



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TOTAL OKLÜZYON TESPİT EDİLEN STABİL
KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM GROWTH
DIFFERENTIATION FAKTÖR 15 DÜZEYLERİ İLE KORONER
KOLLATERAL DOLAŞIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Aslıhan Merve TOPRAK SU

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Kenan DEMİR

Yardımcı Tez Danışmanı
Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ

KONYA, 2024



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TOTAL OKLÜZYON TESPİT EDİLEN STABİL
KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM GROWTH
DIFFERENTIATION FAKTÖR 15 DÜZEYLERİ İLE KORONER
KOLLATERAL DOLAŞIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Aslıhan Merve TOPRAK SU

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kenan DEMİR

Yardımcı Tez Danışmanı

Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ

KONYA, 2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TOTAL OKLÜZYON TESPİT EDİLEN STABİL
KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM GROWTH
DIFFERENTIATION FAKTÖR 15 DÜZEYLERİ İLE KORONER
KOLLATERAL DOLAŞIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Aslıhan Merve TOPRAK SU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Kenan DEMİR

Yardımcı Tez Danışmanı

Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23122018 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan, tezimde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Kenan DEMİR hocama, tez konusu seçiminde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ hocama, tezimin istatistik değerlendirmesinde her türlü yardımda bulunan Doç. Dr. Kadri Murat GÜRSES ve Doç. Dr. Muhammed Ulvi YALÇIN hocalarıma minnettarlığım özellikle çok büyük olup teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında eğitime katkı sunan, bana her zaman güvenen ve beni her konuda destekleyen Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER, Prof. Dr. Nazif AYGÜL, Prof. Dr. Kenan DEMİR, Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ, Doç. Dr. Muhammed Ulvi YALÇIN, Doç. Dr. Kadri Murat GÜRSES, Dr. Öğretim Üyesi Yasin ÖZEN hocalarıma saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum ve özveri içinde çalıştığımız ve bu süreç içerisinde zoru kolay hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kardiyoloji çatısı altında çalışmaktan keyif aldığım hemşirelerimize, koroner anjiyografi hemşire ve teknisyenlerimize, sekreterlerimize, personellerimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde bana sonsuz emek verip fedakarlıklarda bulunan, her türlü desteklerini sunan, her nazımı ve kahrımı çeken, tüm tıp eğitimim boyunca fahri tıp fakültesi diploması almayı hak eden biricik anneme ve babama; başta psikolojik danışmanlık olmak üzere her konuda yanı başımda olan cimeime kız kardeşime sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum. Hakkınızı hiçbir zaman ödeyemem.

Hayatıma sonradan giren ve hayatımın merkezine dahil olan tez süresince her türlü duygu durumumu göğüsleyen, her konuda beni destekleyen biricik eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Aslıhan Merve TOPRAK SU

KONYA, 2024

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	:Asimetrik dimetilarginin
AKS	:Akut Koroner Sendrom
ALK-5	:Aktivin Reseptörü Benzeri Kinaz-5
AV	:Atriyoventriküler
CCS	:Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
COVADIS	:Koroner Vazomotor Bozukluklar Uluslararası Çalışması
CRP	:Creaktif protein
DALYS	:Küresel Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları
DECISION-CTO	:The “Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion
DM	:Diyabetes Mellitus
EKG	:Elektrokardiyogram
GA	:Güven aralığı
GDF-15	:Büyüme Farklılaşma Faktörü-15
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
HT	:Hipertansiyon
ICAM1	:Hücreler arası adezyon molekülü 1
IFN- γ	:İnterferon Gama
IL	:İnterlökin
KABGO	:Koroner Arter Bypass Graft Operasyonu
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KAİ	:Kollateral akış indeksi (Karakteristiği)
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
KKD	:Koroner Kollateral Dolaşım
KTO	:Kronik Total Oklüzyon

LAD	:Sol Ön İnen Arter
LCX	:Sirkümfleks Arter
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	:Sol Ana Koroner Arter
MACE	:Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar
MIC-1	:Makrofaj İnhibitör Sitokin-1
MMP	:Matriks Metalloproteinaz
NO	:Nitrik Oksit
p değeri	:İstatistiksel anlamlılık değeri
PCI	:Perkütan Koroner Müdahale
PDA	:Posterior İnen Arter
PDF	:Prostat Farklılaşma Faktörü
pTGF- β	:Plasental Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
QTc	:düzeltilmiş QT
R	:Sperman korelasyon katsayısı
RCA	:Sağ Koroner Arter
RÇT	:Randomize Kontrollü Çalışma
ROC	:Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim
SA	:Sinoatriyal
sFLT1	:Çözülebilir Fms ilişkili tirozin kinaz
SVB	:Santral venöz basınç
SWISSI	:Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II
TEKHARF	:Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF-β	:Tümör büyüme faktörü- beta
TIMI	:Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktörü
TSH	:Tiroid stimüle edici hormon
VCAM1	:Vasküler hücre adezyon molekülü 1

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Şekil 1 : Koroner Arter Anatomisi	4
Tablo 1 : J-KTO skoru.....	13
Tablo 2 : PROGRESS-KTO skoru	14
Tablo 3 : PROGRESS-KTO komplikasyon skoru.....	15
Tablo 4 : RENTROP sınıflaması.....	17
Şekil 2 : Basınç temelli koroner akış indeksi.....	18
Tablo 5 : Çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik, laboratuvar Parametreleri.....	28
Şekil 3 : KTO ve kontrol grubundaki GDF-15 düzeylerinin Box Pilot ile gösterilmesi.....	29
Tablo 6 : Kronik total oklüzyonun bağımsız öngörücülerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizleri.....	30
Tablo 7 : Rentrop koroner kollateral sınıflandırmasına göre hasta popülasyonunun temel demografik ve klinik özellikleri.....	31
Şekil 4 : İyi ve zayıf gelişmiş kollateral gruplarında GDF-15 düzeylerinin Box Pilot ile gösterilmesi.....	32
Tablo 8 : Rentrop Kollateral sınıflamasına göre Kronik total oklüzyonun bağımsız öngörücülerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizleri.....	32
Şekil 5 : İyi gelişmiş kollateral gelişimini öngörmek için yapılan GDF-15 düzeylerinin ROC eğrisi analizi.....	33
Tablo 9 :Tüm popülasyonda GDF-15'in diğer parametreler ile korelasyon analizi...	34

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Ateroskleroz.....	2
1.2. Koroner arterlerin anatomisi.....	3
1.3. Koroner arter hastalığı.....	5
1.4. Kronik total oklüzyon.....	10
1.5. Koroner kollateral dolaşım.....	15
1.5.1. Koroner Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri.....	15
1.5.2. Koroner Kollateral Oluşum Mekanizmaları.....	15
1.5.3. Koroner Kollateral Oluşumunu Etkileyen Faktörler.....	16
1.5.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi.....	16
1.5.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi.....	16
1.6. Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15).....	18
1.6.1. GDF-15' in etkileri.....	19
1.6.2. Kardiyovasküler hastalıklarda GDF-15' in rolü.....	21
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
2.1. Hasta ve kontrol grubu.....	24
2.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	24
2.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	24
2.4. Kan ölçümleri.....	25
2.5. Ekokardiyografi.....	25
2.6. Koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesi.....	25
2.7. İstatistiksel analiz.....	25
3. BULGULAR.....	27
4. TARTIŞMA.....	35
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	40

ÖZET.....	48
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	50
EKLER:	52
EK-A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	52



1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal koroner arterlerin lümenini daraltan çoğunlukla aterosklerotik lezyonların bir sonucu olarak koroner kan akışının azalması ile meydana gelen bir klinikteir (1, 2).

KAH, önleme stratejileri, tedavi ve farkındalıklarda artışa rağmen dünya ölçeğinde azalmış olsa da hala Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) %36 oranı ile en sık ölüm nedenidir (3, 4). Her yıl ortalama 660.000 kişi KAH tanısı almaktadır (2).

Kollateral damarlar, epikardiyal koroner arterleri birbirine bağlayan anastomoz sağlayan kanallardır (5). Koroner kollateral dolaşım (KKD), kalpte bulunan ve kan akışını bozan ciddi darlık ya da oklüzyon varlığında aynı koroner arterin kısımları arasında veya farklı koroner arterler arasında kan dolaşımını sağlamak amacıyla gelişen vasküler yapılarıdır (6).

KKD, tıkalıcı koroner arter hastalığı tarafından tehlikeye giren miyokarda alternatif kaynak sağlar. Miyokard infarktüsü sıklığının azaltılmasında, infarkt alanını sınırlandırarak sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında ve koroner mortalitenin azalmasında olumlu etkileri mevcuttur (7).

Koroner kronik total oklüzyon (KTO), tıkalı segment içerisinde Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) evre "0" akım olan epikardiyal koroner arterlerde, ateroskleroza bağlı tam ve/veya tama yakın damar tıkanıklığı olarak bilinmektedir (8, 9). KTO diyebilmek için oklüzyon süresinin en az 3 ay olması gerekmektedir (9). KTO lezyonunun distalinin kollateral dolaşım ile desteklenir. Ancak bu kollateral dolaşım yeterli olmadığında hastalarda anjinaya ve miyokardiyumda iskemi bulgularına neden olmaktadır (10).

KTO lezyonları da dahil olmak üzere anlamlı koroner arter hastalığı olan hastaların tümüne kılavuzlarda belirtilen optimal medikal tedavi verilmelidir (11). Optimal medikal tedaviye rağmen anjinal semptomları devam eden ve prosedürel işlemden fayda görecektir hastalarda revaskülarizasyon düşünülmelidir (11).

TGF- β protein ailesi olan GDF-15 kardiyoprotektif özelliğe sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda kalpte eksprese edilmez. Basınç yükü, kalp yetersizliği, iskemi/reperfüzyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hasara yanıt olarak düzeyleri

hızla artar (12). 92 STEMI hastası ile yapılan bir çalışmada GDF-15 gen polimorfizmi ve koroner kollateral dolaşım arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiş (13).

GDF-15'in mortalite ve kardiyovasküler morbiditenin güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. (14). Çalışmamızda KTO saptanan stabil KAH olan hastalar ile anjiyografik görüntüleme sonucunda KAH saptanmayan hastaların serum GDF-15 düzeylerini karşılaştırmayı ve KTO hastalarında Rentrop koroner kollateral dolaşım sınıflamasına göre iyi veya zayıf gelişmiş kollateral düzeyleri ile serum GDF-15 seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalığa neden olan orta ve büyük arterlerin multifokal, immünoinflamatuar bir hastalığıdır. Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın gelişiminde rol oynar(15, 16).

Hiperkolesterolemi, HT, DM, yaş, enfeksiyöz ajanlar, toksinler, oksidatif stres, cinsiyet hormonları, proinflamatuar sitokinler ateroskleroza presipite etmektedir (17, 18). Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (Ox-LDL) aşırı üretimi ateroskleroz ile bağlantılı kardiyovasküler hastalığın ilerlemesinde çok önemli bir role sahiptir. Oksidatif stresin ana nedeni, radikal ile radikal süpürücü sistemler arasındaki dengesizliktir (19).

Fizyolojik koşullar altında endotel hücreleri, farklı antikoagülan ve antiplatelet mekanizmalar aracılığıyla trombozu önler. Endotel hücreleri, fiziksel ve çeşitli düzenleyici maddelerin kaynağı olarak düzenleyici rol oynar. Endotel kaynaklı nitrik oksit vazomotor tonusun düzenlenmesini sağlar. Vasküler gevşemeyi indükler ve trombosit fonksiyonunu inhibe eder (20, 21). Endotel, damar duvarındaki perisitler, düz kas hücreleri ve dolaşımdaki trombositler ve lökositler diğer hücre türlerinin davranışını etkileyebilen çeşitli otokoid faktörlerin kaynağıdır.

Endotel disfonksiyonu, endotelin hareketlerinde azalmış vazodilatasyona, proinflamatuar bir duruma ve protrombik özelliklere doğru bir kayma ile karakterize edilir (17, 21). Endotel hücre disfonksiyonu, aterosklerotik bir lezyonun en erken değişiklikleridir. Dolaşımdaki monositler subendoteliyal bölgeye geçtikten sonra lipidleri fagosite ederek makrofajlara farklılaşmakta, ardından köpük hücreleri

oluşmaktadır. Aktive edilmiş endotel ve makrofajlar tarafından Tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin (IL) 1,4 ve 6 ve interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinler, lökosit ve monosit ekspresyonunu, endotel yüzeyinde adezyon molekülleri (vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM) ve E-selektin) indüklenir. Daha sonra komşu düz kas etki ederek fibromusküler plak oluşturmaktadır. Gelişmekte olan lezyonların ilerleyici yapısal yeniden şekillenmesi, oksitlenmiş lipoproteinler, kolesterol kristalleri ve hücrel artıklardan oluşan lipid açısından zengin, nekrotik bir çekirdek üzerinde uzanan fibröz bir başlığın oluşumuyla sonuçlanır. Nekrotik çekirdeğin yüksek oranda trombojenik içeriğinin lümen salımıyla aterotrombotik oklüzyonu tetiklemektedir. Antijen sunan hücreler, patojenlerden üretilen moleküllere yanıt olarak ana doku uygunluk kompleksi molekülleri, kostimulatör moleküller ve sitokin salgılar. Makrofajlar ve dendritik hücreler, arteriyel adventisya ve neointimada bulunur ve Toll benzeri reseptör ligandları ve çöpçü reseptörleri tarafından aktive edilir. İnflamatuvar sitokinler ateroskleroza şiddetlendirir. (17, 19).

Stabil plak, iskemi oluşumuna neden olmaz. Anatomik açıdan kanama, ülserasyon ve tromboz olmadığında plak stabildir; anjiyografide çoklu düzensizlikleri görülmez. HT, DM, sigara ve hiperkolesterolemi gibi durumlar plak gelişimini hızlandırır. Bu erken lezyonlar, yüksek hücre dışı lipid ve kolesterol ester içeriği ve giderek incelen fibröz başlığı olan daha yumuşak plaklara dönüştükçe, bozulmaya karşı daha savunmasız hale gelirler (16, 22, 23).

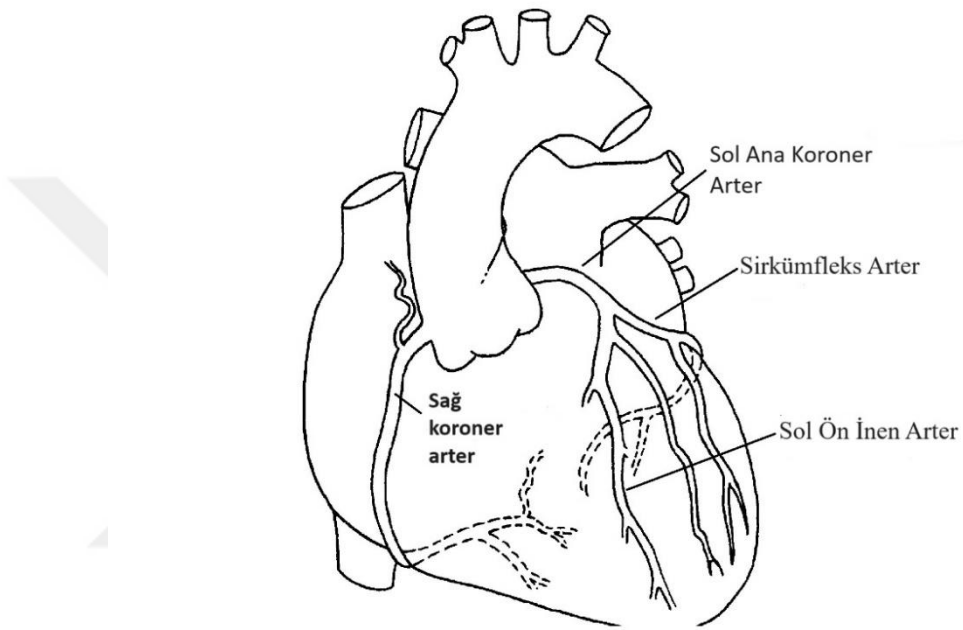
Ülserasyon ve bozulma, trombozun temelindedir ve akut koroner sendromlardan sorumludur. Üzerinde trombüs bulunan rüptüre plak, “komplike lezyonlar” olarak tanımlanır. Plak, yeterli kollateral gelişimi olmadan anlamlı darlık oluştuğunda akut koroner sendrom meydana gelmektedir. İlerleyen dönemde, bozulan lezyon üzerindeki trombüs organize olur ve lezyon kalsifiye olur veya kronik darlığa neden olur. (24).

