. PMID: 1710435.
140. Schaper W, Schaper J. Collateral Circulation: Heart, Brain, Kidney, Limbs. London, UK: Kluwer Academic Publishers; 1993.
141. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnürch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. Cell. 1993 Mar 26;72(6):835-46. doi: 10.1016/0092-8674(93)90573-9. PMID: 7681362.

142. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, et al. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. Blood. 1996 Apr 15;87(8):3336-43. PMID: 8605350.
143. Kluge A, Zimmermann R, Mu¨nkel B, Mohri M, Sack S, Schaper J, Schaper W. Insulin-like growth factor I is involved in inflammation linked angiogenic processes after microembolisation in porcine heart. **Cardiovasc Res**.1995; *29*:407-415
144. Goto F, Goto K, Weindel K, Folkman J. Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. Lab Invest. 1993 Nov;69(5):508-17. PMID: 8246443.
145. Sharma HS, Sassen L, Kno¨ll R, Verdouw PD. Myocardial expression of vascular endothelial growth factor: enhanced transcription during ischemia and reperfusion. *Circulation*. 1992;86
146. Fujita M, McKown DP, McKown MD, Franklin D. Changes in coronary flow following repeated brief coronary occlusion in the conscious dog. **Heart Vessels**.1986; *2*:87-90
147. Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. **J Biol Chem**.1995; *270*:19761-19766
148. Fischer S, Sharma HS, Karliczek GF, Schaper W. Domuz serebral mikrovasküler endotel hücrelerinde vasküler geçirgenlik faktörü / vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonu ve bunun adenosin tarafından düzenlenmesi. **Mol Beyin Arş**. 1995; *28* :141-148
149. Sparks HV Jr, Bardenheuer H. Adenozin oluşumunun kalp tarafından düzenlenmesi. **Çevre Res**. 1986; *58* :193-201
150. Yang HT, Ogilvie RW, Terjung RL. Peripheral adaptations in trained aged rats with femoral artery stenosis. **Circ Res**.1994; *74*:235-243
151. Polverini PJ, Cotran PS, Gimbrone MA Jr, Unanue ER. Activated macrophages induce vascular proliferation. Nature. 1977 Oct 27;269(5631):804-6. doi: 10.1038/269804a0. PMID: 927505

152. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. Am J Pathol. 1975 Jan;78(1):71-100. PMID: 1109560; PMCID: PMC1915032
153. Dumont DJ, Fong GH, Puri MC, et al. Vascularization of the mouse embryo: a study of flk-1, tek, tie, and vascular endothelial growth factor expression during development. Dev Dyn. 1995 May;203(1):80-92. doi: 10.1002/aja.1002030109. PMID: 7647376.
154. O'Konski MS, White FC, Longhurst J, Roth D, Bloor CM. Ameroid constriction of the proximal left circumflex coronary artery in swine. A model of limited coronary collateral circulation. Am J Cardiovasc Pathol. 1987 Jan;1(1):69-77. PMID: 3455237
155. Schaper J, König R, Franz D, Schaper W. The endothelial surface of growing coronary collateral arteries. Intimal margination and diapedesis of monocytes. A combined SEM and TEM study. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1976 Jun 22;370(3):193-205. doi: 10.1007/BF00427580. PMID: 821235.
156. Thoma R. Studies on histogenesis and histomechanics of the vascular system. Stuttgart, Germany: F. Enke; 1893
157. Schaper W, Görge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. Prog Cardiovasc Dis. 1988 Jul-Aug;31(1):57-77. doi: 10.1016/0033-0620(88)90011-4. PMID: 3293120
158. Ando J, Nomura H, Kamiya A. The effect of fluid shear stress on the migration and proliferation of cultured endothelial cells. Microvasc Res. 1987 Jan;33(1):62-70. doi: 10.1016/0026-2862(87)90007-0. PMID: 3561268.
159. Shen H, Clauss M, Ryan J, et al. Characterization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptors on mononuclear phagocytes. Blood. 1993 May 15;81(10):2767-73. PMID: 8490183.
160. Patrick CW Jr, McIntire LV. Shear stress and cyclic strain modulation of gene expression in vascular endothelial cells. Blood Purif. 1995;13(3-4):112-24. doi: 10.1159/000170194. PMID: 7619383
161. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial

cells. Circ Res. 1995 Jun;76(6):980-6. doi: 10.1161/01.res.76.6.980. PMID: 7758169.)