1.2. Koroner Arterlerin Anatomisi

Epikardiyal koroner arterler ve venler ekstra kardiyak epikardiyal hücrelerden köken alırlar. Gelişim subepikardiyal bölgede lokalize plexus benzeri hücrelerden kaynaklanır (25, 26).

Koroner arterler aortik kökün sinüs kısmından köken alır, orifisler genellikle sinotübüler bileşkede yer alır. Koroner arterler kalp kasını beslemek amacı ile koroner sulkus boyunca seyrederek (26) .

Temel olarak iki koroner arter vardır. Sağ koroner arter (RCA) ve Sol ana koroner arter (LMCA) olarak isimlendirilir. Sol koroner arterler sol aortik sinüsten, sağ koroner arter sağ aortik sinüsten çıkmaktadır. RCA ve LMCA aort kökünden çıkarak kalbin farklı bölgelerinde seyrederek (Şekil 1) (27).



Şekil 1: Koroner Arter Anatomisi

RCA, kalbin sağ tarafına kan akımını sağlar. RCA'nın sinoatriyal düğüm (SA) dalı SA düğümüne, atriyoventriküler düğüm (AV) dalı AV düğümüne, marjinal dalı sağ ventrikülün lateral kısmına kan akımı sağlar. Posterior inen arter dalı ise, kalbin alt kısmını beslemektedir (28).

LMCA, sol ön inen arter (LAD) ve sirküfleks arter (LCX) olarak 2 dala ayrılır. LAD, ventriküler septumun ön bölümü ve sol ventrikülün ön kısmının büyük kısmına kan sağlar. LCX, sol ventrikülün lateral duvarına ve sol dominansı durumunda kalbin arka alt kısmına kan sağlar (28).

Posterior inen arterin (PDA) köken aldığı dala göre koroner arter baskınlığı belirlenmektedir. PDA, posterior interventriküler sulkus boyunca seyrettiği için posterior interventriküler arter olarak da bilinir. PDA, sol ventrikülün arka ve alt duvarı

da dahil olmak üzere interventriküler septumun arka üçte birini beslemektedir (29). Popülasyonun %70'inde PDA sağ koroner arterden kaynaklanır ve sağ dominansi olarak bilinir. Yaklaşık %10'unda, LCX'ten bir dal, kalbin alt segmentini besler, bu durumda sol baskınlıktan bahsedilir. Vakaların yaklaşık %20'sinde ise hem sağ koroner arterden hem de LCX' ten ikili bir beslenme vardır, ko-dominansi denilir (28, 29).

1.3. Koroner Arter Hastalığı

1.3.1. Koroner Arter Hastalığının Genel Özellikleri

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal koroner arterlerin lümenini daraltan çoğunlukla aterosklerotik lezyonların bir sonucu olarak koroner kan akışının azalması ile meydana gelen bir klinik tablodur (1, 2).

KAH, önleme stratejileri, tedavi ve farkındalıklarda artışa rağmen dünya ölçeğinde azalmış olsa da hala Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) en sık ölüm nedenidir (3, 4). KAH, Amerika Birleşik Devletlerinde %36 oranı ile en sık ölüm nedenidir. Her yıl ortalama 660.000 kişi KAH tanısı almaktadır (2).

Yüksek gelir düzeyli toplumlarda azalmasına rağmen orta ve düşük düzey gelirli toplumlarda artması nedeniyle KAH dünya ölçeğinde artmaktadır (1).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması Türkiye’de kalp hastalığı sıklığının %6,7 ve KAH sıklığının ise %3,8 olduğunu göstermiştir. (30). TEK HARF çalışmasının 2005 verileri, koroner arter hastalığının sıklığının arttığını göstermiştir. Mortalitenin kadınlarda daha yüksek yaşlarda olduğu görülmüştür (31).

1.3.2. Risk Faktörleri

İskemik kalp hastalıkları, kadınlarda ve erkeklerde önemli morbidite ve mortalite nedenidir (32). Koroner arter hastalığı açısından erkekler ve kadınlar arasında önemli cinsiyet farklılıkları vardır. KAH risk faktörleri farklı yaş aralıklarında kadın ve erkeğe göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıktan ötürü erkeklerde KAH sıklığı kadınlara göre yüksek gibi görünse de kadınlarda anjinal eşdeğer semptomların daha hafif ve atipik olması, insidansın olduğundan daha düşük olmasına neden

olmaktadır. Kadınlarda tanının daha geç konulması nedeniyle mortalite artmaktadır (2, 33-36).

Hipertansiyon (HT) dünya genelinde değiştirilebilir önemli risk faktörlerinden biridir (37). Daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan bir milyon kişiyi kapsayan bir meta-analiz, sistolik kan basıncının 115 mmhg ve diyastolik kan basıncının 75 mmhg ve aşağısında olduğunda iskemik kalp hastalığından ölüm riskinin en düşük olduğunu göstermiştir (38). Küresel Hastalık Yüğü çalışması, yüksek kan basıncının küresel olarak önde gelen risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmaya göre, hipertansiyon 2010 yılında 9,4 milyon ölüme neden olmuştur. Küresel engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının (DALYS) %7'sinden sorumludur (39).

Diyabetes Mellitus (DM), koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olan bağımsız risk faktörüdür. Copenhagen Heart Study çalışması, Tip 2 DM hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak MI ve serebrovasküler olaylarının üç kat, ölüm olayının ise iki kat arttığını göstermiştir (40). DM, son otuz yılda dört katına çıkmış ve tüm ölümlerde dokuzuncu sıradadır (41).

Tütün kullanımı dünyada en önlenebilir ölüm nedenidir (1). Gelişmekte olan ülkeler ve erkekler daha çok tütün tüketmektedir. Pasif içicilik de kanıtlanmış risk faktörlerinden biridir. Pasif sigara içiciliğı endotel hasarına neden olabilmektedir (42). Sigara, hem aterosklerozun tüm aşamalarını etkilemekte hem de trombojenik etkiye sahiptir (43).

Obezite, artmış KAH riski ile ilişkili bir bağımsız öngörücüdür. ABD'de bireylerin %69'u aşırı kilolu, %39' u obezdir (44). KAH' nın %80' inde obezite bulunmaktadır (45). Obezitenin HT, dislipidemi, DM gibi bağımsız risk faktörlerinin insidansını arttırmaktadır (44, 45).

Sedanter yaşam kardiyovasküler hastalık ve tün nedenlere bağılı ölümlerin sık ve değiştirilebilen risk faktörüdür (46). Her gün yapılan orta düzey egzersizler ile obezite önlenebilir. Kan basıncı ve lipit düzeyleri üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır (47).

1.3.3. Koroner Arter Hastalığının Çeşitleri

1.3.3.1 Anjina Pektoris

Anjina Pektoris, miyokardiyal iskemi sonucu göğüste rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. Anjina Yunanca boğulma; Latince göğüs kafesi kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur.

HT, DM, sigara gibi koroner arter risk faktörlerinin olması göğüs ağrısının kardiyak kökenli olma olasılığını artırır. Göğüs ağrısının yerleşimi, karakteri, süresi, eforla ilişkisi ve ağrıyı artıran ve azaltan diğer faktörler mutlaka sorgulanmalıdır.

Tipik anjina, atipik anjina, non kardiyak göğüs ağrısı olarak göğüs ağrısını 3 kategoriye ayırabiliriz. Tipik anjina diyebilmemiz için;

1. Retrosternal bölgede olan omza, çeneye, sırta yayılım gösteren baskı-sıkıştırıcı vasıfta,
2. Postprandiyal veya egzersiz sonrası artan
3. Nitrat veya istirahat ile düzelen göğüs ağrısının olması gerekmektedir.

Bu üç kriterden 2'si varsa atipik göğüs ağrısı, 1'i varsa veya hiçbiri yoksa non kardiyak göğüs ağrısıdır.

Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) sınıflandırmasına göre anjina pektoris şiddetine göre dört dereceye ayrılmaktadır:

Sınıf I: Merdiven çıkmak, yürümek gibi basit fiziksel aktiviteler anjinaya yol açmaz. Anjina uzun süreli, zorlu, hızlı aktiviteler sonrası meydana gelir.

Sınıf II: Sıradan, basit fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlama görülür. Hızlı yürüme veya merdiven çıkma, yemek sonrası soğuk ya da rüzgarlı havada yürüyüş yapmada, uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içerisinde veya emosyonel stres varlığında oluşur. Genellikle bir kattan fazla merdiven çıkmakla veya iki bloktan fazla yürümekle oluşur.

Sınıf III: Sıradan, basit fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama görülür. Bir kat merdiven çıkmakla veya düz yolda bir veya iki blok yürümekle anjina ortaya çıkar.

Sınıf IV: Rahatsızlık hissetmeden fiziksel aktivite devam ettirilemez. Anjina istirahat halinde bile olabilir (48).

Anjina pectoris tanısı konulduktan sonra Stabil-Unstabil anjina ayrımının yapılması gerekir. Unstabil anjina pectoris üç şekilde karşımıza çıkabilmektedir:

1. İstirahat anjinası (20 dakikadan uzun süreli),
- 2) Yeni başlangıçlı (son 2 ay içinde) ve CCS sınıflamasına göre 2-3 şiddetinde anjina,
- 3) Kreşendo anjina (Daha önce var olan anjinanın daha kısa sürede ve daha az eşikte ortaya çıkması, şiddetinin artması) (49)

1.3.3.2. Stabil Anjina Pectoris

Stabil anjina pectoris iyi prognozlu koroner arter hastalığıdır. Yıllık mortalitesi %0.5–2’dir (50, 51). Semptomlar oksijen sunumundaki yetersizlik ve oksijen ihtiyacındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Hastalarda iskemiğe bağlı semptomların tedavisi ve prognozu olumlu etkileyecek komorbiditelerin tedavisi edilmesi amaçlanmalıdır. Stabil anjina pectoriste tedavi; hayat tarzı değişikliği, medikal tedavi ve revaskülarizasyondan oluşmaktadır (52).

1.3.3.3. Akut Koroner Sendromlar

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin en sık nedenidir. Klinik bulgular, EKG ve miyokardiyal hasarın biyokimyasal olarak gösterilmesiyle akut koroner sendrom (AKS) tanısı konulmaktadır (53, 54). ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ve ST segment elevasyonu saptanmayan AKS (NSTEMI-AKS) tanısında EKG’nin kilit rolü vardır. STEMI’de ilgili en az iki derivasyonda ST segmentte elevasyon vardır. Yüksek duyarlılıklı troponin değerlerine göre NSTEMI-AKS tanısı alanlarda kararsız anjina veya ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ayrımı yapılmaktadır (55).

Satürasyonu %90’dan küçük olan AKS hastalarında oksijen takviyesi önerilmektedir. Sağ ventrikül MI, hipotansiyon, bradikardi, ciddi aort darlığı olmayan AKS hastalarında iskemik semptomları azaltmak için nitrat verilebilir (54).

AKS hastalarında esas medikal tedaviyi ikili antiagregan (asetilsalisilik asit ile prasugrel, tikagrelol ve klopidoğrelden biri), antikoagülan tedavi (IV Heparin, düşük molekül ağırlıklı Heparin veya Bivaluridin), yüksek doz statin tedavisi oluşturmaktadır (54).

STEMI olanlarda reperfüzyon tedavisi en kısa zamanda başlanmalıdır (56). NSTE-AKS hastalarında risk skorlamalarına göre revaskülarizasyon zamanlaması planlanmaktadır (57).

1.3.3.4. Sessiz İskemi

Miyokardiyal iskemi semptomları olan ancak semptomatik olmayan hastalarda objektif olarak sessiz iskemiden bahsedilir (58, 59). Sessiz iskemili hastalar temel olarak 3 klinik tabloda kategorize edilir. Birincisi, bilinen KAH öyküsü olmayan non-invaziv testlerle asemptomatik miyokard infarktüsünün gösterildiği grup; ikincisi, semptomatik MI öyküsü olan asemptomatik iskemik sendromları olan grup ve sonuncusu, bilinen KAH öyküsü olan hem semptomatik hem asemptomatik iskemi epizodları olan gruptur (59). Thaulow ve arkadaşlarının egzersiz testi pozitif olan yaş ortalaması 50 olan Norveçli erkek ofis çalışanlarını incelemiştir. Koroner anjiyografi yapılan 69 kişide en az %50 darlık yapan koroner arter lezyonları saptamış ve bunların 50'sinin tamamen asemptomatik olduğu gösterilmiştir (60). Pozitif Talyum taramaları ve EKG verilerini birleştiren Baltimora boyuna çalışması, görünüşte sağlıklı olan bireylerde 10 yıllık takiplerde egzersiz ilişkili sessiz iskemi prevalansının arttığını bildirdi (61). He ve ark., stres miyokardiyal perfüzyon tomografi ile sessiz iskemi kanıtlanan asemptomatik hastalarda stres foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiğinde kalsiyum skor şiddetinin sessiz iskemiyi kanıtlayabileceğini gösterdi (62).

Nitratlar, betablokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri sessiz iskemi yükünü azaltmada etkilidir (59). Revaskülarizasyonun yeri tartışmalıdır. SWISSI II çalışması 10 yıllık takiplerde kardiyak ölüm, non-fatal MI ve revaskülarizasyon ihtiyacında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (63, 64). Choi ve ark. sessiz miyokard iskemisinin kanıtlandığı invaziv koroner anjiyografide en az 1 epikardiyal arterde $\geq$ %50 darlık saptanan hastaların yarısına revaskülarizasyon yapmış. Uzun dönem takiplerde revaskülarizasyon tedavisinin tek başına medikal tedavi ile kıyaslandığında rezidü iskemi ve kardiyak ölümleri azalttığını gösterdi (65).

1.3.3.5 Mikrovasküler Anjina

Anjina nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların %10-30'unda obstrüksiyon saptanmamıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısında mikrovasküler anjina mevcuttur. Artan oksijen sunumu sonrası yetersiz koroner vazodilatasyon sonrası

koroner kan akımında azalma ile kendini göstermektedir. Kesin tanı, mikrovasküler yatağın değerlendirilmesini sağlayan koroner akım rezervinin değerlendirilmesidir. Ana tedavi hedefi semptom kontrolü ve risk faktörleri ile mücadeledir (66-68). Koroner Vazomotor Bozukluklar Uluslararası Çalışması (COVADIS), bu hasta grubunun MACE için önemli risk artışına neden olduğunu göstermiştir (69).

1.3.3.6 Stres Kardiyomiyopatisi

Duygusal veya fiziksel stres sonrası sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarda geçici bozulmaya neden olan bir klinik sendromdur. Sıklığı 100.000’de 3’tür. Tipik ekokardiyografi bulgusu bazalde hiperkinezinin eşlik ettiği apikal bölgede meydana gelen balonlaşmadır. Orta yaş kadınlarda sık görülür (70). EKG’de ST segment ve T dalga değişiklikleri mevcuttur. Yaygın, derin T negatifliği ve QTc uzaması sık görülür. QTc uzaması Ventriküler Taşikardi ve Ventriküler Fibrilasyona zemin hazırlayabilir. Kardiyak enzimlerde yükselme izlenmesine rağmen yapılan koroner anjiyografide obstrüksiyon izlenmez. (71, 72). Artan katekolaminerjik deşarja bağlı olarak koroner vasospazm ve mikrovasküler disfonksiyon patogeneizde yol oynar (73). Tedavide stres tetikleyicilerin tespit edilmesi, sol ventrikül disfonksiyonuna neden olan mekanik ve elektriksel komplikasyonların koruyucu tedavilerle önlenmesi amaçlanmaktadır. Kronik fazda sol ventrikül disfonksiyonu için medikal tedavi önerilmekte olup bunlar beta blokerler ile ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleridir (71). Hastaların %95’inde tüm kardiyak fonksiyonlar yeniden kazanılır. Hastane içi mortalite %5 olup bu oran hastane içi hemodinamik durum ile ilişkilidir (74). Fiziksel olarak tetiklenen stres kardiyomiyopatisinin ve erkek cinsiyetin mortalitede bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiş (75).

1.4. Kronik Total Oklüzyon

Koroner kronik total oklüzyon (KTO), tıkalı segment içerisinde Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) evre “0” akım olan epikardiyal koroner arterlerde, ateroskleroza bağlı tam ve/veya tama yakın damar tıkanıklığı olarak bilinmektedir (8, 9). KTO diyebilmek için oklüzyon süresinin en az 3 ay olması gerekmektedir (9).

Yapılan anjiyografide KTO lezyonunun distalinin kollateral dolaşım ile desteklendiği görülür. Ancak bu kollateral dolaşım yeterli olmadığında hastalarda anjinaya ve miyokardiyumda iskemi bulgularına neden olmaktadır (10). ST segment

yüksekliği olan miyokardiyal infarktüs ve subakut koroner iskemiden klinik ve elektrokardiyogram (EKG) ile tamamen ayrılır (10).

Koroner arter hastalığı şüphesi ile kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda en az bir KTO lezyonunun saptanma sıklığı yaklaşık %30'dur (11, 76). KTO sıklığı 65 yaşın altında %36.5 iken yaşla beraber KTO sıklığında artış olmakta ve 80 yaşın üzerinde KTO sıklığı %40.7'lere kadar çıkmaktadır (76-79).

2008-2009 tarihlerinde yapılan çok merkezli Kanada KTO çalışmasına göre KTO saptanma sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Kadınlar daha yaşlıdır. Kadınlar erkeklere kıyas ile daha yüksek HT, DM sıklığına sahiptir. Erkekler daha yüksek oranlarda sigara tüketmektedir (80).

Koroner arter bypass greft operasyonundan (KABGO) bağımsız olarak histopatolojik olarak değerlendirilen 125 KTO lezyonunun en sık %57.9 ile RCA, sonrasında sırası ile LAD (%22.1) ve LCX'de (%20) izlendiği görüldü (81).

Garcia ve arkadaşları, çok merkezli retrospektif ve prospektif bir çalışmada KTO PCI (Perkütan Koroner Müdahale) uygulanan hastaları anjiyografik ve klinik özellikler ile klinik sonuçlar açısından değerlendirmiştir. Erkeklerde KTO sıklığı %85 ile en yüksekti. KTO lezyonları en sık proksimal koroner arterlerde izlendi. Sırası ile mid ve distal segmentler izlendi. Proksimal KTO lezyonlarında mid ve distal segmentlere kıyasla proksimal ambigius kap varlığı, orta/ciddi kalsifikasyon, lezyon uzunluğu gibi anjiyografik lezyon özellikleri daha sık izlendi. Girişimsel kardiyologlar proksimal lezyonlarda en sık retrograd yaklaşımı uyguladılar. Prosedürel ve teknik başarı ile işlem komplikasyon açısından koroner lezyonların yerleşimi ile ilgili anlamlı bir fark ortaya çıkmadı (82).

KTO lezyonları da dahi olmak üzere anlamlı koroner arter hastalığı olan hastaların tümüne kılavuzlarda belirtilen optimal medikal tedavi verilmelidir (11). Optimal medikal tedaviye rağmen anjinal semptomları devam eden ve prosedürel işleminden fayda görecektir hastalarda revaskülarizasyon düşünülmelidir(11). Optimal medikal tedavi ile semptom ciddiyetinde azalma, hayat kalitesinde artış ve majör kardiyovasküler olaylarda azalma olması hedeflenmektedir (11). Medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda PCI veya KABGO ile revaskülarizasyon düşünülür.

Başarılı KTO PCI uygulanan hastalar ile yalnızca medikal tedavi alan hastaların klinik sonuçları açısından karşılaştırıldığı çok merkezli çalışma, başarılı KTO PCI uygulanan hastaların medikal tedavi alanlara kıyasla sağkalımında artışa fayda sağlamadığını gösterdi. Yapılan subgroup analizler 65 yaş altındaki hastaların başarılı KTO PCI'dan klinik fayda aldığını gösterdi (83). Bu çalışma KTO'lu hastalarda sağkalımı iyileştirmek için yapılacak PCI için uygun hastaların seçiminin önemini göstermektedir.

Optimal medikal tedavi ile başarılı KTO PCI uygulanan hastaların karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışma (RKÇ) olan DECISION-CTO (The “Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) çalışmasında primer sonuç noktası açısından anlamlı bir fark gösterilmedi (84). Stabil koroner hastalarının ve akut miyokard infarktüsü hastalarının çalışmaya dahil edilmesi, çalışmanın erken sonlanması, KTO olmayan koroner lezyonlarına da perkütan müdahale edilmesi bu sonuca neden olmuş olabilir (85).

Çok merkezli ve Randomize kontrollü bir çalışma olan EURO-CTO çalışması, KTO PCI uygulanan hastalarda sadece medikal tedavi alan gruba kıyasla anjina sıklığında azalma, hayat kalitesi skorlamalarında düzelme olduğunu gösterdi (85, 86).

Çok merkezli bir meta-analiz çalışması, başarılı KTO PCI ile başarılı olmayan KTO PCI uygulanan hastaları uzun dönem klinik sonuçlar açısından değerlendirmiştir. Başarılı KTO PCI uygulanan hastalarda daha az mortalite, daha az rezidüel anjina, daha az KABGO ihtiyacı ve MACE riskinin düşük olduğunu gösterdi (87).

Yüksek KTO insidans ve revaskülarizasyon endikasyonuna rağmen KTO perkütan oranları düşüktür (88). KTO müdahalelerinin potansiyel faydalarına rağmen diğer koroner lezyon müdahalelerine kıyasla daha az sıklıkla yapılmaktadır. İşlemin kompleks oluşu, prosedürel zorluklar, olası majör komplikasyonların varlığı, katater laboratuvarının koşulları, uzun işlem süresi, uzun floroskopi süreleri bu duruma etkindir (10).

KTO PKM, işlem başarısı olasılığı düşük invaziv kardiyolojinin zorlayan işlemlerinden biridir. Tecrübeli merkezlerde, ikili arteriyel kullanım ve güncel lezyon geçme algoritmaları, intrakoroner görüntüleme teknikleri ile işlem başarı oranları

artmaktadır (89). İşlem öncesi iyi bir planlama ile anjiyografik özelliklere göre uygun hasta seçimi prosedürel başarı oranlarını arttırmaktadır (90). J-KTO (Japan-KTO) ve PROGRESS-KTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) skorlamaları KTO müdahalelerinin zorluk derecesini değerlendirmekte ve işlemin başarısını tahmin etmektedir (90). J-KTO skorum sisteminde lezyonun giriş şeklinin künt olması, kalsifikasyon varlığı, en az 45 derece açılanma yapması, lezyon uzunluğunun 20 mm ve üzerinde olması, aynı epikardiyal koroner KTO lezyonuna başarısız girişim öyküsünün varlığı değerlendirilmekte olup her bir parametrenin değeri “1” puandır. Lezyonları geçme zorluğu kolay (J-KTO skoru “0”), orta (J-KTO skoru “1”), zor (J-KTO skoru “2”) ve çok zor (J-KTO skoru 3 ve üzeri) olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1) (91). PROGRESS-KTO skorum sisteminde proksimal başlık yetersizliği, girişim uygulanacak kollateral damar yokluğu, orta/ciddi kalsifikasyon varlığı ve LCX KTO varlığı değerlendirilmekte olup her bir parametrenin değeri “1” puandır. “0” puan %98.2, “1” puan %97.5, “2” puan %91.6 ve “3 ve üzeri” puan %76.7 teknik başarı olasılığını göstermektedir (Tablo2) (92). J-CTO skoru 30 dakika içinde kılavuz tel geçiş olasılığını değerlendirirken PROGRESS CTO skoru teknik başarı olasılığı ve işlem sonrası kardiyak olayların olasılığını gösterir (90).

Tablo 1: J-KTO Skoru	
Özellikler	Puan
Lezyon giriş şeklinin künt olması	1
Kalsifikasyon varlığı	1
En az 45 derece açılanma yapması	1
Lezyon uzunluğunun 20 mm ve üzerinde olması	1
Aynı epikardiyal koroner KTO lezyonuna başarısız girişim öyküsünün varlığı	1

Tablo 2: PROGRESS-KTO Skoru	
Özellikler	Puan
Proksimal başlık yetersizliği	1
Girişim uygulanacak kollateral damar yokluğu	1
Orta/ciddi kalsifikasyon varlığı	1
LCX KTO varlığı	1

KTO PKM, bir dizi önemli morbidite ve mortaliteye neden komplikasyonlar ile ilişkili kompleks invaziv bir işlemdir. Bu komplikasyonlar; koroner perforasyon, distal hava embolisi, stent/cihaz embolizasyonu, uygulanan antegrad veya retrograd yaklaşıma bağlı komplikasyonlar, vasküler yaralanmalar, stent trombüsü, stent içi stenoz, kontrast ilişkili nefropati, radyasyon ilişkili komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (93, 94). İşlemin tecrübeli operatör tarafından yapılması, gelişen komplikasyonun erken tanımlanması ve erken müdahalesi ile mümkündür.

KTO müdahalesi sırasında olası komplikasyon riskinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen ilk skor modellemesi PROGRESS-KTO komplikasyon skorlamasıdır. 65 yaş ve üzeri 3 puan, KTO segment uzunluğunun 23 mm ve üzerinde olması 2 puan, retrograd yaklaşım 1 puan olarak değerlendirilmiştir. 0 – 2 puan 0.2%, 3 – 4 puan %2, 5 ve üzeri puan ise %6.6 hastane içi MACE oranları ile ilişkilendirildi (Tablo 3) (95). 2022 yılında KTO komplikasyon riskini değerlendirilmesi amacıyla yeni bir modelleme yapılmıştır. 65 yaş ve üzeri 1 puan, orta-şiddetli kalsifikasyon 1 puan, künt güdük 1 puan, kadın cinsiyet 2 puan ve antegrad diseksiyon ve reentry (ADR) 1 puan veya retrograd yaklaşım 2 puan olarak değerlendirilmiştir. 0 puan %0.4, 1 puan %0.7, 2 puan %1.1-1.9, 3 puan %1.5-2.0, 4 puan %2.3-3.2, 5 puan %3.5-4.9, 6 puan 3.7-6.8 ve 7 puan 8.0-9.4 MACE oranları ile ilişkilendirildi (96).

Tablo 3: PROGRESS-KTO komplikasyon skoru	
Özellikler	Puan
65 yaş ve üzeri 3 puan	3
KTO segment uzunluğunun 23 mm ve üzerinde olması	2
Retrograd yaklaşım	1

1.5. Koroner Kollateral Dolaşım

1.5.1. Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri

Kollateral damarlar, epikardiyal koroner arterleri birbirine bağlayan anastomoz sağlayan kanallardır (5). Koroner kollateral dolaşım (KKD), kalpte bulunan ve kan akışını bozan ciddi darlık ya da oklüzyon varlığında aynı koroner arterin kısımları arasında veya farklı koroner arterler arasında kan dolaşımını sağlamak amacıyla gelişen vasküler yapılardır (6).

1.5.2. Koroner Kollateral Oluşum Mekanizmaları

Arteriyogenez adı verilen kollateral büyüme için en önemli tetikleyici, kemik iliği kaynaklı mononükleer hücrelerin toplanmasıyla birlikte endotel seviyesinde teğetsel sıvı kayma stresidir. Oklüzyon veya darlığı takiben önceden var olan kollateral anastomozlar arasında basınç gradiyenti gelişir. Bu basınç gradiyenti kollateral arterioller boyunca kan akışının artması için itici güç oluşturur. Sadece endotel yüzeyindeki belirli mekanosensitif kanalların değil, hücre iskeleti de dahil olmak üzere bir bütün olarak hücrenin gerekli olduğu kabul edilmektedir. Hücre yüzeyinde, mekanik kuvvetler için doğrudan reseptörler olarak kabul edilen belirli katyon kanalları vardır. Hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1) gibi adezyon molekülleri, dolaşımdaki mononükleer hücrelerin adezyonunu kolaylaştırmak için regüle edilir (5). Nitrik oksit (NO) ve diğer pro-arteriyojenik moleküllerin üretimine yol açar. Teğetsel sıvı kesme gerilimi dışında, kollateral arteriyolün döngüsel gerilimi, endoteli aktive etmenin ve kollateral

proliferasyonu artırmanın başka bir yolunu oluşturur. Burada sinyal iletimi, diğerlerinin yanı sıra aktivatör protein 1 yoluyla gerçekleşir. Moleküler değişiklikler, periferik kan monositlerinin lokal olarak çekilmesine ve aktivasyonuna yol açar. Dolaşımdaki monositler endotelden geçer; aktive olurlar ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi matriks parçalayıcı ürünler salgılayarak arteriyel dışı doğru yeniden şekillenmeye yol açarlar. Ayrıca arteriyogenez sürecini yöneten diğer sitokinleri de serbest bırakırlar (97).

1.5.3. Kollateral Dolaşımı Etkileyen Faktörler

Koroner arterdeki lezyon ciddiyeti, proksimal lezyon varlığı, semptomların süresi, oklüzyon süresi kollateral dolaşımı etkilemektedir (98, 99). Kollateral dolaşımın gelişmesinde ve formasyonunda iskemi dışında genetik faktörlerin de etkisi vardır (100, 101). Koroner arter hastalığı olmayan bireylerde düşük kalp hızı kollateral dolaşımı ile ilişkilidir (102). Geleneksel risk faktörlerinin kollateral dolaşıma etkisinin değerlendirildiği metaanalizde 18 çalışma analiz edilmiş. HT ve sigaranın kollateral dolaşım üzerine etkisinin olmadığı, DM'nin kollateral dolaşım gelişimini inhibe ettiği gösterilmiş (103).

1.5.4. Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi

Tıkalıcı koroner arter hastalığı tarafından tehlikeye giren miyokarda alternatif kaynak sağlar. Miyokardın korunmasını destekler, infarkt alanını sınırlandırır (7). Kollateral varlığının mortalite üzerindeki etkisi ile ilgili ortaya konulmuş net bir veri yoktur. 6529 hastanın dahil edildiği, 12 çalışmadan oluşan bir metaanalizde, iyi gelişmiş kollateral dolaşımın azalmış kollateral dolaşım ile kıyaslandığında mortalitede %36 azalma sağladığı gösterilmiş ($p=0.012$) (104). Yine 2020 yılında 12 çalışmadan yapılan başka bir metaanalizde KTO saptanan 3369 hasta ölüm, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve başarılı PCI sonuçları açısından değerlendirilmiş. İyi gelişmiş (Rentrop 2-3) kollateral varlığının ölüm ve AMİ açısından bir farka neden olmadığı ancak başarılı PCI sonuçlarına neden olduğu gösterilmiş (105).