162. Schaper W, Flameng W, Winkler B, et al. Quantification of collateral resistance in acute and chronic experimental coronary occlusion in the dog. Circ Res. 1976 Sep;39(3):371-7. doi: 10.1161/01.res.39.3.371. PMID: 954167
163. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. Circulation. 1994 May;89(5):2183-9. doi: 10.1161/01.cir.89.5.2183. PMID: 7514110.
164. Cuevas P, Gonzalez AM, Carceller F, Baird A. Vascular response to basic fibroblast growth factor when infused onto the normal adventitia or into the injured media of the rat carotid artery. Circ Res. 1991 Aug;69(2):360-9. doi: 10.1161/01.res.69.2.360. PMID: 1713534
165. Scheinowitz M, Shou M, Banai S, et al. Neointimal proliferation in canine coronary arteries. A model of restenosis permitting local and continuous drug delivery. Lab Invest. 1994 Dec;71(6):813-9. PMID: 7632203
166. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. J Clin Invest. 1994 Feb;93(2):662-70. doi: 10.1172/JCI117018. PMID: 7509344; PMCID: PMC293894.)
167. Murphy JG (ed). Mayo Clinic Cardiology Review. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 1381
168. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Doc. J Am Coll Cardiol 2001; 37(8): 2170–214. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01346-8)
169. Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al; J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: The J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan)

score as a difficulty grading and time assessment tool. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Feb;4(2):213-21. doi: 10.1016/j.jcin.2010.09.024. PMID: 21349461.

170. Christopoulos G, Wyman RM, Alaswad K, et al. Clinical Utility of the Japan-Chronic Total Occlusion Score in Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: Results from a Multicenter Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2015 Jul;8(7): e002171. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002171. PMID: 26162857; PMCID: PMC4503382.
171. Bufe A, Haltern G, Dinh W, et al. Recanalisation of coronary chronic total occlusions with new techniques including the retrograde approach via collaterals. Neth Heart J. 2011 Apr;19(4):162-7. doi: 10.1007/s12471-011-0091-7. PMID: 22020996; PMCID: PMC3077875.
172. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion lesions in remote hospitals without on-site surgical support. Chin Med J (Engl). 2009 Oct 5;122(19):2278-85. PMID: 20079126.
173. Allahwala UK, Khachigian LM, Nour D, et al. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. Microvasc Res. 2020 Nov; 132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798552.
174. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, et al. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. Circulation. 2000 Dec 19;102(25):3098-103. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3098. PMID: 11120701.
175. Akkaya H, Güntürk EE, Akkaya F, et al. Assessment of the Relationship Between the Adropin Levels and the Coronary Collateral Circulation in Patients wıth Chronic Coronary Syndrome. Arq Bras Cardiol. 2022 Sep;119(3):402-410. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210573. PMID: 35766616; PMCID: PMC9438532.
176. Vural A, Kurt D, Karagöz A, Emecen Ö, Aydin E. The Relationship Between Coronary Collateral Circulation and Serum Adropin Levels. Cureus. 2023 Feb 19;15(2): e35166. doi: 10.7759/cureus.35166. PMID: 36949994; PMCID: PMC10028480.

177. Fan Y, Li S, Li XL, et al. C-reactive protein as a predictor for poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease. Ann Med. 2016;48(1-2):83-8. doi: 10.3109/07853890.2015.1136429. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26790524.
178. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005 Jan;14(1):33-7. doi: 10.1097/00041552-200501000-00006. PMID: 15586013.
179. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002 Aug 20;106(8):913-9. doi: 10.1161/01.cir.0000029802.88087.5e. PMID: 12186793.