1.5.5. Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi

Koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesi için invaziv kardiyak muayene gereklidir. Bilinen KTO varlığı dışında kollateral dolaşımın değerlendirildiği non-

invaziv yöntem yoktur. Günümüzde invaziv değerlendirme, koroner kollaterallerin değerlendirildiği en güvenilir yöntemdir. Koroner anjiyografi ile kollateral dolaşımın değerlendirilmesi en sık kullanılan ancak en subjektif yöntemdir. Normal insan kalbinde veya koroner arter hastalığı varlığında 40-200 mikrogram boyutlarında çok sayıda anastomoz vardır. Ancak kollaterallerin anjiyografide görülebilmesi için 100 mikrogram çapına ulaşması gerekmektedir (106, 107).

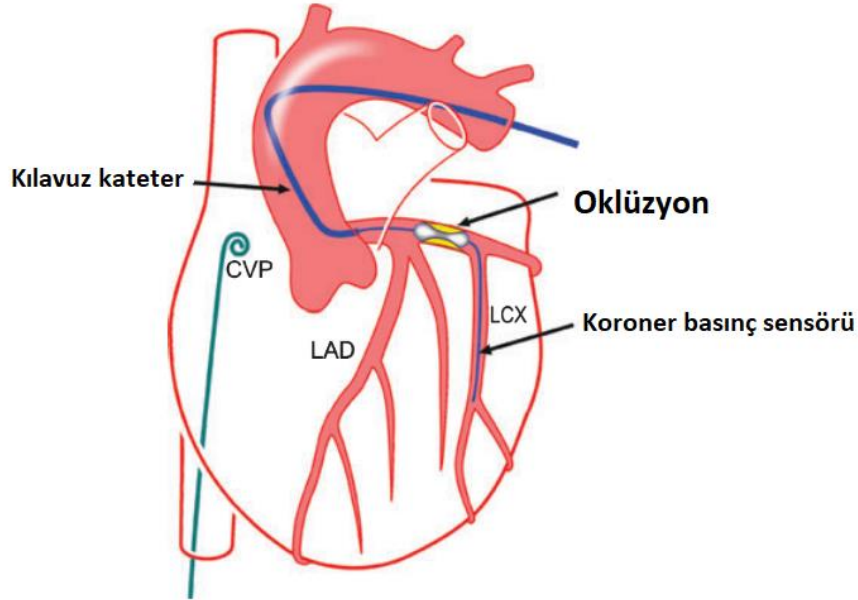
Anjiyografik ilk değerlendirme Rentrop tarafından tanımlanmıştır. **Rentrop sınıflaması**, oklüde olan epikardiyal arterin kollateral dolaşım ile distal dolumunu değerlendirmektedir (Tablo 4) (108). İlk etapta görünen damarların puanlanması sebebiyle duyarlılığı düşüktür (97).

Tablo 4: RENTROP sınıflaması	
RENTROP koroner kollateral dolaşım sınıflaması	
Grade 0	Kollateral akım yoktur.
Grade 1	Kollateraller oklüde olan damarın yan dallarını kısmen doldurur.
Grade 2	Kollateraller oklüde olan damarı kısmi doldurur.
Grade 3	Kollateraller oklüde olan damarı tamamen doldurur.

Anjiyoplasti yöntemi ile koroner kollateral dolaşımı değerlendiren pek çok kalitatif ve kantitatif yöntem mevcuttur. Aort ve intrakoroner basınç ve hız ölçümü, basınç veya hızdan türetilmiş kollateral akış indeksinin (KAİ) hesaplanmasını sağlar. Basınç ve Doppler kaynaklı intrakoroner kollateral ölçümler, klinik değerlendirmede referans olarak kullanılmaktadır (97). Kollateral akış için kullanılan bu yöntemin temelinde tıkalı damarın distalinden alınan perfüzyon basıncının veya hız sinyallerinin değerlendirilmesi vardır.

İntrakoroner hız ölçümü ile kollateral dolaşım değerlendirmede, Doppler sensör uçlu kılavuz tel koroner artere yönlendirilir. Sensör uçlu kılavuz tel ile kollaterallerde akış hızı hesaplanır. Ardından anjiyoplasti ile tıkanıklık giderildikten sonra akış hızı yeniden ölçülür. Kollateral ve açık koroner arterdeki akış hızı karşılaştırılarak ani bir tıkanıklık durumunda kollateral dolaşımın akış yüzdesini verir.

Basınç temelli akış indeksinde oklüzyon sırasındaki distalden alınan basınç, sistemik kan basıncı ve santral venöz basınç (SVB) eş zamanlı ölçülür. $KAİ = (P_{oklüzyon} - SVB) / (P_{aort} - SVB)$. KAİ 0.24'ten fazla ise kollateral akımın yeterli olduğu kabul edilir (Şekil 2) (5).



Şekil 2: Basınç temelli koroner akış indeksi

Kollateral dolaşımın değerlendirildiği bir diğer yöntem intrakoroner EKG'dir. Anjioplasti balonu ile oluşturulan geçici tıkanıklıkta EKG'de gelişen en az 0.1 mv'luk ST depresyonunu yetersiz kollateral dolaşım kriteri olarak kabul eder (109).

1.6. Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 (GDF-15)

Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 (GDF-15), Makrofaj İnhibitör Sitokin (MIC)-1, Plasental Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (pTGFB), Prostat Farklılaşma Faktörü (PDF) olarak da bilinir. GDF-15, Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) üst ailesinin üyesidir (110).

GDF-15, 308 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Sinyal peptid kısmı 29 aminoasitten oluşmaktadır. 167 aminoasitten oluşan pro-protein kısmı vardır. Olgun GDF-15 molekülü 112 aminoasitten oluşan bir proteindir (111). Proprotein olarak salgılanan GDF-15, ekstraselüler matrikse tutunur ve gerekli klinik durumlarda hızlıca salınmaktadır (110).

Sağlıklı bireylerde serum GDF-15 düzeyleri düşüktür (112). GDF-15, stresle indüklenen bir sitokindir. Ayrıca doku yaralanması, proinflatuar sitokin yanıtlarından sonra makrofaj, vasküler düz kas hücreleri, kardiyomiyosit, adiposit ve endotelial hücrelerden salınmaktadır (113).

1.6.1. Büyüme Farklılaşma Faktörü-15'ün Etkileri

Anoreksiya ve kaşeksi, iştah kaybı, ilerleyici kilo kaybı, azalmış yağ dokusu ile karakterize bir tablodur. Mekanizması anlaşılamamış olsa bile doku veya kötü huylu hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir (114). Fare ve insan çalışmaları GDF-15 düzeyleri ve anoreksiya / kaşeksi arasında doğrudan ilişki olduğunu göstermiştir (115, 116). GDF-15, kanser hastalarında anoreksiya için ana suçludur (110). Transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmada, obeziteden korunmada hipotalamus üzerinden düzenleyici olduğu gösterildi (117). GDF-15, obezite ve zayıflık arasındaki dengeyi değiştirmenin yanı sıra yağ dokusundaki bağışıklık hücrelerine de makrofajlar üzerinden etki eder (110).

Stres ve inflamasyon durumlarında GDF-15 ekspresyonu artmaktadır. Yapılan birkaç çalışmada karaciğer hasarı sonrasında GDF-15 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Akut karaciğer hasarına neden olan çeşitli cerrahi ve kimyasal tedaviler sonrasında hızla düzeylerde artış olduğu görülmüştür (118). İkinci çalışmada ise, alkol aracılı karaciğer hasarı sonrasında artan GDF-15 düzeyleri bildirilmiş (119). Nakavt farelerde yapılan sepsis modelinde lipopolisakkaritler tarafından indüklenen inflamasyon sonrasında kalp ve böbrek dokularında hasar meydana geldiği görülmüştür (120).

Otoimmün hastalıklar, bireyin kendi antijenlerine karşı kronik anormal immün yanıttan kaynaklanmaktadır. Romatoid artrit hastaları üzerine yapılan çalışmada serum GDF-15 düzeyleri ile hastalık şiddetli arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (121). Tip1 DM hastalarında yapılan çalışmada GDF-15'in pankreas β -hücrelerini inflamasyon durumlarında koruduğu görülmüştür (122).

Geniş ölçekli bir çalışmada çeşitli kanser tiplerinde GDF-15'in belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (123). Kolorektal (124), over (125), erken evre akciğer kanserinde (126) tanısal biyobelirteç olarak önerilmiştir. Yapılan çalışmalar, kolorektal (127), mide (128), hepatoselüler karsinom (129), küçük hücreli olmayan

akciğer kanseri (126), ürotelyal/renal hücre (130), over kanserlerinde (125) GDF-15'in prognostik biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Serum GDF-15 düzeyleri, tümör yükü ve sağkalımla ilgili de bilgi vermektedir (110). Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda, serum yüksek GDF-15 düzeylerinin genel sağkalımı azaltmak için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (126). Evre 3-4 Malign Melanom hastalarında yüksek GDF-15 düzeyleri ve kötü sağkalım ilişkisi gösterilmiştir (131).

Hematolojik kanserlere kıyasla solid organ malinitelerinde yüksek serum GDF-15 düzeyleri ile zayıf sağkalım arasındaki korelasyona dair epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur (110).

Nalado ve arkadaşları yaptıkları analitik kesitsel çalışmada henüz diyaliz tedavisi almayan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan 312 hastada GDF-15 ve Hepsidinin anemiyi öngörmeye tanısal biyobelirteç olarak geçerliliğini araştırmış. GDF-15'in demir eksikliği anemisini öngördüğünü tespit etmişler. GDF-15 ve Hb arasında zayıf korelasyon izlendiği gösterilmiş (132).

Farag ve ark., 2021-2022 arasında KBH olan ve diyaliz tedavisi almayan hastalarda GDF-15 ve Hepsidinin anemiyi saptamada tanısal geçerliliği olup olmadığını araştırmış. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde GDF-15'in anemiyi öngörmeye bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuş. Yapılan korelasyon analizinde GDF-15 ve GFR ile Hb arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiş (133).

Kempf ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MI geçiren farelerde sitokin GDF-15 düzeyinin kardiyak rüptüre karşı koruyucu olduğunu tespit etmişler. Bu koruyucu etkinin lokal olarak salgılanan GDF-15'in anti inflamatuvar etki ile lökosit integrin aktivasyonuna müdahale ederek lökosit ekstrasvazasyonu ile meydana gelebileceği gösterilmiş (134).

Artz ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada GDF-15'in nötrofiller üzerindeki antienflamatuvar etkiyi araştırmışlar. GDF-15'in ALK-5 ve TGF β RII'den oluşan reseptörler ile lökosit integrin aktivasyonunu ve nötrofil alımını inhibe ettiklerini göstermişler (135).

1.6.2. Kardiyovasküler Hastalıklarda GDF-15' in Rolü

Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Makrofaj, karaciğer ve beyaz yağ dokusundan salınan GDF-15 adipokin görevi görür (136). Adipokinler genel olarak lipid ve glukoz metabolizmasını düzenler, insülin duyarlılığını artırır, vücut ağırlığını düzenler ve yağ dokusunda kronik inflamasyondan korur (137). GDF-15'in vücut ağırlığı ve adipozit dokuyu azalttığı, diyetlerde glikoz toleransını iyileştirdiği bulunmuştur (138). Obezite, yağ dokusunda p53 aktivasyonunu teşvik eder ve proinflamatuvar sitokinlerin, insülin direncinin ve diyabetin artmasına neden olur. GDF-15 ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir (139). İnsülin direnci ve artmış GDF-15, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu metabolik düzensizliğe, inflamasyon, vasküler yaralanma, artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (136).

TGF- β protein ailesi olan GDF-15 kardiyoprotektif özelliğe sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda kalpte eksprese edilmez. Basınç yükü, kalp yetersizliği, iskem/reperfüzyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hasara yanıt olarak düzeyleri hızla artar (12).

Kardiyak hipertrofi, egzersiz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, kapak hastalıkları gibi patofizyolojik uyaranlara yanıt olarak kardiyomiyositlerde büyüme olmasıdır. Sol ventrikül hipertrofisi HT için erken hasar göstergesidir. Hipertansif hastalarda serum GDF-15 seviyeleri daha yüksek ve sol ventrikülün arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül kitlesi ile pozitif korelasyon göstermektedir (140).

GDF-15'in endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, yüksek konsantrasyonda GDF-15'in endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, düşük konsantrasyonlarda GDF-15'in endotel hücre proliferasyonuna neden olduğu gösterildi (141).

Sun ve arkadaşları 201 hasta üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada koroner arter hastalığı saptanan hastalarda GDF-15, sFLT-1, ADMA düzeyleri ve kollateral dolaşım arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamış. Rentrop sınıflaması ve GDF-15 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış (r : 0.187, p : <0.05) (142).

Dallas Kalp Çalışması, yüksek GDF-15'in yaygın koroner arter kalsiyumu ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu öne sürüyor. GDF-15 konsantrasyonları ≥ 1800 ng/L olan kişilerde, < 1200 ng/L olanlara kıyasla tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölüm riskinin daha yüksek olduğunu gösterdi. Artan GDF-15 seviyeleri, artan yaş, diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu ve inflamatuvar belirteç ile ilişkilendirildi (143).

AtheroGene çalışmasında stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlarda GDF-15 düzeylerinin mortalite ile ilişkisini araştırılmış. 1352 stabil koroner arter hastalığı, 877 akut koroner sendrom tanısı olan toplam 2229 hastada dolaşımdaki GDF-15 düzeyleri immünoradyometrik tahlil ile ölçülmüş. Stabil koroner arter hastalığı olan grupta yüksek GDF-15, NT-proBNP, cTnI düzeylerinin koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmış (sırasıyla $p < 0.001$, $p: 0.011$, $p: 0.033$). Akut koroner sendrom grubunda yüksek GDF-15 düzeylerinin koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede bağımsız öngörücü olduğu saptanmış ($p < 0.001$) (144).

Khan ve arkadaşları, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda uzun dönem prognozda GDF-15'in biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlar. Akut MI geçiren 1142 hasta takip edilmiş. GDF-15, yüksek Killip skorlaması, NT-proBNP, yaş, betabloker kullanımının ve geçirilmiş MI öyküsünün kardiyovasküler mortalite ve ölüm üzerinde bağımsız öngörücüler olduğu saptanmış (145).

Akut göğüs ağrısı ile başvuran çok merkezli çalışma başlangıç GDF-15 düzeylerinin akut MI hastalarında USAP hastalarına kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdi. Altı aylık takip süresi boyunca birleşik son noktaya ulaşan hastaların GDF-15 seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekti. Daha yüksek başlangıç GDF-15 seviyeleri, daha yüksek ölüm riski ile ilişkiliydi (146).

92 STEMI hastası ile yapılan bir çalışmada GDF-15 gen polimorfizmi ve koroner kollateral dolaşım arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (13).

PCI ile tedavi edilen STEMI hastalarının değerlendirildiği prospektif çalışmada, GDF-15 konsantrasyonunun erken dönemde arttığı, ilk 12 saatte zirveye ulaştığı ve 24 saatten sonra yüksek kaldığı tespit edilmiş. Bu dalgalanmalara rağmen,

GDF-15'in mortalite ve kardiyovasküler morbiditenin güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiş. Geleneksel risk faktörlerine eklendiğinde artan risk tahmini değeri ve başvurudan itibaren geniş bir zaman aralığında ölçüm olasılığı, GDF-15'i daha yoğun tedavilerden fayda görebilecek yüksek riskli hastaları belirlemek için klinik uygulamada yararlı bir araç haline gelebilir (14).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine 06/2021-06/2022 tarihleri arasında başvuran stabil koroner arter hastalığı olan ve KAG yapılması planlanan 140 hasta dahil edildi. KAG sonrası KTO lezyonu tespit edilen 70 hasta KTO grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna KAG sonrası anlamlı koroner arter hastalığı saptanmayan 70 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya gönüllü olduklarına dair beyanları alındı.

Hasta ve kontrol gruplarından koroner anjiyografi sonrasında 5 ml lan örneği alındı. Kan örnekleri 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edilip elde edilen serum örneklerinin bir kısmı GDF-15 düzeylerinin çalışılması amacıyla ependorf tüplerine konulup -80 °C’de saklandı.

2.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Stabil koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografilerinde kronik total oklüzyon saptanan hastalar alındı. Ayrıca stabil koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografisinde non-kritik darlıkları olan (<%50) yaş-cinsiyet eşlenik eşit sayıda birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Koroner arter bypass greft ve perkütan koroner müdahale gibi koroner revaskülarizasyon öyküsünün olan, hastada eşlik eden akut koroner sendrom, akut böbrek yetmezliği, akut serebrovasküler olay veya aktif infeksiyon gibi hemodinamiyi bozan ek neden bulunan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40’ın altında olan, kronik karaciğer hastalığı olan, kronik böbrek hastalığı olan, romatizmal, inflamatuvar, malignite hastalıkların bulunan, önceden bilinen organ/doku transplantasyon öyküsü olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.4. Kan Ölçümleri

Kan örneklerinde glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, tam kan sayımı, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, CRP ölçümleri yapılarak her hasta için ayrı ayrı kayıt altına alındı.

Plazma GDF-15 seviyeleri, BT-LAB E0023Hu model insan GDF-15 ELISA kiti kullanılarak üreticinin talimatlarına göre ölçüldü.

2.5. Ekokardiyografi

Tüm hastalara yatıştan itibaren rutin transtorasik ekokardiyografi (TTE) değerlendirme, 2-D görüntüler, renkli doppler kayıtları GE Vingmed Vivid 7 pro ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları, sol ventrikül posterior ve septum kalınlıkları, sol atriyum çapları, kapak fonksiyonları, mitral e ve a dalgaları değerlendirildi.

2.6. Koroner Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi

KAG endikasyonu konulduktan sonra koroner görüntülemesi yapılan hastaların koroner darlıkları ve kontrast maddenin görülmesine göre kollateral koroner dolaşım RENTROP sınıflamasına göre değerlendirildi.

Grade 0: Kollateral akım yoktur.

Grade 1: Kollateraller oklüde olan damarın yan dallarını kısmen doldurur.

Grade 2: Kollateraller oklüde olan damarı kısmi doldurur.

Grade 3: Kollateraller oklüde olan damarı tamamen doldurur.

2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler medyan (çeyrekler arası aralık: minimum - maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak belirtildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildi. Parametrik olan sürekli

değişkenler Student T testi, parametrik olmayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Kollateral gelişimin bağımsız öngörücülerini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. GDF-15'in diğer parametreler ile ilişkisini ve yönünü değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. İyi gelişmiş kollateral damarların varlığını ve GDF-15'in optimal değerini öngörmek amacıyla ROC curve analizi yapıldı. $p < 0.05$, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 140 hastanın 70'i Kronik total oklüzyon (KTO) grubunda, 70'i kontrol grubunda yer almaktadır. KTO saptanan gruptaki hastaların yaş ortalaması 62.96 ± 8.79 , kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.87 ± 9.64 olarak bulundu. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından fark izlenmedi (p: 0.853). KTO oklüzyon grubundaki hastaların 57(81.4)'sini, kontrol grubundaki hastaların 55(78.6)'ini erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Her iki gruptaki hastaların klinik parametreleri, laboratuvar değerleri, medikal ilaç kullanımı Tablo 5'te gösterildi. Hiperlipidemi, sigara içiciliği ile antiplatelet, statin, beta blokör ve kalsiyum kanal blokör kullanımı KTO grubunda daha fazla bulundu. Bu farklılıklar, iki grup arasında klinik açıdan anlamlı bulundu. GFR, klinik açıdan anlamlı olacak şekilde KTO grubunda daha düşük saptandı (p: 0.002). Total kolesterol düzeyleri, kontrol grubunda daha yüksekti, bu yükseklik istatistiksel anlamda anlamlı değerlendirildi (p: 0.018). GDF-15 düzeyleri, KTO grubunda klinik açıdan anlamlı yüksek saptandı ($343.24(89.11-3155.92)$ ng/l, $310.41(48.07-631.12)$ ng/l, p: 0.001) (Şekil 3).

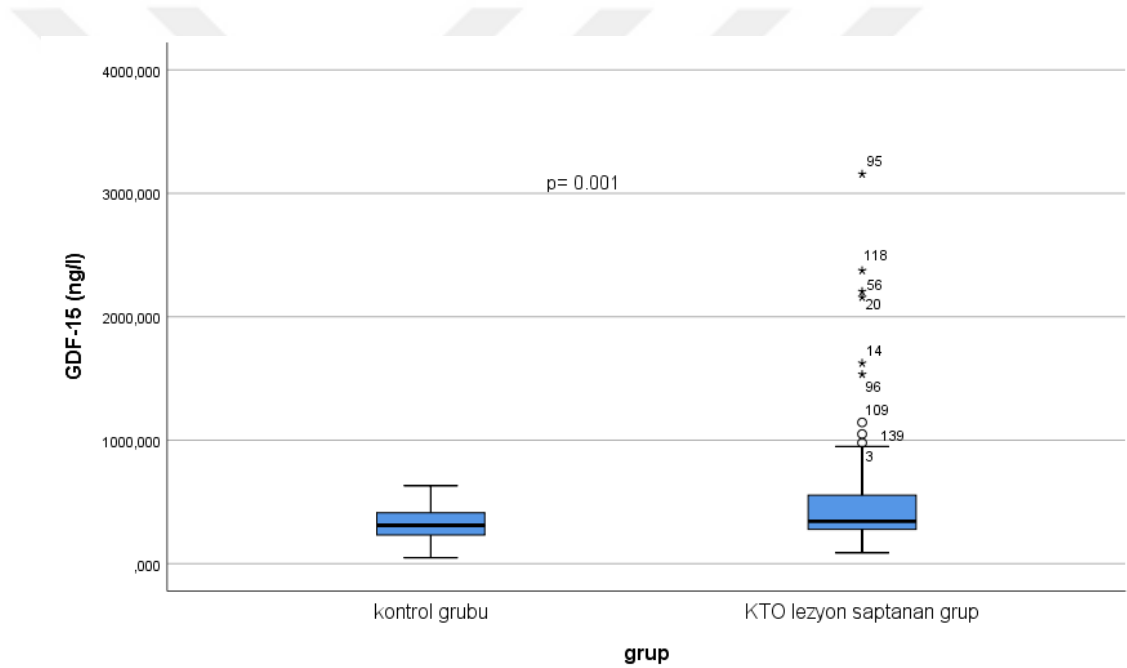
Tablo 5: Çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik, laboratuvar parametreleri

	Kronik total oklüzyon grubu (n:70)	Kontrol grubu (n: 70)	p değeri
Klinik parametreler			
Cinsiyet, erkek, n (%)	57(81.4)	55(78.6)	0.853
Yaş, yıl	62.96±8.79	61.87±9.64	0.487
VKİ, kg/m ²	28.53±4.06	27.75±3.46	0.220
Hipertansiyon, n (%)	45(64.3)	37(52.9)	0.230
Diyabetes Mellitus, n (%)	23(32.9)	22(31.4)	1
Hiperlipidemi, n (%)	42(60)	24(34.3)	0.004*
Sigara içiciliği, n (%)	48(68.6)	33(47.1)	0.009*
Aile öyküsü (KAH ile ilgili), n (%)	22(31.4)	25(35.7)	0.721
Medikal ilaç kullanımı			
Antiplatelet kullanımı, n (%)	63(90)	40(57.1)	<0.001*
Statin kullanımı, n (%)	53(75.7)	19(27.1)	<0.001*
ACEi/ARB kullanımı, n (%)	37(52.9)	29(41.4)	0.236
Beta bloker kullanımı, n (%)	46(65.7)	30(42.9)	0.011*
Kalsiyum kanal bloker kullanımı, n (%)	20(28.6)	8(11.4)	0.027*
Laboratuvar parametreleri			
Wbc (×10 ³ /L)	8.30(4.00-15.41)	8.24(3.22-25.90)	0.331
Hemoglobin sayısı (g/dl)	14.15±1.73	13.91±1.97	0.457
Platelet sayısı (×10 ³ /L)	234.50(121.00- 437.00)	246.00(107.00-422.00)	0.952
GFR (ml/dk/1.73m ³)	84.32(42.80- 120.170)	93.61(51.75-138.040)	0.002*
LDL (mg/dl)	88(19-200)	109.30(14-204)	0.114
HDL (mg/dl)	39(22-64)	46.50(25-79)	0.001*
Total kolesterol (mg/dl)	161.50(88-289)	190.50(84-318)	0.018*
Trigliserit (mg/dl)	161(56-354)	137(39-776)	0.655
CRP (mg/l)	25.15(4.12-0.30)	3(2-45)	0.450

TSH (μIU/ml)	1.40(0.01-9.81)	1.72(0.02-15.00)	0.012*
Kan basıncı, sistolik (mmhg)	117.57±11.34	115.98±13.06	0.458
Kan basıncı, diyastolik (mmhg)	73.21±7.37	72.30±7.10	0.470
GDF-15 (ng/l)	343.24(89.11-3155.92)	310.41(48.07-631.12)	0.001*

*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı

VKİ: vücut kitle indeksi; KAH: koroner arter hastalığı; ACEi/ARB: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri; WBC: beyaz kan hücresi; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol; HDL: yüksek yoğunluklu kolesterol; CRP: C reaktif protein; TSH: tiroid stimüle edici hormon; GDF-15: Serum Growth Differentiation Faktör 15



Şekil 3: KTO ve kontrol grubundaki GDF-15 düzeylerinin Box Pilot ile gösterilmesi

Yapılan çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde hiperlipidemi, GDF-15 düzeyleri (ng/l), HDL (mg/dl), GFR (ml/dk/1.73m³) KTO gelişiminde bağımsız öngörücüler olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Kronik total oklüzyonun bağımsız öngörücülerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizleri

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95% GA)	P değeri	OR (95% GA)	P değeri
Hipertansiyon	1.605 (0.815-3.162)	0.171	1.595 (0.675-3.768)	0.287
Hiperlipidemi	2.875 (1.446-5.716)	0.003*	2.967 (1.363-6.458)	0.006*
Sigara içiciliği	4.000 (1.590-10.064)	0.003*	2.623 (0.902-7.623)	0.077
GDF-15 (ng/l)	1.003 (1.001-1.005)	0.007*	1.003 (1.001-1.005)	0.014*
HDL (mg/dl)	0.943 (0.909-0.978)	0.002*	0.949 (0.911-0.989)	0.013*
GFR (ml/dk/1.73m³)	0.969 (0.949-0.989)	0.003*	0.976 (0.952-1.000)	0.048*
LDL (mg/dl)	0.993 (0.984-1.002)	0.115	-	-
Total kolesterol (mg/dl)	0.991 (0.983-0.999)	0.020*	-	-

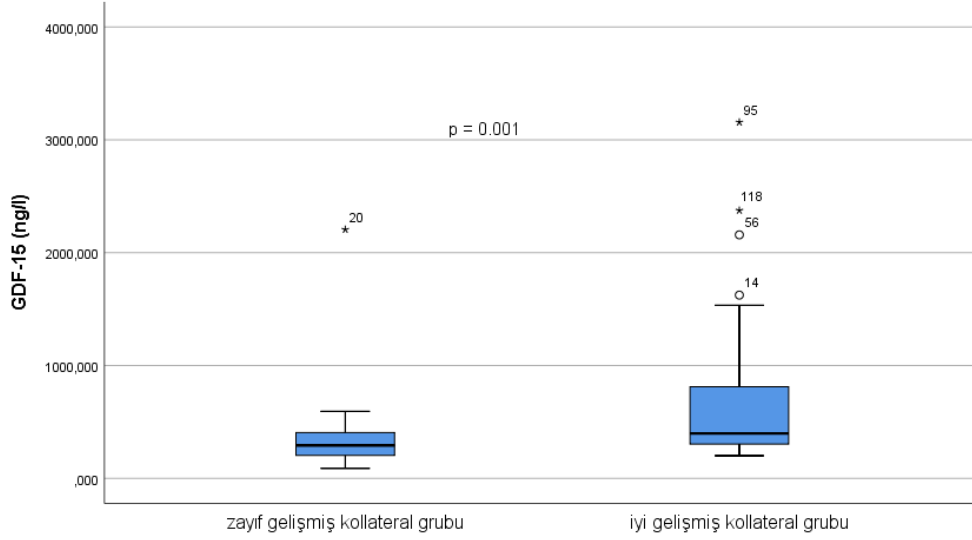
*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı

GDF-15: Serum Growth Differentiation Faktör 15; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; HDL: yüksek yoğunluklu kolesterol; LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol

KTO grubu RENTROP sınıflamasına göre iyi kollateral (Rentrop 2 ve 3) ve zayıf kollateral (Rentrop 0 ve 1) gelişimine göre 2 gruba ayrıldı. Zayıf kollateral gelişim gösteren grupta 30 hasta, iyi kollateral gelişim gösteren grupta 40 hasta yer aldı. İki gruptaki hastaların klinik özellikleri, ilaç kullanımı, laboratuvar değerleri, anjiyografik özellikleri Tablo 7’de gösterildi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (p=0.790). Erkek cinsiyet zayıf kollateral gelişen grubun %80, iyi kollateral gelişen grubun %82.5’ini oluşturmaktadır. İyi gelişen kollateral grubunda en sık KTO saptanan koroner arterin RCA olduğu görüldü ancak klinik açıdan anlamlı değildi(p=0.435). Anjina pektoris süresinin (hafta) medyanı iyi gelişmiş kollateral grubunda 22 (6-104), zayıf gelişmiş kollateral grubunda 12 (4-36) idi. Bu farklılık klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p <0.001). GDF-15 düzeyleri, iyi kollateral gelişen grupta klinik olarak anlamlı yüksek saptandı (zayıf kollateral gelişen grupta 262.390(89.115-784.657) ng/l ve iyi kollateral gelişen grupta 426.724(278.03-3155.92) ng/l, p <0.001) (Şekil 4).

Tablo 7: Rentrop koroner kollateral sınıflandırmasına göre hasta popülasyonunun temel demografik ve klinik özellikleri

	Zayıf gelişmiş kollateral n:30	İyi gelişmiş kollateral n:40	p değeri
Cinsiyet, erkek, n (%)	24(80)	33(82.5)	0.790
Yaş, yıl	61.6±9.41	63.98±8.26	0.266
VKİ, kg/m ²	28.38±4.27	28.65±3.95	0.793
Hipertansiyon, n (%)	17(56.7)	28(70)	0.249
Diyabetes Mellitus, n (%)	12(40)	11(27.5)	0.271
Hiperlipidemi, n (%)	20(66.7)	22(55)	0.324
Sigara içiciliği, n (%)	22(73.3)	26(65)	0.176
Aile öyküsü (KAH ile ilgili), n (%)	13(43.3)	9(22.5)	0.063
Anjina pectoris süresi, hafta	12 (4-36)	22 (6-104)	<0.001*
Syntax skoru	21.75(10-44.5)	20.75(3-42)	0.789
Hasta damar sayısı			0.450
1, n (%)	12(40)	19(47.5)	
2, n (%)	8(26.7)	13(32.5)	
3, n (%)	10(33.3)	8(20)	
KTO damarları			0.435
LAD, n (%)	12(40)	11(27.5)	
CX, n (%)	6(20)	7(17.5)	
RCA, n (%)	12(40)	22(55)	
Antiplatelet kullanımı, n (%)	26(86.7)	37(92.5)	0.421
Statin kullanımı, n (%)	24(80)	29(72.5)	0.469
ACEi/ARB kullanımı, n (%)	15(50)	22(55)	0.678
Beta bloker kullanımı, n (%)	17(56.7)	29(72.5)	0.167
Kalsiyum kanal bloker kullanımı, n (%)	7(23.3)	13(32.5)	0.634
Wbc (×10 ³ /L)	8.86±2.53	8.73±2.47	0.826
Hemoglobin sayısı (g/dl)	14.02±1.27	14.24±2.02	0.591
Platelet sayısı (×10 ³ /L)	261.46±63.38	240.725±64.90	0.186
Nötrofil (x10 ³ /L)	4.67(3.1-12.3)	5.2(2-12.4)	0.840
Lenfosit (x10 ³ /L)	2.25±0.98	2.22±0.76	0.888
GFR (ml/dk/1.73m ³)	80.51±19.98	85.15±13.05	0.246
LDL (mg/dl)	91.05±34.49	96.68±44.89	0.569
HDL (mg/dl)	41.35±9.75	40.75±7.66	0.776
Total kolesterol (mg/dl)	165.41±42.35	169.08±51.27	0.751
Trigliserit (mg/dl)	165.21±72.54	158.48±60.46	0.673
CRP (mg/l)	22.73(1-79.1)	27.45(0.30-136)	0.711
TSH (μIU/ml)	1.65±1.65	1.48±1.05	0.690
Kan basıncı, sistolik (mmhg)	116.67±9.58	118.25±12.58	0.567
Kan basıncı, diyastolik (mmhg)	72.67±7.39	73.63±7.42	0.594
GDF-15 (ng/l)	262.390(89.115-784.657)	426.724(278.03-3155.92)	<0.001*
*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı n: popülasyon sayısı; VKİ: vücut kitle indeksi; KAH: koroner arter hastalığı; ACEi/ARB: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri; WBC: beyaz kan hücresi; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol; HDL: yüksek yoğunluklu kolesterol; CRP: C reaktif protein; TSH: tiroid stimüle edici hormon; GDF-15: Serum Growth Differentiation Faktör 15			

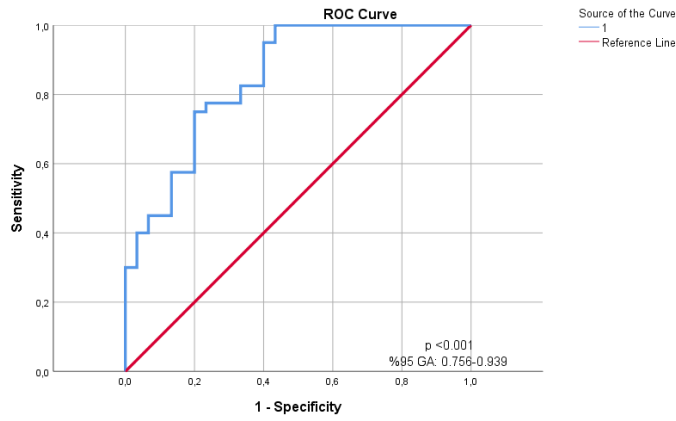


Şekil 4: İyi ve zayıf gelişmiş kollateral gruplarında GDF-15 düzeylerinin Box Pilot ile gösterilmesi

Yapılan çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizinde; aile öyküsü, GDF-15 (ng/l) ve anjina pectoris (hafta) süresi RENTROP kollateral gelişiminde bağımsız öngörücüler olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Rentrop Kollateral sınıflamasına göre Kronik total oklüzyonun bağımsız öngörücülerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizleri				
	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (95% GA)	p değeri	OR (95% GA)	p değeri
Aile öyküsü	0.380 (0.135-1.069)	0.067	0.088 (0.011-0.714)	0.023*
GDF-15 (ng/l)	1.007 (1.003-1.012)	0.003*	1.007 (1.001-1.012)	0.015*
Platelet ($\times 10^3/L$)	0.995 (0.987-1.002)	0.187	0.991 (0.978-1.003)	0.149
Anjina pectoris süresi (hafta)	1.152 (1.051-1.262)	0.002	1.178 (1.051-1.322)	0.006*
*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı GDF-15: Serum Growth Differentiation Faktör 15				

Yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizinde, 338.716 ng/l GDF-15 düzeyinin iyi gelişmiş kollateral düzeyini öngörmeye %75 sensitivite ve %80 spesifiteye sahip olduğunu bulduk (p <0.001, %95 GA: 0.756-0.939) (Şekil 5).



Şekil 5: İyi gelişmiş kollateral gelişimini öngörmek için yapılan GDF-15 düzeylerinin ROC eğrisi analizi

KTO saptanan grup ve kontrol grubu arasında yapılan korelasyon analizinde GDF-15 (ng/l) düzeyleri ve Wbc ($\times 10^3/\text{dl}$) arasında zayıf ama anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r: 0.195$, $p: 0.023$). GDF-15 (ng/l) düzeyleri ve GFR ($\text{ml/dk}/1.73\text{m}^3$) arasında zayıf ama anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r: -0.176$, $p: 0.040$). GDF-15 (ng/l) düzeyleri ve anjina pectoris süresi (hafta) arasında kuvvetli ve anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r: 0.398$, $p: 0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Tüm popülasyonda GDF-15'in diğer parametreler ile korelasyon analizi		
	GDF-15	
	r	p değeri
Yaş	0.079	0.359
VKİ (kg/m ²)	-0.056	0.518
WBC (X10 ³ /dl)	0.195	0.023*
Hb (g/dl)	0.113	0.190
Platelet sayısı (X10 ³ /dl)	-0.034	0.691
Nötrofil sayısı (X10 ³ /dl)	0.144	0.095
Lenfosit sayısı (X10 ³ /dl)	0.093	0.282
GFR (ml/dk/1.73m ³)	-0.176	0.040*
LDL (mg/dl)	0.087	0.315
HDL (mg/dl)	0.055	0.522
Total kolesterol (mg/dl)	0.081	0.348
Trigliserit (mg/dl)	0.003	0.976
CRP (mg/L)	0.098	0.382
Kan basıncı, sistolik, mmHg	-0.012	0.890
Kan basıncı, diyastolik, mmhg	0.091	0.310
Syntax1 skoru	0.094	0.441
Anjina pektoris süresi, hafta	0.398	0.001*
*p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı		
r: Sperman korelasyon katsayısı; VKİ: vücut kitle indeksi; Hb: hemoglobin değeri; WBC: beyaz kan hücresi; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol; HDL: yüksek yoğunluklu kolesterol; CRP: C reaktif protein; GDF-15: Serum Growth Differentiation Faktör 15		

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda KTO saptanan stabil KAH olan hastalarında serum GDF-15 düzeylerinin, anjiyografik görüntüleme sonucunda KAH saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik. Ayrıca iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalarda serum GDF-15 düzeyleri, iyi gelişmemiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalara göre daha yüksekti. Çalışmamız, artmış GDF-15 düzeylerinin KTO olan hastalarda koroner kollateral dolaşım gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi.

KTO, en az bir epikardiyal koroner arterde tam ya da tama yakın tıkanıklıktır. KTO gelişen damarlarda kollateral dolaşım ile ilgili koroner arter sahası beslenmektedir. Kollateral dolaşımın kalitesine göre infarkt alanı küçülmektedir. Sol ventrikül fonksiyonlarında kötüleşme ve kardiyovasküler ölüm daha az olmaktadır (76).

GDF-15, TGF- β ailesine ait 308 aminoasit zincirinden oluşan, proprotein olarak salgılanan ve ekstraselüler matrikse tutunan protein yapılı bir biyobelirteçtir (111). Sıklıkla malignite, enflamatuvar, stres olaylarında hücre dengesini korumak amacıyla salınmaktadır (112).

Kempf ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MI geçiren farelerde sitokin GDF-15 düzeyinin kardiyak rüptüre karşı koruyucu olduğunu tespit etmişler. Bu koruyucu etkinin lokal olarak salgılanan GDF-15'in anti inflamatuvar etki ile lökosit integrin aktivasyonuna müdahale ederek lökosit ekstrasvazasyonu ile meydana gelebileceği gösterilmiş (134).

Artz ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada GDF-15'in nötrofiller üzerindeki antienflamatuvar etkiyi araştırmışlar. GDF-15'in ALK-5 ve TGF β RII'den oluşan reseptörler ile lökosit integrin aktivasyonunu ve nötrofil alımını inhibe ettiklerini göstermişler (135).

Nalado ve arkadaşları yaptıkları analitik kesitsel çalışmada henüz diyaliz tedavisi almayan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan 312 hastada GDF-15 ve Hepsidinin anemiyi öngörmede tanısal biyobelirteç olarak geçerliliğini araştırmış.

GDF-15'in demir eksikliği anemisini öngördüğünü tespit etmişler. GDF-15 ve Hb arasında zayıf korelasyon izlenmiş (132).

Farag ve ark., 2021-2022 arasında KBH olan ve diyaliz tedavisi almayan hastalarda GDF-15 ve Hepsidinin anemiye saptamada tanısallık geçerliliği olup olmadığını araştırmış. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde GDF-15'in anemiye öngörmeye bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuş. Yapılan korelasyon analizinde GDF-15 ve GFR ile Hb arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiş (133). Çalışmamızda, bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde GFR ile GDF-15 arasında zayıf da olsa negatif korelasyon olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda Hb düzeyleri ile GDF-15 düzeyleri arasında ilişki saptamamız derin anemisi olan hastaların dışlanmasına bağlı olabilir.

Khan ve arkadaşları, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda uzun dönem prognozda GDF-15'in biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlar. Akut MI geçiren 1142 hasta takip edilmiş. GDF-15, yüksek Killip skorlaması, NT-proBNP, yaş, betabloker kullanımının ve geçirilmiş MI öyküsünün kardiyovasküler mortalite ve ölüm üzerinde bağımsız öngörücüler olduğu saptanmış (145).

Kempf ve arkadaşları AtheroGene çalışmasında stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlarda GDF-15 düzeylerinin mortalite ile ilişkisini araştırmış. 1352 stabil koroner arter hastalığı, 877 akut koroner sendrom tanısı olan toplam 2229 hastada dolaşımdaki GDF-15 düzeyleri immünoradyometrik tahlil ile ölçülmüş. Stabil koroner arter hastalığı olan grupta yüksek GDF-15, NT-proBNP, cTnI düzeylerinin koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmış (sırasıyla $p < 0.001$, $p: 0.011$, $p: 0.033$). Akut koroner sendrom grubunda yüksek GDF-15 düzeylerinin koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede bağımsız öngörücü olduğu saptanmış ($p < 0.001$) (144).

Florez-Umanzor ve arkadaşları, 2010-2014 yıllarında en az bir KTO oklüzyon saptanan hastaları uzun vadeli klinik sonuçlarını değerlendirmiş. Yapılan değerlendirmede KTO hastalarında erkek cinsiyetin (%84) hakim olmasına rağmen kadın cinsiyetin kardiyovasküler mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiş (147). Çalışmamızda da benzer şekilde %81.4 oranı ile erkek cinsiyet hakimiyeti vardı.

Rohatgi ve arkadaşları, Dallas Kalp Çalışmasında koroner arter kalsiyum skoru ve serum GDF-15 düzeyleri arasındaki araştırmış. Koroner arter skorlamasına göre sınıfladıkları 30-65 yaş arasındaki toplam 3219 hastada serum GDF-15 düzeyleri ölçülmüş. GDF-15 düzeyi >1800 ng/L olan hasta grubunda subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler ölümler ile ilişkili olduğu saptanmış (143). Bizim çalışmamızda da stabil KAH olan KTO saptanan hastaların serum GDF-15 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.001$).

Koroner kollateral dolaşım, tıkaçıcı koroner arter hastalığı tarafından tehlikeye giren miyokarda alternatif kaynak sağlar. Miyokardın korunmasını destekler, infarkt alanını sınırlandırır (7). Koroner kollateral dolaşım invaziv ve non invaziv çeşitli yöntemlerle değerlendirilmektedir. Anjiyografik ilk değerlendirme Rentrop tarafından tanımlanmıştır. Rentrop sınıflaması, oklüde olan epikardiyal arterin kollateral dolaşım ile distal dolumunu değerlendirmektedir. Sınıf 0, kollateral dolaşımın olmadığını; sınıf 1, epikardiyal doluş olmadan kollateral damarların doluşunun olduğunu; sınıf 2, hedef arterin kısmi epikardiyal doluşu olduğunu; sınıf 3 ise hedef arterin kollateraller ile tam epikardiyal doluşu olduğunu göstermektedir (108).

Emet ve arkadaşları, stabil koroner arter hastalarında koroner anjiyografik değerlendirme sonrası KTO saptanan hastalarda iyi gelişmiş kollateral dolaşım ile serum Endocan düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış. Koroner kollateral dolaşım Rentrop sınıflamasına göre değerlendirilmiş. Serum Endocan düzeylerinin iyi gelişmiş koroner kollateral grubunda anlamlı daha yüksek olduğunu saptamışlar (148).

Gürses ve arkadaşları, stabil koroner arter hastalığı olan ve koroner anjiyografi sonrası KTO lezyon saptanan hastalarda Anjiogenin ve Osteopontinin düzeyleri ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi incelemişler. Koroner kollateral dolaşım değerlendirilmesinde Rentrop kollateral dolum sınıflaması kullanılmış. Anjiogenin ve Osteopontinin düzeylerinin koroner KTO saptanan hastalarda klinik açıdan anlamlı yüksek olduğu bulunmuş. Ayrıca Anjiogenin ve Osteopontinin düzeylerinin daha iyi Rentrop kollateral dolaşıma sahip hastalarda daha yüksek olduğu göstermişler (149).

Sun ve arkadaşları 201 hasta üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada koroner arter hastalığı saptanan hastalarda GDF-15, sFLT-1, ADMA düzeyleri ve kollateral dolaşım arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamış. Rentrop sınıflaması ve GDF-15 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış (142). Çalışmamızda iyi gelişmiş

koroner kollateral dolaşımı olan hastalarda serum GDF-15 düzeyleri iyi gelişmemiş koroner kollateral dolaşımı olan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik. Ayrıca artmış GDF-15 düzeylerinin KTO olan hastaların koroner kollateral dolaşım gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. Bu çalışmaya benzer şekilde GDF-15 düzeyleri ve kollateral dolaşım üzerinde anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

Çalışmamız birkaç kısıtlılığa sahiptir. Koroner kollateral dolaşım niceliği, hastaların koroner anjiyografileri izlenerek Rentrop kollateral sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Rentrop sınıflamasının non invaziv bir yöntem olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Hasta popülasyonumuz KTO ve koroner kollateral gelişimi üzerinde yapılan diğer çalışmalardaki hasta popülasyonuna yakın olsa da çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun az olması diğer kısıtlılığımızdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda GDF-15 düzeylerinin KTO lezyonu saptanan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner arter hastalığı olmayan popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu ve GDF-15 düzeylerinin iyi koroner kollateral dolaşım gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterdik. Yüksek GDF-15 düzeyleri, iyi koroner kollateral gelişim üzerinde bağımsız öngörücü bir parametredir.

Bu çalışmada GDF-15'in kollateral dolaşımın niteliğinin değerlendirilmesinde etkili olabileceği düşünüldü. GDF-15 düzeylerine göre hasta bazlı değerlendirme ile KTO lezyonlarının medikal veya invaziv açıdan değerlendirilmesine ışık tutabileceği düşünüldü. Literatürde stabil koroner hastalığı olan KTO saptanan hastalarda kollateral dolaşım ve GDF-15 düzeylerini araştıran benzer bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda GDF-15'in koroner kollateral dolaşımı öngörmeye biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmekle birlikte daha fazla hasta popülasyonu ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2012.
2. Griffin BP, Menon V. Manual of Cardiovascular Medicine: Wolters Kluwer; 2018.
3. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *Surg Clin North Am.* 2022;102(3):499-516.
4. McCullough PA. Coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):611-6.
5. Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, Timmis A, Pitt B, Seiler C. The collateral circulation of the heart. *BMC Med.* 2013;11:143.
6. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J.* 1978;95(3):396-404.
7. Celik T, Celik M, Iyisoy A. [Coronary collateral circulation]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(7):505-14.
8. Islam AK, Majumder AA. Coronary artery disease in Bangladesh: a review. *Indian Heart J.* 2013;65(4):424-35.
9. Khatri J, Abdallah M, Ellis S. Management of coronary chronic total occlusion. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl 3):27-38.
10. Shah PB. Management of coronary chronic total occlusion. *Circulation.* 2011;123(16):1780-4.
11. Mares A, Mukherjee D. Management of Chronic Total Occlusion of Coronary Artery. *Int J Angiol.* 2021;30(1):48-52.
12. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351-60.
13. Chen XP, Shang XS, Wang YB, Fu ZH, Gao Y, Feng T. Correlation between GDF-15 gene polymorphism and the formation of collateral circulation in acute ST-elevation myocardial infarction. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(12):1049-54.
14. Rueda F, Lupón J, García-García C, Cediél G, Aranda Nevado MC, Serra Gregori J, et al. Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(7):1093-101.
15. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C7-12.
16. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-20.
17. Gimbrone MA, Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36.
18. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.* 2022;72(3):151-60.
19. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules.* 2019;9(8).
20. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713-35.
21. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69.
22. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(1):10-3.
23. Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM. Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables. *Am J Cardiol.* 1994;73(11):753-8.

24. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44.
25. Winter EM, Gittenberger-de Groot AC. Epicardium-derived cells in cardiogenesis and cardiac regeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(6):692-703.
26. Muriago M, Sheppard MN, Ho SY, Anderson RH. Location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin Anat*. 1997;10(5):297-302.
27. Thiene G, Frescura C, Padalino M, Basso C, Rizzo S. Coronary Arteries: Normal Anatomy With Historical Notes and Embryology of Main Stems. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:649855.
28. Ogobuiro I, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
29. Shahoud JS, Ambalavanan M, Tivakaran VS. Cardiac Dominance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
30. Onat A, KELEŞ İ, ÇETİNKAYA A, BAŞAR Ö, YILDIRIM B, ERER B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2001;29(1):8-19.
31. Onat A, Karabulut A, Esen AM, Uyarel H, Özhan H, Albayrak S, et al. Analysis of all-cause mortality and coronary events in the Turkish Adult Risk Factor Survey 2005 [TEKHARF Çalışması 2005 taramasına ilişkin mortalite ve koroner olay analizi]. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2006.
32. Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, Maas AH, Sedlak TL, Tremmel J, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):829-40.
33. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J*. 2017;69(4):532-8.
34. Lawton JS. Sex and gender differences in coronary artery disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(2):126-30.
35. Simmons A, Falbe J, Vacek J. Coronary artery disease in women: a review and update. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12(2):e84-93.
36. Nanda NC, Keser N. Heart Disease in Women: Jaypee Brothers Medical Pub; 2015.
37. Weber T, Lang I, Zweiker R, Horn S, Wenzel RR, Watschinger B, et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations : A joint scientific statement from the Austrian Society of Cardiology and the Austrian Society of Hypertension. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13-14):467-79.
38. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
39. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
40. Schnohr P, Jensen G, Nyboe J, Eybjaerg Hansen A. [The Copenhagen City Heart Study. A prospective cardiovascular population study of 20,000 men and women]. *Ugeskr Laeger*. 1977;139(32):1921-3.
41. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.

42. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of second-hand smoke help explain the benefits of smoke-free legislation on heart disease burden. *J Cardiovasc Nurs*. 2006;21(6):457-62.
43. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-7.
44. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(5):21.
45. Ades PA, Savage PD. Obesity in coronary heart disease: An unaddressed behavioral risk factor. *Preventive medicine*. 2017;104:117.
46. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124(5):799-815.
47. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
48. Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):e225-31.
49. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
50. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Näsman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Heart*. 2006;92(2):177-82.
51. Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):422.
52. Siama K, Tousoulis D, Papageorgiou N, Siasos G, Tsiamis E, Bakogiannis C, et al. Stable angina pectoris: current medical treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1569-80.
53. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022;399(10332):1347-58.
54. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826.
55. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *Jama*. 2022;327(7):662-75.
56. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-9.
57. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):Cd004815.
58. Hill JA, Pepine CJ. Silent myocardial ischemia. *Annu Rev Med*. 1988;39:213-9.
59. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108(10):1263-77.
60. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Erikssen G, Jorgensen L, Cohn PF. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). *Am J Cardiol*. 1993;72(9):629-33.
61. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation*. 1990;81(2):428-36.

62. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;101(3):244-51.
63. Schoenenberger AW, Jamshidi P, Kobza R, Zuber M, Stuck AE, Pfisterer M, et al. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II). *Clin Cardiol*. 2010;33(5):289-95.
64. Schoenenberger AW, Kobza R, Jamshidi P, Zuber M, Abbate A, Stuck AE, et al. Sudden cardiac death in patients with silent myocardial ischemia after myocardial infarction (from the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II [SWISSI II]). *Am J Cardiol*. 2009;104(2):158-63.
65. Fearon WF. The prognostic importance of silent ischemia. *Int J Cardiol*. 2019;291:27-8.
66. Iusupova AO, Shchendrygina AA, Privalova EV, Belenkov Iu N. [Microvascular angina]. *Kardiologiia*. 2014;54(4):51-9.
67. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):210-20.
68. Villano A, Lanza GA, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19 Suppl 1:e36-e9.
69. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4592-600.
70. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38.
71. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-71.
72. Zhang L, Piña IL. Stress-Induced Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):41-53.
73. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life*. 2020;13(1):3-7.
74. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. *Jaapa*. 2020;33(3):24-9.
75. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M, et al. Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol*. 2017;235:87-93.
76. Koelbl CO, Nedeljkovic ZS, Jacobs AK. Coronary Chronic Total Occlusion (CTO): A Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(1):33-9.
77. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1088-91.
78. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*. 1993;126(3 Pt 1):561-4.
79. Cheney A, Kearney KE, Lombardi W. Sex-Based Differences in Chronic Total Occlusion Management. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(12):60.
80. Wolff R, Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Sparkes JD, et al. Gender differences in the prevalence and treatment of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(6):1063-70.
81. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Kutys R, Ladich E, et al. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1683-93.

82. Garcia S, Alraies MC, Karatasakis A, Yannopoulos D, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Coronary artery spatial distribution of chronic total occlusions: Insights from a large US registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(1):23-30.
83. Choo EH, Koh Y-S, Seo SM, Lee JM, Kim HY, Park H-J, et al. Comparison of successful percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion. *Journal of cardiology.* 2019;73(2):156-62.
84. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. *Circulation.* 2019;139(14):1674-83.
85. Allahwala UK, Ward MR, Brieger D, Weaver JC, Bhindi R. Indications for Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in Chronic Total Occlusion (CTO): Have We Reached a DECISION or Do We Continue to EXPLORE After EURO-CTO? *Heart Lung Circ.* 2019;28(10):1484-9.
86. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2484-93.
87. Christopoulos G, Wyman RM, Alaswad K, Karpaliotis D, Lombardi W, Grantham JA, 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;8(7):e002171.
88. Moroni F, Santiago R, R DIP, Calcagno S, Azzalini L. Complications during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a sign- and symptom-based approach to early diagnosis and treatment. *Minerva Cardiol Angiol.* 2021;69(6):773-86.
89. Assali M, Buda KG, Megaly M, Hall AB, Burke MN, Brilakis ES. Update on chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;69:27-34.
90. Forouzandeh F, Suh J, Stahl E, Ko YA, Lee S, Joshi U, et al. Performance of J-CTO and PROGRESS CTO Scores in Predicting Angiographic Success and Long-term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusions. *Am J Cardiol.* 2018;121(1):14-20.
91. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, et al. 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;4(2):213-21.
92. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, et al. Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: The PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):1-9.
93. Dash D. Complications encountered in coronary chronic total occlusion intervention: Prevention and bailout. *Indian Heart J.* 2016;68(5):737-46.
94. Kalyanasundaram A, Lombardi WL. COMPLICATIONS OF RECANALIZATION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(4):305-13.
95. Danek BA, Karatasakis A, Karpaliotis D, Alaswad K, Yeh RW, Jaffer FA, et al. Development and Validation of a Scoring System for Predicting Periprocedural Complications During Percutaneous Coronary Interventions of Chronic Total Occlusions: The Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention (PROGRESS CTO) Complications Score. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10).
96. Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, Alaswad K, Krestyaninov O, Khelimskii D, et al. Predicting Periprocedural Complications in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: The PROGRESS-CTO Complication Scores. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(14):1413-22.
97. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(5):465-76.

98. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):275-82.
99. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation.* 2001;104(23):2784-90.
100. Meier P, Antonov J, Zbinden R, Kuhn A, Zbinden S, Gloekler S, et al. Non-invasive gene-expression-based detection of well-developed collateral function in individuals with and without coronary artery disease. *Heart.* 2009;95(11):900-8.
101. Schirmer SH, Fledderus JO, Bot PT, Moerland PD, Hoefer IE, Baan J, Jr., et al. Interferon-beta signaling is enhanced in patients with insufficient coronary collateral artery development and inhibits arteriogenesis in mice. *Circ Res.* 2008;102(10):1286-94.
102. de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology.* 2011;118(3):198-206.
103. Pei J, Wang X, Xing Z. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Coronary Collateral Circulation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:743234.
104. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(5):614-21.
105. Allahwala UK, Nour D, Bhatia K, Ward MR, Lo S, Weaver JC, et al. Prognostic impact of collaterals in patients with a coronary chronic total occlusion: A meta-analysis of over 3,000 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(6):E771-e7.
106. Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation.* 2002;105(2):168-73.
107. Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF, Werner GS, Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation.* 2010;122(12):1210-20.
108. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol.* 1988;61(10):677-84.
109. de Marchi SF, Streuli S, Haefeli P, Gloekler S, Traupe T, Warncke C, et al. Determinants of prognostically relevant intracoronary electrocardiogram ST-segment shift during coronary balloon occlusion. *Am J Cardiol.* 2012;110(9):1234-9.
110. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol.* 2020;11:951.
111. Bauskin AR, Jiang L, Luo XW, Wu L, Brown DA, Breit SN. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanisms facilitate creation of latent stromal stores. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(6):389-97.
112. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015;347(6220):1260419.
113. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res.* 2015;2015:490842.
114. Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, et al. Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):317-24.
115. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med.* 2017;23(10):1150-7.
116. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, Rimmington D, Dattilo A, Miedzybrodzka EL, et al. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab.* 2019;29(3):707-18.e8.

117. Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, Lee SH, Kim JS, Foley JF, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1555-64.
118. Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, Sebald SM, Huynh TV, Lee SJ. Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury. *Mol Cell Biol*. 2000;20(10):3742-51.
119. Chung HK, Kim JT, Kim HW, Kwon M, Kim SY, Shong M, et al. GDF15 deficiency exacerbates chronic alcohol- and carbon tetrachloride-induced liver injury. *Sci Rep*. 2017;7(1):17238.
120. Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, Mele T, Zhang Y, Zwiep T, et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide. *Sci Rep*. 2017;7(1):1037.
121. Tanrikulu O, Sariyıldız MA, Batmaz İ, Yazmalar L, Polat N, Kaplan İ, et al. Serum GDF-15 level in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and subclinical atherosclerosis. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(1):66-72.
122. Nakayasu ES, Syed F, Tersey SA, Gritsenko MA, Mitchell HD, Chan CY, et al. Comprehensive Proteomics Analysis of Stressed Human Islets Identifies GDF15 as a Target for Type 1 Diabetes Intervention. *Cell Metab*. 2020;31(2):363-74.e6.
123. Welsh JB, Sapinoso LM, Kern SG, Brown DA, Liu T, Bauskin AR, et al. Large-scale delineation of secreted protein biomarkers overexpressed in cancer tissue and serum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(6):3410-5.
124. Li C, Wang J, Kong J, Tang J, Wu Y, Xu E, et al. GDF15 promotes EMT and metastasis in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(1):860-72.
125. Zhao D, Wang X, Zhang W. GDF15 predict platinum response during first-line chemotherapy and can act as a complementary diagnostic serum biomarker with CA125 in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):328.
126. Liu YN, Wang XB, Wang T, Zhang C, Zhang KP, Zhi XY, et al. Macrophage Inhibitory Cytokine-1 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Stage I and II Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(17):2026-32.
127. Mehta RS, Chong DQ, Song M, Meyerhardt JA, Ng K, Nishihara R, et al. Association Between Plasma Levels of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Before Diagnosis of Colorectal Cancer and Mortality. *Gastroenterology*. 2015;149(3):614-22.
128. Ishige T, Nishimura M, Satoh M, Fujimoto M, Fukuyo M, Semba T, et al. Combined Secretomics and Transcriptomics Revealed Cancer-Derived GDF15 is Involved in Diffuse-Type Gastric Cancer Progression and Fibroblast Activation. *Sci Rep*. 2016;6:21681.
129. Liu X, Chi X, Gong Q, Gao L, Niu Y, Chi X, et al. Association of serum level of growth differentiation factor 15 with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127518.
130. Traeger L, Ellermann I, Wiethoff H, Ihbe J, Gallitz I, Eveslage M, et al. Serum Hecpidin and GDF-15 levels as prognostic markers in urothelial carcinoma of the upper urinary tract and renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):74.
131. Weide B, Schäfer T, Martens A, Kuzkina A, Uder L, Noor S, et al. High GDF-15 Serum Levels Independently Correlate with Poorer Overall Survival of Patients with Tumor-Free Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2444-52.
132. Nalado AM, Olorunfemi G, Dix-Peek T, Dickens C, Khambule L, Snyman T, et al. Hecpidin and GDF-15 are potential biomarkers of iron deficiency anaemia in chronic kidney disease patients in South Africa. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):415.
133. Farag NM, Mousa M, Elsayed E, Ismeil A. GDF-15 and hecpidin as a therapeutic target for anemia in chronic kidney disease. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):106.
134. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011;17(5):581-8.

135. Artz A, Butz S, Vestweber D. GDF-15 inhibits integrin activation and mouse neutrophil recruitment through the ALK-5/TGF- β RII heterodimer. *Blood*. 2016;128(4):529-41.
136. Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1688-96.
137. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
138. Macia L, Tsai VW, Nguyen AD, Johnen H, Kuffner T, Shi YC, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS One*. 2012;7(4):e34868.
139. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):671-8.
140. Xu XY, Nie Y, Wang FF, Bai Y, Lv ZZ, Zhang YY, et al. Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem*. 2014;289(14):10084-94.
141. Lamouille S, Mallet C, Feige JJ, Bailly S. Activin receptor-like kinase 1 is implicated in the maturation phase of angiogenesis. *Blood*. 2002;100(13):4495-501.
142. Sun T, Huang Y, Phillips MI, Luo X, Zhu J, Shi H, et al. Growth differentiation factor 15 and coronary collateral formation. *Clin Cardiol*. 2010;33(1):E1-5.
143. Rohatgi A, Patel P, Das SR, Ayers CR, Khera A, Martinez-Rumayor A, et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2012;58(1):172-82.
144. Kempf T, Sinning JM, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild PS, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(3):286-92.
145. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1057-65.
146. Tzikas S, Palapies L, Bakogiannis C, Zeller T, Sinning C, Baldus S, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182314.
147. Flores-Umanzor EJ, Cepas-Guillen PL, Caldentey G, Pérez-Fuentes P, Arévalos V, Ivey-Miranda J, et al. Sex-based differences in chronic total occlusion management and long-term clinical outcomes. *Int J Cardiol*. 2020;319:46-51.
148. Emet S, Elitok A, Onur I, Kocaaga M, Bilge AK, Oflaz H, et al. Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):60-7.
149. Gürses KM, Yalçın MU, Koçyiğit D, Beşler MS, Canpınar H, Evranos B, et al. The association between serum angiogenin and osteopontin levels and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(2):77-84.

ÖZET

KRONİK TOTAL OKLÜZYON TESPİT EDİLEN STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM GROWTH DIFFERENTIATION FAKTÖR 15 DÜZEYLERİ İLE KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kronik total oklüzyon (KTO), en az bir epikardiyal koroner arterde tam ya da tama yakın damar tıkanıklığı olarak bilinmektedir. Gelişen kollateral dolaşım ile KTO sahasının beslendiği bilinmektedir. Tıkayıcı koroner arter hastalığı tarafından tehlikeye giren miyokarda alternatif kaynak sağlar. Miyokard infarktüsü sıklığının azaltılmasına, infarkt alanını sınırlandırarak sol ventrikül fonksiyonların korunmasına, koroner mortalitenin azaltılmasına olumlu etkileri vardır. Bazı hasta gruplarında KTO lezyonlarına medikal tedavi uygulanırken bazı hasta gruplarda ek olarak invaziv tedavi de yapılmaktadır. Bu nedenle KTO hastalarında yeterli kollateral dolaşımın tespit edilmesini sağlayan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KTO saptanan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda serum GDF-15 düzeyleri ve koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik. Bu nedenle öncelikle KTO saptanan stabil koroner arter hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırmayı, daha sonra Rentrop koroner kollateral dolaşım sınıflamasına göre koroner kollateral dolaşım düzeyini zayıf ve iyi gelişmiş kollateral dolaşım olarak sınıflayarak bu gruplar arasında GDF-15 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya alınan 140 hastanın 70'i Kronik total oklüzyon (KTO) grubunda, 70'i kontrol grubunda yer almaktadır. KTO saptanan gruptaki hastaların yaş ortalaması 62.96 ± 8.79 , kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.87 ± 9.64 olarak bulundu. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından fark izlenmedi ($p: 0.853$). KTO oklüzyon grubundaki hastaların 57(81.4)'sini, kontrol grubundaki hastaların 55(78.6)'ini erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Daha sonra KTO grubu RENTROP sınıflamasına göre iyi kollateral (Rentrop 2 ve 3) ve zayıf kollateral (Rentrop 0 ve 1) gelişimine göre 2 gruba ayrıldı. Zayıf kollateral gelişim gösteren grupta 30 hasta, iyi kollateral gelişim gösteren grupta 40 hasta yer aldı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.790$). Erkek cinsiyet zayıf kollateral gelişen grubun %80, iyi kollateral gelişen grubun %82.5'ini oluşturmaktadır.

GDF-15 düzeyleri, KTO grubunda 343.24(89.11-3155.92) ng/l, kontrol grubunda 310.41(48.07-631.12) ng/l olup iki grup arasındaki farklılık klinik açıdan anlamlı yüksek saptandı (p: 0.001). Yapılan ikili ve çok değişkenli regresyon analizinde GDF-15 düzeylerinin bağımsız öngörücü olduğu tespit edildi (p: 0.014). GDF-15 düzeyleri, iyi kollateral gelişen grupta 426.724(278.03-3155.92) ng/l, zayıf kollateral gelişen grupta 262.390(89.115-784.657) ng/l olarak ölçüldü. Bu farklılık, klinik olarak anlamlı kabul edildi (p <0.001). GDF-15 düzeylerinin koroner kollateral gelişiminde bağımsız öngördürücü olduğu bulundu (p: 0.015).

Sonuç olarak, serum GDF-15 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında KTO saptanan hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. İyi gelişmiş kollateral grubunda da zayıf gelişen kollateral grubuna kıyasla GDF-15 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada GDF-15'in kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde etkili olabileceğini düşündük. GDF-15 düzeylerine göre hasta bazlı değerlendirme ile KTO lezyonlarının medikal veya invaziv açıdan değerlendirilmesine ışık tutabileceği düşünüldü. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda GDF-15'in koroner kollateral dolaşımı öngörmeye biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmekle birlikte daha fazla hasta popülasyonu ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: GDF-15, Koroner Kollateral Dolaşım, Kronik Total Oklüzyon

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 LEVELS AND CORONARY COLLATERAL CIRCULATION IN STABLE CORONARY ARTERY PATIENTS WITH CHRONIC TOTAL OCCLUSION

Chronic total occlusion (CTO) is known as complete or near complete occlusion of at least one epicardial coronary artery. It is known that the CTO area is fed by the developing collateral circulation. It provides an alternative source of supply to myocardium compromised by occlusive coronary artery disease. It has positive effects on reducing the frequency of myocardial infarction, protecting left ventricular function by limiting the infarct area, and reducing coronary mortality. In some patient groups, medical treatment is applied to CTO lesions, while in some patient groups, invasive treatment is additionally performed. For this reason, biomarkers are needed that ensure the detection of adequate collateral circulation in CTO patients. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum GDF-15 levels and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease diagnosed with CTO. Therefore, we firstly aimed to compare stable coronary artery patients with CTO with the control group, then to classify the level of coronary collateral circulation as poor and well-developed collateral circulation according to Rentrop coronary collateral circulation classification and to compare GDF-15 levels between these groups.

Of the 140 patients included in the study, 70 were in the chronic total occlusion (CTO) group and 70 were in the control group. The mean age of the patients in the CTO group was 62.96 ± 8.79 years and the mean age of the patients in the control group was 61.87 ± 9.64 years. There was no difference in terms of gender distribution in both groups ($p: 0.853$). In the occlusion group, 57 (81.4%) of the patients were male, while in the control group, 55 (78.6%) were male. The CTO group was then divided into 2 groups according to RENTROP classification according to good collateral (Rentrop 2 and 3) and poor collateral (Rentrop 0 and 1) development. There were 30 patients in the group with poor collateral development and 40 patients in the group with good collateral development. There was no difference between the two groups in terms of

gender distribution ($p=0.790$). Male sex constituted 80% of the group with poor collateral development and 82.5% of the group with good collateral development.

GDF-15 levels were 343.24 (89.11-3155.92) ng/l in the CTO group and 310.41 (48.07-631.12) ng/l in the control group and the difference between the two groups was clinically significant high($p: 0.001$). In the binary and multivariate regression analysis, GDF-15 levels were found to be independent predictors ($p: 0.014$). GDF-15 levels were measured as 426.724(278.03-3155.92) ng/l in the group with good collateral development and 262.390(89.115-784.657) ng/l in the group with poor collateral development. This difference was considered clinically significant ($p < 0.001$). GDF-15 levels were found to be an independent predictor of coronary collateral development ($p: 0.015$).

In conclusion, serum GDF-15 levels were found to be higher in patients with CTO compared with the control group. GDF-15 levels were also found to be higher in the well-developed collateral group compared to the poorly developed collateral group. In this study, we thought that GDF-15 may be effective in the evaluation of collateral circulation. It was thought that patient-based evaluation according to GDF-15 levels could shed light on the medical or invasive evaluation of CTO lesions. In the light of the available data, we believe that GDF-15 can be used as a predictor marker, but more comprehensive new studies will shed light on this issue. According to the data we have obtained, it is thought that GDF-15 can be used as a predictor marker, but there is a need to conduct new studies with a larger patient population.

Keywords: GDF-15, Coronary Collateral Circulation, Chronic Total Occlusion

EKLER:

EK-A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu çalışma, bir bilimsel araştırmadır. Çalışmaya, katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararları ile risklerini doğru anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

CALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Kalbi besleyen, kalbe kan getiren ana damarlara koroner damarlar denmektedir. Bu damarların ani tıkanması sonucunda kalp krizi gelişmektedir. Bazen ise koroner damarlar ani olarak tıkanmaz, yavaşça tıkanır, bireyler günlük fiziksel aktivitelerini yorgunluk veya göğüste sıkışma gibi şikayetler nedeni ile kısıtlayarak hayatlarını idame ettirirler ve bu dönemlerde bu damarlara doğru kollateral dediğimiz doğal ince damarlar gelişerek durumu idare ve idame ettirmeye çalışırlar ancak genellikle yeterli olmazlar.

Çalışmada temel amaç, sizde tespit edilmiş olan tıkalı damar hastalığının sonlanımında önemli rolü rolü olabilecek Growth Differentiation Faktör 15 (GDF-15) olarak isimlendirilen maddenin düzeylerini ölçmektir.

CALIŞMADA UYGULANACAK TEDAVİLER/İŞLEMLER NELERDİR? **(ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ NEDİR?)**

Çalışma boyunca gerekli ölçümlerin yapılabilmesi amacıyla bilginiz ve onayınız dahilinde sizden 1 kez kan alınacaktır. Kan alma işlemi bu konuda deneyimli hekimlerce koroner anjiyografi sırasında kullanılan kateterden yapılacaktır. Alınan kanlar hastanemizdeki bu konuyla ilgili laboratuvarında incelenecektir. İncelenen kan örneklerinde kalp hastalığında takiplerde önemli etkileri olabileceği düşünülen Growth Differentiation Faktör 15 (GDF-15) olarak adlandırılan maddenin kandaki düzeyi belirlenerek, bu maddenin kalp hastalığı gelişiminde rol oynayıp oynamadığı araştırılacaktır. Bunun dışında size çalışma amacıyla herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

CALIŞMANIN KAPSAMI NEDİR?

Çalışmamızda, stabil koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapıp, koroner anjiyografilerinde damar tıkanıklığı saptanan hastalarda koroner artere kan akımı sağlayan kollaterallerin Rentrop-Cohen sınıfı ile serum Growth Differentiation Faktör 15 (GDF-15) düzeyleri arasındaki ilişki araştırılacaktır. Ayrıca serum Growth Differentiation Faktör 15 (GDF-15) düzeylerinin; tıkanıklık saptanan stabil koroner arter hastalığı olan hastaların 1 yıllık takibinde; ani kardiyak ölüm, akut koroner sendrom, akut serebrovasküler olay ve herhangi bir nedene bağlı ölümü kapsayan kötü sonlanımla ilişkisi olup olmadığı araştırılacaktır.

Koroner arter bypass greft ve perkütan koroner müdahale gibi koroner revaskülarizasyon öyküsünün olması, hastada eşlik eden akut koroner sendrom, akut böbrek yetmezliği, akut serebrovasküler olay veya aktif infeksiyon gibi hemodinamiyi bozan ek neden bulunması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olması, kronik karaciğer hastalığının olması, kronik böbrek hastalığının olması, romatizmal, inflamatuvar, malignite hastalıklarının bulunması, önceden bilinen organ/doku transplantasyon öyküsü olması, <18 yaş olması çalışmada dışlama kriteri olarak belirlendi.

CALIŞMA SÜRESİ NE KADARDIR?

Çalışmanın Haziran 2021 ve Haziran 2022 yılları arasında devam etmesi planlanmaktadır.

CALIŞMAYA KATILMASI BEKLENEN TAHMİNİ GÖNÜLLÜ SAYISI NEDİR?

Toplam 140 gönüllü katılımı planlanmaktadır.

CALIŞMADA BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışmaya katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiğiniz takdirde total tıkalı damar hastalığında serum Growth Differentiation Faktör 15 (GDF-15) düzeylerinin değerlendirilmesine izin vermeniz ve bu formu okuyup imzalamanız gerekmektedir.

BU CALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmamak tamamen sizin serbest iradenize bırakılmıştır. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalanmanız için size bu “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir, gereken her türlü tedavinize devam edilecektir.

Belirtelim ki, çalışmayı yürüten sorumlu araştırmacı (Çalışma Doktoru) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve sizin faydanız için sizi çalışmadan çıkarabilir.

Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle, doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırmacılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

CALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YAN ETKİLER VE RİSKLER NELERDİR?

Kan alma sırasında kan alınan bölgede ağrı, sonrasında ise morluklar ve şişlik meydana gelebilir. Buna karşın bu işlemin uzun dönemde kalıcı hasarlara yol açacak bir duruma sebep olduğu gösterilmemiştir.

CALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? Çalışma sonucunda elde edilen bilgiler ışığında hastalığınızda ortaya çıkabilecek istenmeyen olaylar üzerinde etkili olabilecek faktörler daha kolay anlaşılabilir ve bu bilgiler gelecekte yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterebilecektir.

CALIŞMAYA KATILMANIN MALİYETİ NEDİR?

Bilimsel çalışmaların maddi kaygılarla yürütülmemesi ilkesi gereğince, bu çalışmaya katılmak için bir ödeme yapmanız gerekmez. Katılımınız karşılığında size de bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇOCUĞUMUN KİŞİSEL BİLGİLERİ/ KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak araştırma doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (Çalışma Verileri) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş

olacaksınız. Doğum tarihiniz, cinsiyetiniz gibi tüm kişisel çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz bu onay kural olarak süresiz geçerli olup bunun herhangi bir sona erme süresi yoktur. Eğer verilerinizin kullanılmamasını istiyorsanız doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan her zaman vazgeçebilirsiniz.

Çalışma yapan araştırmacılar, etik kurul ve ilgili sağlık otoriteleri gerektiğinde sizin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan ulaşabilecektir, fakat bu bilgiler gizli tutulacak kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda gizli tutulmaya devam edecektir.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında her zaman bilgi isteme hakkına sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da bulunmaktadır. Eğer bu konularda bir isteğiniz olursa doktorunuzla görüşünüz.

Vermiş olduğunuz onaydan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da hiç kimseyle kimliğiniz gizli olsa dahi paylaşamayacaktır.

ARAŞTIRMA SONUNDA BANA BİLGİ VERİLECEK Mİ?

Talep ettiğinizde değerlendirme sonuçlarınız sözel olarak sizinle paylaşılacak olup, ölçeklerden elde edilecek niceliksel veriler hakkında size geribildirim yapılacaktır.

HER TÜRLÜ SORUNUZLA İLGİLİ İLETİŞİM KURUBİLECEĞİNİZ SORUMLU KİŞİLER:

Prof. Dr. Kenan Demir 0555 602 98 88

Asistan Dr. Aslıhan Merve Toprak 0505 215 07 24

ENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler size derhal iletilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM BEYANI

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimi veya katıldıktan sonra istediğim zaman ayrılma hakkımın hiçbir sorumluluk almadan var olduğunu biliyorum. Bu durumun, sağlık kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmadan her

hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla birlikte değerlendireceğim.

CALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki tüm açıklamaları doktorumla ayrıntılı olarak görüştüm ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı hiçbir baskı altında olmadan kabul ediyorum ve bu olur belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onayın, yasal haklarımı koruyan hiçbir mevzuat hükmünü geçersiz kılmadığını biliyorum. Doktorum, saklamam için bu belgenin bir kopyasını ve çalışma sırasında dikkat edeceğim hususları içeren belgeyi bana teslim etmiştir.

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Varsa

Veli/Vasinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Açıklamaları yapan

Araştırmacının Adı Soyadı:

Tarih:

İmza: