



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER EKTAZİSİ OLAN HASTALARDA
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-12 SEVİYESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUSTAFA ŞAHİNÖZ

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA TARIK AĞAÇ

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER EKTAZİSİ OLAN HASTALARDA
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-12 SEVİYESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUSTAFA ŞAHİNÖZ

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA TARIK AĞAÇ

2022-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
ANAbilim Dalı : Kardiyoloji
Tez Sahibi : Mustafa ŞAHİNÖZ
Sınav Tarihi : Saat:
Tez Başlığı : Koroner arter ektazisi olan hastalarda matriks metalloproteinaz-12 seviyesinin değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2022 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2022

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21/07/2020 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:/....../2022

Mustafa ŞAHİNÖZ

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren bana mesleki olarak kattıkları bilgi ve tecrübelerinden dolayı başta tez danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ olmak üzere Kardiyoloji ABD. Başkanı ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Mehmet Akif ÇAKAR'a, Kardiyoloji Klinik Sorumlumuz Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR, Prof. Dr. Ersan TATLI, Prof. Dr. Harun KILIÇ, Doç. Dr. Mehmet Bülent VATAN'a ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim. Ayrıca kardiyolojiyi bana sevdiren bilgi ve tecrübelerini bana aktaran ve nöbetlerde beraber çalıştığım Doç. Dr. Murat AKSOY, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KOCAYİĞİT, Dr. Öğr. Görevlisi Yusuf CAN, Uzm. Dr. Fahrettin TURNA, Uzm. Dr. Perihan VARIM ve diğer uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca kardiyoloji servisinde, koroner yoğun bakım ünitesinde ve anjiyografi ünitesindeki tüm hemşirelere, personellere ve sekreterlere emekleri ve yardımları için teşekkür ederim. Beni bugünlere kadar getiren ve büyüten anne ve babama, hep desteklerini hissettiğim tüm aileme teşekkür ederim. Bütün bu sürecimde yanımda olan, bana verdiği desteklerle varlığını hep hissettiğim sevgili eşim Cemre ALBAYRAK ŞAHİNÖZ'e teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Mustafa ŞAHİNÖZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojisi.....	3
2.2. Koroner Arter Ektazisi	4
2.2.1. Tanım ve sınıflama.....	4
2.2.2. Epidemiyolojisi	5
2.2.3. Etyolojisi	5
2.2.4. Histolojik ve patolojik bulgular	6
2.2.5. Anjiyografik özellikler	9
2.2.6. Klinik, semptomlar, tedavi ve prognoz	10
2.3. Matriks Metalloproteinazlar.....	10
2.3.1. Genel özellikleri	10
2.3.2. MMP'nin yapısı	12
2.3.3. Sınıflandırılması.....	13
2.3.3.1. Etkinliğinin düzenlenmesi	15
2.3.3.2. Transkripsiyonel düzenleme	15
2.3.3.3. Proenzimin aktivasyonu aşamasında düzenleme	15

2.3.3.4. MMP enzim aktivitesinin inhibisyonu ve TIMP (MMP spesifik doku inhibitörleri)	15
2.3.4. Ateroskleroz ve koroner arter ektazisi patogeneğinde MMP'lerin rolü... 16	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Grubu Özellikleri	18
3.2. Yöntem.....	19
3.3. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	26
6. KAYNAKLAR	30
7. EKLER.....	40
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	40

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ACC	: American College of Cardiology
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ESC	: European Society of Cardiology
GFR	: Glomerular Filtration Rate
HDL	: High Density Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAE	: Koroner Arter Ektazisi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV	: Kardiyovasküler
LDL	: Low Density Lipoprotein
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PLT	: Platelet
TIMP	: Tissue Inhibitor of Metallopeptidase
WBC	: Wight Blood Cell

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Koroner arter ektazisi histolojik görüntü (Nikolas L. ve ark.,2008).....	7
Şekil 2.2. Koroner arter ektazisi patogenezi (Lam ve ark.,2004)	8
Şekil 2.3. Koroner arter ektazisi patogenezi (Antoniadis ve ark.,2008)	8
Şekil 2.4. Damar duvarının yapısı (Jakob,2003).....	11
Şekil 2.5. MMP'lerin moleküler yapısı (Vihinen P. ve ark.,2002)	13
Şekil 2.6. Ateroskleroz patojenezinde MMP aracılı matriks yıkımı sonrası hücre- hücre ve hücre-matriks etkileşimleri (Galis ve ark.,2002; Zaltsman ve ark.,1997; Zempo ve ark.,1996)	17
Şekil 4.1. Tüm koroner ektazi hastalarında MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki korelasyon grafisi	25
Şekil 4.2. Saf koroner ektazi hastalarında MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki korelasyon grafisi.....	25

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. KAE'nin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.2. Koroner arter ektazisi (KAE) etyolojisi (Roberts ve ark.,2011).....	6
Tablo 2.3. MMP'leri sınıflandırılması (Hoekstra R. ve ark.,2001; Jones C.B. ve ark.,2003; Nagase H. ve ark.,1999).....	14
Tablo 5.1. Koroner arter ektazisi olan ve koroner arter ektazisi olmayan katılımcıların genel özellikleri	21
Tablo 5.2. Koroner arter ektazisi olan ve koroner arter ektazisi olmayan katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 5.3. Saf koroner ektazi olan hastalar ile saf kontrol alt grubundaki katılımcıların genel özellikleri	23
Tablo 5.4. Saf koroner arter ektazisi olan hastalar ve saf kontrol grubu katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	24

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Matriks metalloproteinazların anevrizmal vasküler hastalıkların gelişimdeki rolleri bilinmektedir. Bu çalışmada, koroner arter ektazili (KAE) hastalarda matriks metalloproteinaz-12 (MMP-12) ve MMP spesifik doku inhibitörü-4 (TIMP-4)' ün, kontrol bireylerine göre seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamız KAE tanısı alan 41 hasta ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 41 kontrol bireyinden oluşmaktaydı. KAE tanısı alan 41 hastanın 23 tanesinde eşlik eden koroner arter hastalığı bulunmaktaydı (E1K1 grubu), kalan 17 hastada ise koroner ektaziye koroner arter hastalığı eşlik etmemektedir (E1K0 grubu, saf ektazi grubu). Benzer şekilde KAE olmayan 41 kontrol bireyinin 23' ünde koroner arter hastalığı varlığına karşın (E0K1 grubu), kalan 17 bireyde koroner arter hastalığı yoktu (E0K0 grubu, saf kontrol grubu). Vaka (E1K1 + E1K0) ve kontrol grubundaki (E0K1 + E0K0) bireylerin demografik verileri, koroner arter hastalığı risk faktörlerinin varlığı, ilaç kullanım durumları, bazal biyokimyasal tetkikleri ve serum MMP-12 ve TIMP-4 değerleri karşılaştırıldı. Benzer şekilde aynı karşılaştırmalar saf ektazi (E1K0) ve saf kontrol (E0K0) gruplarında tekrarlandı.

BULGULAR: Koroner ektazi grubunda (E1K1+E1K0), kontrol grubuna (E0K1+E0K0) göre MMP-12 ($9,9 \pm 2,9$ vs $8,3 \pm 3,9$ ng/mL; $p=0,042$), TIMP-4 ($5,8 [4,7-7,5]$ vs $3,9 [2,7-5,8]$ ng/mL; $p=0,002$) seviyeleri anlamlı derecede yüksekti. KAE grubunda MMP-12 ile TIMP-4 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,699$; $p<0,001$) saptandı. Benzer şekilde saf koroner ektazi alt grubunda (E1K0), saf kontrol alt grubuna (E0K0) göre MMP-12 ($9,5 \pm 3,1$ vs $6,6 \pm 2,6$; $p=0,009$), TIMP-4 ($7,2 \pm 5,2$ vs $3,9 \pm 1,8$; $p=0,013$) değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Saf koroner ektazi alt grubunda MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki pozitif korelasyonun daha da güçlendiği gözlemlendi ($r=0,913$; $p<0,001$).

SONUÇ: KAE hastalarında MMP-12 ve TIMP-4 seviyeleri kontrol bireylere göre yüksek olup, bu durum MMP'lerin KAE gelişiminde potansiyel rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ortaya konulan potansiyel ilişkinin mekanizmalarının açığa çıkarılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazisi, koroner arter hastalığı, matriks metalloproteinaz-12, MMP spesifik doku inhibitörü-4.

ABSTRACT

Evaluation of matrix metalloproteinase-12 level in patients with coronary artery ectasia

INTRODUCTION AND AIM: The role of matrix metalloproteinases in the development of aneurysmal vascular diseases is known. In the present study, we aimed to evaluate the levels of matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) and MMP specific tissue inhibitor-4 (TIMP-4) in patients with coronary artery ectasia (CAE) compared to control individuals.

METHOD: Our study consisted of 41 patients diagnosed with CAE and 41 control individuals matched by age and sex. Of the 41 patients diagnosed with coronary CAE, 23 had concomitant coronary artery disease (E1K1 group), while the remaining 17 patients did not have coronary artery disease (E1K0 group, pure ectasia group). Similarly, 23 of the 41 control subjects without CAE had concomitant coronary artery disease (E0K1 group), the remaining 17 individuals did not have coronary artery disease (E0K0 group, pure control group). Demographic data, coronary artery disease risk factors, drug use status, basal biochemical tests and serum MMP-12 and TIMP-4 values were compared in case (E1K1 + E1K0) and control groups (E0K1 + E0K0). The same comparisons were repeated in the pure ectasia (E1K0) and pure control (E0K0) groups.

RESULTS: MMP-12 (9.9 ± 2.9 vs 8.3 ± 3.9 ng/mL; $p=0.042$), TIMP-4 ($5.8 [4.7-7.5]$ vs. $3.9 [2.7-5.8]$ ng/mL; $p=0.002$) levels were significantly higher in the CAE group (E1K1+E1K0) than in the control group (E0K1+E0K0). In the CAE group, there was a statistically significant positive correlation between MMP-12 and TIMP-4 levels ($r=0.699$; $p<0.001$). Similarly, in the pure coronary ectasia subgroup (E1K0), MMP-12 (9.5 ± 3.1 vs 6.6 ± 2.6 ; $p=0.009$), TIMP-4 (7.2 ± 5.2 vs 3.9 ± 1.8 ; $p=0.013$) values were significantly higher than in the pure control subgroup (E0K0). In the pure coronary ectasia subgroup, the positive correlation between MMP-12 and TIMP-4 was observed to be stronger ($r=0.913$; $p<0.001$).

CONCLUSION: MMP-12 and TIMP-4 levels are higher in CAE patients than in control subjects, suggesting that MMPs may have potential roles in the development of CAE. New studies are required to reveal the mechanisms of the potential relationship.

Keywords: Coronary artery disease, coronary artery ectasia, Matrix metalloproteinase-12, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter ektazisi (KAE) koroner arter çapının, normal kabul edilen koroner arter segmentine göre, anjiyografik olarak 1,5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edilmektedir (Hartnell ve ark.,1985). Kısa segmenti içeren, koroner arterlerde sağlam segmente göre 2 kat ve üzeri genişlemenin izlendiği fokal koroner ektaziler, koroner arter anevrizması olarak adlandırılmaktadır. Koroner arter ektazisinin görülme sıklığı, değişik serilerde %1,2-4,9 arasında bildirilmiştir (Hartnell ve ark.,1985). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık gözlenmekte olup, en sık etkilen koroner arter sağ koroner arterdir (Markis ve ark.,1976).

KAE'sinin gelişmesinde altta yatan ana mekanizma henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Eşlik eden birden çok mekanizmanın, patofizyolojik süreçlere katkı sunduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz, proteolitik dengenin bozulması ve enflamasyon temel mekanizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Erişkinlerde KAE' sinin en sık nedeni ateroskleroz iken, çocuklarda baskın neden Kawasaki hastalığıdır. KAE' si, sıklıkla obstrüktif koroner arter hastalığı ile birliktelik göstermektedir. Her iki hastalığın histo-patolojik düzeydeki benzerliği, KAE' sinin “pozitif şekillenme ile giden bir ateroskleroz alt tipi olduğu” hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (Matta ve ark.,2021).

Ekstraselüler matriks (ESM), doku ve organların arasında hücre dışı bileşenler tarafından oluşturulan özel bir alandır (Libby ve ark.,2000). Hücrelere mekanik destek sağlamanın yanı sıra, hücrelerin farklılaşması ve büyümesini düzenleyen hormonlar için rezervuar görevindedir. Hücrenin, özel fonksiyonları gerçekleştirebilmeleri için, hücre içi uyarı yollarıyla doğrudan veya dolaylı olarak, etkileşimde bulunur (Lodish ve ark.,1999). ESM ile hücrelerin arasındaki bu iletişim organizmanın normal gelişmesi ve fonksiyonunun düzenlenmesinde önem arz etmektedir (Massova ve ark.,1998). Hücre ve ESM etkileşmesi, matriks bileşenlerinin hidrolizine neden olan proteolitik enzimler, MMP'ler tarafından düzenlenir. Bu proteazlar ekstraselüler matriksin yapısını bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek ESM moleküllerinin oluşturduğu uyarıların kontrolünde, hücrelerin proliferasyonunda, farklılaşmasında ve

ölümünde temel görev yapar (Garcia-Touchard ve ark.,2005). Matriks metalloproteinazların aterosklerotik hastalıkların gelişiminde de önemli bir rol aldığı gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazların ateroskleroz sürecinin erken evrelerinde intima tabakasında hiperplaziye neden olarak ateroskleroz lezyonunda plak rüptürüne neden olduğu görülmüştür (Beaudeau ve ark.,2004). Ateroskleroz sürecinde hücreler arasında etkileşimler sonucu makrofajlardan, trombositlerden, fibroblastlardan IL-1, TNF- α , PDGF gibi birçok büyüme faktörü ve sitokilerin salgılanması matriks metalloproteinazı üretimini uyarır (Cho ve ark.,2000; Loftus ve ark.,2002; Rajavashisth ve ark.,1999). Birçok deneysel ateroskleroz lezyonlarında, aortun oklüziv veya anevrizmatik hasta gruplarından bakılan örneklerde özellikle MMP-1,2,3,7,8,9,10,11,12,13,14'ün sentezinde ve aktivitelerinde artış olduğu görülmüştür (Beaudeau ve ark.,2004; Galis ve ark.,2002; Jones ve ark.,2003).

Aortun anevrizmal hastalıklarında, ESM bileşenlerinin MMP'ler aracılığı ile yıkımının, anevrizma gelişimini destekleyen temel patofizyolojik süreç olduğu destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (Newman ve ark.,1994). Asendan aort anevrizmasının, KAE ile sık birlikteliği gösterilmiştir (Papadakis ve ark., 2004).

KAE hasta gruplarında, MMP' ların rolü ve düzeylerine ilişkisine sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (Doğan ve ark.,2008). Bu çalışma ile koroner arter ektazili (KAE) hastalarda matriks metalloproteinaz-12 (MMP-12) ve MMP spesifik doku inhibitörü-4 (TIMP-4)' ün seviyelerinin değerlendirmek suretiyle konu hakkındaki sınırlı bilgi birikimine katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojisi

İnsan vücudundaki arterler elastik ve musküler arterler olmak üzere ikiye ayrılır. Daha büyük arterler çoğunlukla elastik arter yapısındadır ve yapısında yer alan elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasitesi yüksektir. Musküler arterler ise çap olarak orta düzeyde olup elastik lif oranı düşük, düz kas oranı yüksektir. Elastik lif oranı düşük olduğu için damar çapı otopregülasyonla değişir. Radyal, brakial ve koroner arterler musküler arterlere örnektir (Stary ve ark.,1992).

Koroner arterler histolojik olarak intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tabakasının iç yüzeyinde bulunan endotel hücreleri vasküler hemostazı sağlamada kritik öneme sahip, yüksek derecede regüle edilen ve arteriyel hastalıkların patogenezinin sorumlu pek çok mekanizma içerir. Endotel hücreleri tip-4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks molekülleri içeren bazal membran üzerinde yer alır. Yaşlanma ile insan arterleri, düz kas hücreleri ve interstisyel kollajenin fibrilleri tiplerini (tip 1 ve tip 3) içeren daha karmaşık yapıya dönüşür. Düz kas hücreleri arteriyel intimayı oluşturan hücre dışı matriks proteinlerini oluşturur. Diffüz intimal kalınlaşma olarak bilinen daha karmaşık bir intimanın varlığı, çoğu erişkin insan arterini karakterize eder. Arteriyel sistemdeki bazı bölgelerde, ateroskleroz yokluğunda bile daha kalın bir intima gelişir. Örneğin LAD proksimalinde çok daha kalın düz kas hücresi yastığı bulunmaktadır (Mann ve ark.,2014).

Tunika medya intima ve internal elastik lamina altında yer almaktadır. Aorta gibi elastik arterlerin medyasında iyi gelişmiş konsantrik düz kas hücreleri tabakaları ve arasında elastinden zengin hücre dışı matriks bulunur. Bu yapı sol ventrikül sistol ile oluşan kinetik enerjiyi depolamasını sağlar. Lameller yapı arteriyel köklerin yapısal bütünlüğünün sağlanmasına da katkıda bulunur. Eksternal elastik lamina tunika medyayı lümen tarafında sınırlar ve dışta adventisya ile bir sınır oluşturur.

Adventisya genellikle intimada karşılaşılandan daha gevşek biçimde yerleşimli kollajen lifleri içerir. Arter duvarının bu en dış tabakasında vaza vasorumlar ve sinir sonlanımları mevcuttur. Bu tabakada fibroblastlar ve mast hücreleri bulunur.

2.2. Koroner Arter Ektazisi

2.2.1. Tanım ve sınıflama

Koroner arter ektazisi (KAE) koroner arter çapının, normal kabul edilen koroner arter segmentine göre, anjiyografik olarak 1,5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edilmektedir (Hartnell ve ark.,1985). KAE, koroner arterlerde daha diffüz ve çoklu segment tutumu eğilimi gösterirken, fokal ve kısa segmenti içeren 2 kat ve üzeri genişlemeleri koroner arter anevrizması olarak adlandırılmaktadır.

KAE koroner arterlerin morfolojisine, damar segmentine, ektazi çapına ve duvar yapısına göre sınıflandırılır. Koroner arter ektazisi tutulan damar segmentlerine göre dörde ayrılmıştır (Markis ve ark.,1976), morfolojiye göre sakküler veya fuziform olarak sınıflandırılır (Tablo 2.1). Sakküler ektazi de enine çapı boyuna göre daha geniş, fuziform ektazi ise enine çapı boyuna göre daha küçüktür. Ektazi çapına göre küçük, orta ve dev ektazi olarak sınıflandırılır (Aqel ve ark.,2004). Duvar yapısına göre gerçek veya yalancı olarak sınıflandırılır. Gerçek ektazi de damar intima, medya ve adventisya bulunurken, yalancı ektazi de adventisya ve perivasküler doku kaybı nedeni ile damar bütünlüğü bozulmuştur (Maehara ve ark.,2001).

Tablo 2.1. KAE'nin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması

Morfolojiye göre	1) Sakküler 2) Fuziform
Markiz sınıflandırması (damar segmentine göre)	Tip 1: En az iki damarda diffüz ektazi Tip 2: Tek damarda diffüz ektazi, diğer damarda lokalize ektazi Tip 3: Bir damarda diffüz ektazi Tip 4: Bir damarda lokalize ektazi
Çapa göre	Küçük: < 5 mm Orta: 5-8 mm Dev: >8 mm
Damar duvar yapısına göre	Gerçek Yalancı

2.2.2. Epidemiyolojisi

Koroner arter ektazisinin görülme sıklığı %1,2-4,9 arasında değişmektedir (Hartnell ve ark.,1985). Erkek kadın oranı 3:1 olarak görülür (Markis ve ark.,1976). Koroner arter ektazisi izole veya KAH ile birlikte olabilir (Yılmaz ve ark.,2009). KAE tutulumu en sık RCA'da görülür. RCA %47, CX%30, LAD %20 oranında tutulum gösterir, LMCA tutulumu (%2) nadirdir (Gulec, 2003). Ektazi segmentine göre görülme sıklığı tip 1 %20, tip 2 %11, tip 3 %43 ve tip 4 %26 oranında görülmüştür, ayrıca LAD ve RCA'nın aynı anda ektazi görülmesi de sıktır (Valente ve ark.,2007). Tip 4 ektazi daha çok koroner arterlerin proksimal kesimlerinde sık görülmüş ve daha çok LAD proksimalde olduğu görülmüştür (Daoud ve ark.,1963).

2.2.3. Etyolojisi

Etyolojisinde en sık ateroskleroz (%50) görülmektedir (Tablo 2.2). Konjenital, inflamatuvar hastalıklar veya bağ dokusu hastalıkları da etyolojide saptanmıştır (Befeler ve ark.,1977). KAE'leri sıklıkla aort anevrizması ve familial hiperkolesterolemi ile birlikte görülmeleri sıktır (Sudhir ve ark.,1995). Olguların yaklaşık %15'inde familial hiperkolesterolemi ile KAE ile ilişkili bulunmuştur (Sudhir ve ark.,1995) Abdominal aort anevrizması nedeniyle operasyon olan hastaların %26,8'inde KAE saptanmıştır (Berkoff ve ark.,1975). Bu hastalıkların dışında medyadaki destek dokuyu zayıflatan kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, kimyasal maruziyeti ve stent/PTCA gibi koroner işlemlerin geç komplikasyonu olarak da KAE görülebilmektedir. ACE gen delesyon polimorfizmi KAE gelişimi için bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte, predispozan faktörler hala tam olarak anlaşılamamıştır (Gulec ve ark.,2003). Herbisitlerde bulunan asetilkolin esteraz inhibitörlerinin nitrik oksit konsantrasyonunu arttırarak koroner arter ektaziye neden olduğu görülmüştür (Boztosun ve ark.,2005). Kokain kullanımı koroner arter ektazisi ve AKS'ye neden olabilir (England ve ark.,1981).

Tablo 2.2. Koroner arter ektazisi (KAE) etyolojisi (Roberts ve ark.,2011)

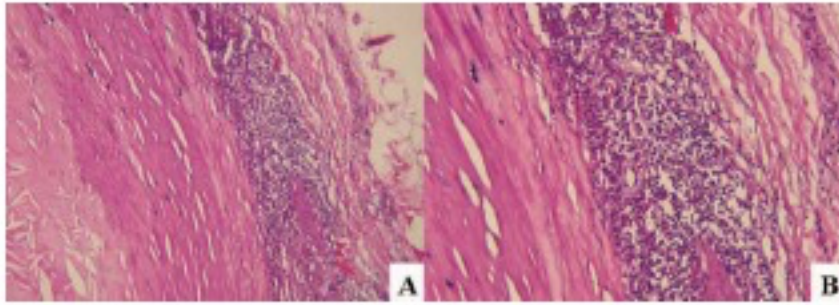
Nedenler	Sıklık
Konjenital (%20-30)	
Genellikle biküspit aort kapağı, aort kökü dilatasyonu, VSD veya PS gibi diğer kardiyak anormallikler ile ilişkilidir.	
Arteriovenöz malformasyon	
Koroner fistül	
Kazanılmış	
Ateroskleroz	%50
Kawasaki hastalığı	%17
Enfeksiyonlar: Sifiliz ve borreliosis dahil mikotik ve bulaşıcı septik emboli	%11
Bağ dokusu hastalıkları ve marfan sendromu	<%10
SLE, PAN, Takayasu hastalığı vb.	<%10
İyatrojenik: stent, anjioplasti vb.	nadir
Tümörler: primer kardiyak lenfoma	nadir
Kimyasal: sigara, kokain, herbisit	

2.2.4. Histolojik ve patolojik bulgular

Koroner ektazilerde medianın musküloelastik kısımlarında farklı oranlarda atrofi ve yıkım görülmüştür. Otopsilerde etiyolojinin genellikle ateroskleroz olduğu belirlenmiştir (Markis ve ark.,1976). İntima tabakasında elastin ve kollajen fibrillerinin çevresinde immünohistokimyasal olarak LDL'nin temel proteini olan apolipoprotein-B gösterilmiştir. Aterogenez oluşumunda LDL'nin oksidasyonu temeldir, okside LDL kollajene daha kolay bağlanmaktadır. LDL'nin elastin ve kollajene bağlandığı in vitro olarak gösterilmiştir (Le Lous ve ark.,1982). Bu işlem köpük hücre (foam cell) oluşumunda önemlidir, çünkü LDL'nin kollajen ve elastin ile etkileşimi düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda endositozisi arttırmaktadır (Le Lous ve ark.,1982). Kollajen ve elastin fibriller, lipid hidroperoksitler ve diğer reaktif ara ürünler aracılığı ile hasara uğramaktadır (Grande ve ark.,1987).

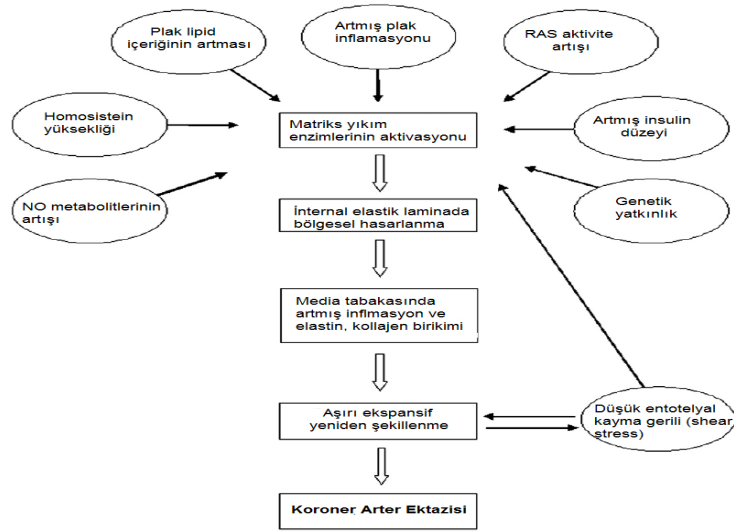
Köpük hücre oluşumuyla arter duvarı bağ dokusunun zayıflaması arasında direkt bir bağlantı vardır. Makrofajlar kollajenaz aktivitesi de dahil birçok proteazı inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak düzenler. Makrofajlar modifiye edilmiş LDL'nin endositozuna yanıt olarak elastaz salgırlar (Yla-herttua ve ark.,1986). Endotelial hücreler tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktör de elastaz salınmasını uyarak endotel hasarına neden olur (Bussolino ve ark.,1988). Koroner arter duvarının bağ dokusunun, özellikle proteaz aktivite ile zayıflaması, pozitif koroner yeniden biçimlenmeye neden olmaktadır. KAE pozitif yeniden biçimlenme sürecinin abartılmış bir biçimi olarak kabul edilmektedir.

Ektatik bölgedeki çevresel intima kalınlaşması ile ilgili bulgular "Intravascular Ultrasonography (IVUS)" bulguları ile teyit edilmiştir (Ge J. ve ark.,1993). Diyabetik hastalarda ateroskleroz hızlı ve yaygın olmasına rağmen koroner ektazi varlığı ile negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Diyabet primer olarak intimayı etkiler, media tabakasını etkilemez ve bu nedenle negatif remodelinge neden olur. Diyabette endotele bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır, bundan nitrik oksit sentezi ve inhibisyonundaki bozulma sorumlu tutulmaktadır (Androulakis ve ark.,2004)



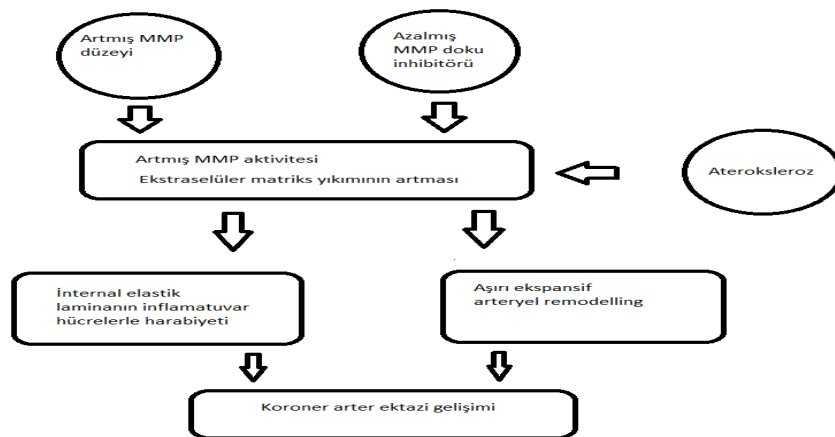
Şekil 2.1. Koroner arter ektazisi histolojik görüntü (Nikolas L. ve ark.,2008)

Şekil 2.1'de sol sirkumfleks koroner arter anevrizmasının histolojisi. A-Ateroskleroz ile genişlemiş tunika intima (solda) ve inflamatuvar hücreler tarafından zayıflatılmış ve yoğun şekilde infiltre edilmiş tunika medya (sağda) (hematoksilen-eozin, orijinal büyütme x10). B- Enflamatuvar hücrelerin ağırlıklı olarak lenfositler olduğunu gösteren en iyi görünüm, birkaç rezidüel düz kas hücresi (hematoksilen-eozin, orijinal büyütme x20) (Nikolas L. ve ark.,2008).



Şekil 2.2. Koroner arter ektazisi patogenezi (Lam ve ark.,2004)

Özetle şekil 2.2’de olduğu gibi KAE patogenizinde NO metabolitlerinin artışı, plak içeriğinin artması, homosistein yüksekliği, artmış plak inflamasyonu, RAS aktivite artışı, genetik yatkınlık, shear stress gibi birçok etkenin MMP enzimlerinin ekspresyonu ve aktivasyonundaki artışa neden olur. MMP internal elastik laminada hasar oluşturur ve media tabakasında inflamasyona ve elastin ve kollajen birikimine neden olur. Aşırı ekspansif yeniden şekillenme KAE oluşumuna neden olur (Lam ve ark.,2004).



Şekil 2.3. Koroner arter ektazisi patogenezi (Antoniadis ve ark.,2008)

MMP'nin artışına TIMP seviyesinde azalma veya MMP düzeyine göre yeterli seviyede artış olmaması sonucunda MMP ve TIMP arasındaki dengenin bozulması KAE gelişimdeki temel nedenlerden biridir. Bunun sonucunda internal elastik laminanın inflamatuvar hücrelerle harabiyeti, aşırı ekspansif arteryal remodeling sonucunda koroner arterlerde ektasi oluşumu görülür ve bu süreç şekil 2.3'te özetlenmiştir.

2.2.5. Anjiyografik özellikler

Koroner anjiyografi koroner arter ektazisinin boyutu, lokalizasyonu, koroner kan akımı ve mikro dolaşım hakkında bilgi verir.

1. gecikmiş antegrad koroner doluş ve drenajı (koroner yavaş akım)
2. segmental geri akım fenomeni (milking fenomeni)
3. Genişlemiş koroner kısımda radyopak maddenin kısmi birikimi (staz).

Yukardaki anjiyografik bulgular, KAE' de sık gözlenen, akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesi ile ortaya çıkan, bulgulardır.

Koroner ektazili hastalarda, ektazik arterlerin beslediği miyokard segmentlerinde, bozulmuş perfüzyon bölümleri görülmektedir. Mikrovasküler düzeyde bozulma koroner arter ektazilerine eşlik edebilmektedir. KAE'li hastaların ektatik arterleri, ektatik olmayan arterlerine göre; "thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)" kare sayısı ve miyokardiyal tülleme derecesi (Myocardial blush grade-MBG), mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunur. Papaverin verilerek elde edilen maksimum hiperemi anında ölçülen pik koroner akım hızları ve koroner akım rezervleri (CFR) ise belirgin olarak düşüktür (Gulec ve ark.,2003). Ektatik segmentler de kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonunu ve bu kısımda oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distal kısma emboli olması, koroner ektazi ile mikrovasküler perfüzyon arasındaki ilişkinin en önemli nedenidir (Mattern ve ark.,1972).

2.2.6. Klinik, semptomlar, tedavi ve prognoz

KAE'ler büyük oranda KAH ile beraber görülmektedir. Bu nedenle hastalar sıklıkla KAH'da görülen semptomlara sahiptir. En sık görülen semptom angınadır. Angina bu hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Kritik KAH olmadığında da KAE saptanan hastalarda tipik anginal yakınmalar söz konusu olabilmektedir. Koroner ektazik hastalarda eşlik eden tıkaçıcı koroner damar hastalığı olmadan da USAP veya MI meydana gelebilir. Bu duruma, ektazi bölgesinde oluşan diseksiyonun ve trombüse bağlı oklüzyonun sebebiyet verdiği görülmüştür (Kruger ve ark.,1999). Ayrıca ektazik segmentlerde gelişen trombüsler distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedir (Kruger ve ark.,1999).

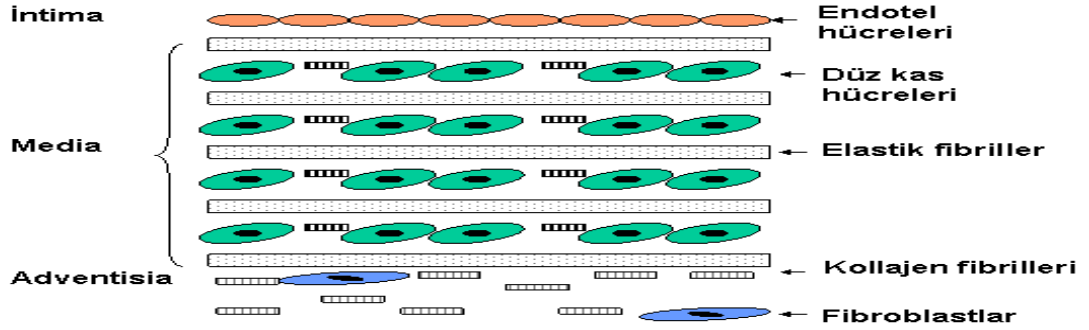
Ciddi koroner damar hastalığına eşlik etmediği koroner ektazili hastalar için belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur. Tedavi KAH'ın eşlik edip etmemesine göre değişir. Trombüs oluşumu ve mikroemboliye bağlanan iskemik sendromları önlemek için profilaktik olarak trombosit inhibitörlerinin kullanılması gereklidir (Perlman ve ark.,1989). Warfarin ile antikoagülasyon yaygın olarak kullanılsa da aspirine kıyasla teropatik bir üstünlük henüz gösterilmemiştir (Perlman ve ark.,1989). Standart tedaviden farklı olarak nitrogliserin iskemiye artırması nedeni ile kullanılmamalıdır (Kruger ve ark.,1999). Özellikle ektazinin eşlik ettiği hastalarda, beta blokerlerin miyokard iskemisini önledikleri gösterilmiştir (Jackson ve ark.,1977) Koroner ektazilerin ilerlemiş, segmenter bir formu olarak kabul edilen koroner anevrizmalarda en çok korkulan komplikasyon koroner rüptürdür (Huikuri ve ark.,1991) Koroner arter anevrizmalarının tedavisinde farmakolojik tedavinin yanında girişimsel yöntemler de kullanılır. Cerrahi ekzisyon, koroner bypass ile birlikte ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (Turkay ve ark.,2001).

2.3. Matriks Metalloproteinazlar

2.3.1. Genel özellikleri

Ekstraselüler matriks hücreler arasında özel bir alan oluşturur (Libby P. ve ark.,2000). Dokulardaki hücrelerin birlikte olmasına ve hücrelerin farklılaşması ve büyümesini düzenleyen hormonlar için rezervuar görevindedir ve hücrenin özel fonksiyonları gerçekleştirebilmesi için kendilerini yönlendirecek hücre içi uyarı yollarıyla doğrudan veya dolaylı olarak etkileşmesini sağlar (Lodish H. ve ark.,1999). ESM ile hücrelerin

arasındaki bu iletişim organizmanın normal gelişmesi ve fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önem arz eder (Massova I. ve ark.,1998).



Şekil 2.4. Damar duvarının yapısı (Jakob,2003)

Şekil 2.4'te damar duvarı şematize edilmiştir. Vasküler ESM molekülleri damar duvarındaki intimal endotel hücreleri, medyal düz kas hücreleri ve adventisyada bulunan fibroblastlar tarafından üretilirler (Jacop,2003). Yapılarında 3 temel protein bulunur (Lodish H. ve ark.,1999) Bunlar proteoglikan, kollajenler ve ESM glikoproteinleridir (Lodish H. ve ark.,1999).

Ekstraselüler matriks elemanları hücrelerin temel fonksiyonlarının düzenlenmesi için önemli rol oynarlar (Libby P. ve ark.,2000). Hücreler sitozolik iletim yolları ile doğrudan uyarabilir ve hücreler fonksiyonları düzenleyen sinyaller gönderebilirler. Eğer uyarı oluşmaz ise hücreler apoptoza uğrar. Ayrıca ESM birçok büyüme faktörü aracılığı ile hücreden gelen uyarıları alıp hücrelere göndererek dolaylı olarak aktivasyonda veya inhibisyonda görev alır (Lodish H. ve ark.,1999).

Matriks bileşenlerinden biri olan proteoglikanlar, lipoproteinleri bağlayarak arter duvarında LDL partiküllerinin birikmesine ve oksidatif modifikasyonuna zemin hazırlayarak aterosklerozun başlangıç fazlarına katılırlar (Libby P. ve ark.,2000).

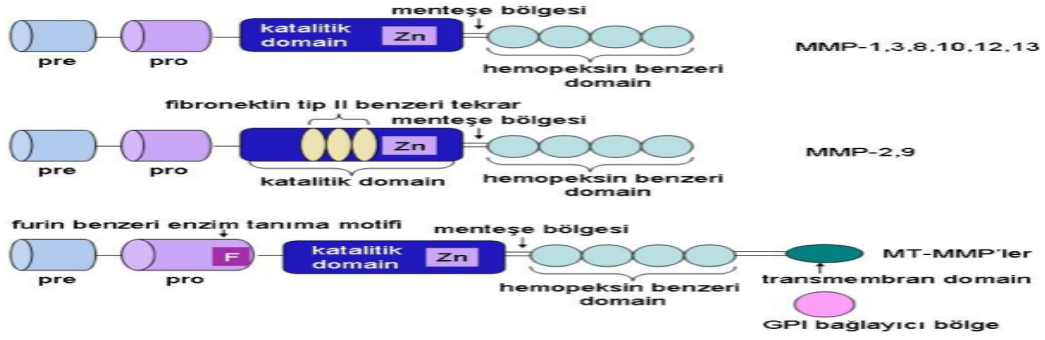
Üstlendiği önemli görevlerden dolayı arteriyel ekstraselüler matriksin üretiminde veya yıkılmasında oluşan değişiklikler birçok vasküler patolojilere neden olur (Jacob ve ark.,2001). Arteriyel matriks destrüksiyonu aterosklerotik sürecin farklı aşamalarında etkilidir. Ateroskleroz lezyonun oluşmasını erken evrelerinde dışa doğru genişleme oluşur. Bu da matriksin yeniden modellenmesine neden olur (Jacob ve ark.,2001)

Yeniden modellenmenin ileri safhasında gelişen anevrizma arteriyel patolojilerin en önemlilerinden biridir (Jacob ve ark.,2001).

Hücre ve ESM etkileşmesi matriks bileşenlerinin hidrolizine neden olan proteolitik enzimler tarafından düzenlenir. Bu proteazlar ekstraselüler matriksin yapısını bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek ESM moleküllerinin oluşturduğu uyarıların kontrolünde, hücrelerin proliferasyonunda, farklılaşmasında ve ölümünde temel görev yapar (Garcia-Touchard A. ve ark.,2005). Matriksdeki bu proteolitik enzimlerin bu kadar önemli fonksiyonlara sahip olması bu ekstraselüler proteazları terapötik hedef haline getirir (Garcia-Touchard A. ve ark.,2005).

2.3.2. MMP'nin yapısı

Matriks metalloproteinazlar yapı olarak birçok benzerlik gösterir ve bazı kısımlarda ortak bir yapıya sahiptir. Matriks metalloproteinazların tamamı yapı olarak N kısmında enzimin lider dizilimi olan predomain kısmı mevcuttur ve MMP'lerin moleküler yapısı şekil 2.5'te şematize edilmiştir (Vihinen P. ve ark.,2002). Bu lider bölge MMP enzimini, enzim salgılamak için etkiler ve enzim salgılandıktan sonra kaybolur. Diğer bölge olan prodomain MMP enziminin latent kalmasından sorumludur ve MMP aktive olduktan sonra kaybolur. MMP enzimin bir diğer bölgesi ise Zn^{++} bağlayan kısmı içeren katalitik domainidir (Nagase H. ve ark.,1999). Bu bölge stabilite ve enzimatik aktivasyondan sorumludur (Nagase H. ve ark.,1999). MMP-7 ve MMP-26 haricindeki tüm matriks metalloproteinazlar C ucunda hemopeksin/vitronektin gibi domain içerirler. Bu bölge aslında “hem” bağlayan bir peptittir. Ayrıca endojen doku inhibitörleri olan TIMP'lerin jelatinaz grubu matriks metalloproteinazlara (MMP-2 ve MMP-9) ve MMP-13'e bağlanması ile ilişkilidir (Nagase H.,1997).



Şekil 2.5. MMP'lerin moleküler yapısı (Vihinen P. ve ark.,2002)

2.3.3. Sınıflandırılması

MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinirler. Türlerine göre oldukça çeşitli hücre tipi tarafından sentez edilir (Galis ve ark.,2002).

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile TIMP'ler arasında sürekli bir denge vardır (Lambert E. ve ark.,2004). Matriks metalloproteinazlar ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde sentezlenir ve birçok biyolojik süreçte görev yaparlar (Nagase H. ve ark.,1999).

MMP ekspresyonu, gen transkripsiyonunu etkileyen faktörlerin etkisi altındaki çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yeniden modellenmesi sırasında artar (Beaudeau ve ark.,2004). Bu sırada matriks metalloproteinazların üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar (Nagase H. ve ark.,1999).

Yeni üyelerin katılımı ile sürekli genişleyen bu enzim ailesinin bugüne dek klonlanmış ve sekanslanmış 66'dan fazla üyesi bulunmaktadır (Tablo 2.3) (Hoekstra R. ve ark.,2001; Jones C.B. ve ark.,2003; Nagase H. ve ark, 1999). En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma şekli "substrat özgüllüğüne göre" yapılan sınıflandırmadır. Bununla birlikte "molekül ağırlıklarına göre" veya "yapılarına göre" yapılan sınıflandırmalar da kullanılmaktadır (Dollery C.M. ve ark.,1995).

Tablo 2.3. MMP'leri sınıflandırılması (Hoekstra R. ve ark.,2001; Jones C.B. ve ark.,2003; Nagase H. ve ark.,1999)

Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz	MMP 1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG.
	Nötrofil kollajenaz	MMP 8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP 13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP 18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP 2	Jelatin, kollajen IV, V, VII; X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP 9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin-1	MMP 3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin-2	MMP 10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin-3	MMP 11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT- MMP'ler)	MT1-MMP	MMP 14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP 15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP 16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP 17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP 24	PG
	MT6-MMP	MMP 25	Kollajen IV , fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP 7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP 12	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin
	RASI-1	MMP 19	Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin
	Enamelisin	MMP 20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP 21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP 23	Tanımlanmamıştır
	Matrilisin 2	MMP 26	Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP 27	Tanımlanmamıştır
	Epilisin	MMP 28	Tanımlanmamıştır

2.3.3.1. Etkinliğinin d zenlendirilmesi

Matriks metalloproteinazlar vasküler ekstraselüler matriks yıkımında primer olarak sorumludur. Matriks metalloproteinazların tümü pre-proenzim olarak eksprese edilir ve bunların çoğu inaktif latent form olan proenzim olarak salgılanır. MMP'lerin proteolitik aktiviteleri 3 basamakta düzenlenir. Bunlar transkripsiyonel, pro-enzimin aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonudur (Dollery C.M. ve ark.,1995).

2.3.3.2. Transkripsiyonel düzenleme

Matriks metalloproteinaz transkripsiyonunda etkili olan birçok sitokin ve büyüme faktörünün ateroskleroz ve restenozda önemli mediyatörler olarak görev yaptığı gösterilmiştir (Dollery C.M. ve ark.,1995; Nagase H.,2003).

2.3.3.3. Proenzimin aktivasyonu aşamasında düzenleme

Matriks metalloproteinazlar sentez edildikten sonra inaktif proenzim olarak salgılanırlar. Enzimin pro- bölgesindeki sisteinin sülfidril grubu ile aktif bölgedeki Zn^{++} arasındaki etkileşim latentliğin sürdürülmesinden sorumludur. Matriks metalloproteinazların temel fizyolojik aktivatörü plazmadır (Beaudeux J.L. ve ark.,2004; Dollery C.M. ve ark.,1995; Rosano L. ve ark.,2002)

2.3.3.4. MMP enzim aktivitesinin inhibisyonu ve TIMP (MMP spesifik doku inhibitörleri)

MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynarlar. Bundan başka α_2 -makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de aktif MMP inhibitörleri arasında yer alırlar (Dollery C.M. ve ark.,1995).

TIMP'ler (MMP spesifik doku inhibitörü) birçok doku ve vücut sıvılarında bulunur ve bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel görev alan proteinlerdir (Nagase H. ve ark.,1999). Matriks metalloproteinazlara geri dönüşsüz bağlanarak latent enzimin aktivasyonunu ve katalitik formun aktivitesini inhibe eder. Bu sayede TIMP'ler MMP ve TIMP dengesini belirli bir dengede tutar (Jacop M.P.,2003; Lambert E. ve ark.,2004). İnsanlarda bu zamana kadar dört çeşit TIMP tanımlanmıştır, bunlar TIMP-1,2,3,4'tür ve MMP'ler gibi birçok dokuda sentezlenirler (Nagase H. ve ark.,1999; Lambert E. ve ark.,2004).

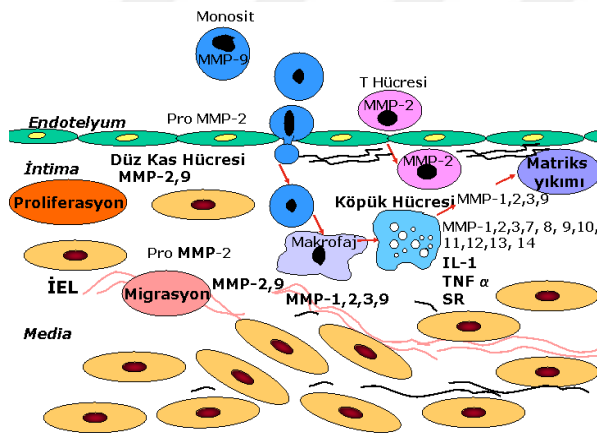
Bunlardan başka kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösteren statinlerin de lipid düşürücü etkilerinden farklı olarak matriks metalloproteinaz sentezinde ve aktivasyonunu azalttığı ve böylece ateroskleroz oluşumunu azalttığı görülmüştür (McFarlane S.I. ve ark.,2002; Suzuki H. ve ark.,2003).

Ateroskleroz ve kanser gibi MMP aktivitesinin arttığı patolojik durumlarda, endotelin reseptör antagonistlerinin endotelin ile uyarılan matriks metalloproteinaz sentezini ve aktivasyonunu da azalttığı görülmüştür (Rosano L. ve ark.,2002).

2.3.4. Ateroskleroz ve koroner arter ektazisi patogenezinde MMP'lerin rolü

Matriks metalloproteinazların aterosklerotik hastalıklarda önemli bir rol aldığı son zamanlarda görülmüştür. Matriks metalloproteinazların ateroskleroz sürecinin erken evrelerinde intima tabakasında hiperplaziye neden olarak ateroskleroz lezyonunda plak rüptürüne neden olduğu görülmüştür (Beaudeux J.L. ve ark.,2004). Ateroskleroz sürecinde hücreler arasında etkileşimler sonucu makrofajlardan, trombositlerden, fibroblastlardan IL-1, TNF- α , PDGF gibi birçok büyüme faktörü ve sitokinlerin birçok hücrede değişik miktarlarda salgılanması matriks metalloproteinazı üretimini uyarır (Cho A ve ark.,2000; Loftus I.M. ve ark.,2002; Rajavashisth ve ark.,1999). Birçok deneysel ateroskleroz lezyonlarında, aortun oklüziv veya anevrizmatik hasta gruplarından bakılan örneklerde özellikle MMP-1,2,3,7,8,9,10,11,12,13,14'ün sentezinde ve aktivitelerinde artış olduğu görülmüştür (Beaudeux J.L. ve ark.,2004; Galis Z.S. ve ark.,2002; Jones C.B. ve ark.,2003). Aktive olan matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matrikte proteinleri yıkar ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu hızlanır (Galis Z.S. ve ark.,2002; Godin D. ve ark.,2000; Zempo N. ve ark.,1996). Bu süreçte düz kas hücrelerinin proliferasyonunun ve migrasyonunun sonrasında arter duvarında ESM'in modifiye olması erken dönemde intima kalınlaşmasına en son evrelerde arterokleroz lezyon oluşumuna neden olur (Dollery C.M. ve ark.,1995; Loftus I.M. ve ark.,2002; Zaltsman A.B. ve ark.,1997). Ateroskleroz sürecindeki önce yağ çizgilenmelerinde sonra fibrotik ateroskleroz lezyonu dönüşmesine ekstraselüler matrikte yapım ve yıkımın döngüsü önemli yer almaktadır ve matriks metalloproteinazlar bu döngüde temel görev aldığı kabul edilir (Zaltsman A.B. ve ark.,1997). Ayrıca matriks metalloproteinazların intima

kalınlaşmasına olan katkıları başka çalışmalarda da araştırılmıştır (Carmeliet P. ve ark.,1997). Bu araştırmalarda intima kalınlaşmasında matriks metalloproteinaz aktivasyonu temel rol aldığı görülmüştür. Bununla birlikte matriks metalloproteinazların fibrötik dokunun yıkımı sonrası ateroskleroz plağının zayıflaması ve rüptüründe önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (Beaudeux J.L. ve ark.,2004; Kuzuya M. ve ark.,2003). Matriks metalloproteinazlar eksternal elastik laminada parçalanmaya neden olarak arteryal duvarda dış kısma doğru yeniden modellenmesini kolaylaştırır (Galis Z.S. ve ark.,2002; Jones C.B. ve ark.,2003). Arter duvarının dışa doğru modifiye olması başlangıçta lümenin genişliğinde daralmaya neden olmaması nedeni ile yararlı gibi görülse de sonuç olarak arteryal duvarda mekanik direncin azalmasına ve plak yırtılmasını artırmaktadır (Galis Z.S. ve ark.,2002). Ateroklerotik plaklarda yırtılmaya eğilimi olan bölgelerde makrofaja bağlı köpük hücresi biriktiğinin gösterilmesinin makrofaj kökenli matriks metalloproteinazların plağın yırtılması ve fragilitesinde temel görev aldığını düşündürmektedir (Kuzuya M. ve ark.,2003). Koroner arter ektazisinde MMP aracılı tüm bu süreçler şekil 2.6'da şematize edilmiştir.



Şekil 2.6. Ateroskleroz patojenezinde MMP aracılı matriks yıkımı sonrası hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri (Galis ve ark.,2002; Zaltsman ve ark.,1997; Zempo ve ark.,1996)

Aterokleroz lezyonlarında birçok matriks metalloproteinaz türünün salgılanmasında ve aktivasyonunda artışın gösterilmesi plağın destabilizasyonuna matriks metalloproteinazların önemli rol aldığı görüşlerini desteklemektedir (Galis ZS ve ark.,1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda 2016 yılı ile 01.08.2021 tarihleri arasında koroner anjiyografi işlemi uygulanan bireylerin verileri kullanıldı. Çalışmamızın retrospektif ayağı 2016 yılı ile 01.08.2020 tarihleri arasında anjiyografi yapılan bireyler içerirken, prospektif ayağı, çalışma başlangıç zamanı olan 01.08.2020 ile 01.08.2021 tarihleri arasında ilk kez koroner ektazi tanısı alan hastaları içermektedir. Retrospektif ayağında, uygun hasta tanımlaması için anjiyografi raporları “koroner ektazi” ve “koroner anevrizma” anahtar kelimeleri kullanılarak taratıldı. Anahtar kelimelere göre seçilen hastaların koroner anjiyografi görüntü kayıtları incelendi. Aynı anjiyografi havuzu kullanılmak sureti ile, tanımlanan her koroner ektazili hastanın karşısına, yaş, cinsiyet ve koroner arter hastalığı varlığı parametreleri göz önüne alınarak 1 adet kontrol bireyi, eğilim skoru eşleştirme yöntemi (Propensity Score Matching) kullanılarak, seçildi. Çalışmamız, prospektif ve retrospektif ayağı olan kesitsel vaka-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışmamızın etik uygunluğu, 21.07.2020'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik kurulunda alınan 162146622/050.01.04/156 sayılı kararla onaylandı.

3.1. Hasta Grubu Özellikleri

Belirlenen tarih aralığında koroner ektazi tanısı alan hastaların, demografik ve klinik verileri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bilinen ve tanımlanmış; Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Loeys-dietz sendromu gibi bağ dokusu hastalığının varlığı, konjenital bikuspit aort sendromu ve Turner sendromunun varlığı, inflamatuvar (Takayasu arteriti, romatoid artrit, ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriyatik artrit, Wegener granülomatozu, Riter sendromu) veya enfeksiyöz (dev hücreli arterit, sifilitik arterit, mikotik anevrizma) aortit ile seyreden hastalık varlığı temel dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Bunların yanı sıra, GFR<30 ml/dk' nın eşlik ettiği kronik böbrek yetersizliği hastaları, malignite tanılı ve/veya malignite tedavisi almış ya da almakta olan hastalar ile orta ve üzeri aort yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygun dışlanma prosedürü sonrası, 41 koroner ektazi hastası çalışmaya dahil edildi. Koroner ektazinin varlığı, koroner arter çapında, normal segment çapına göre 1.5 kat ve üzeri genişleme olarak tanımlandı. Koroner arter çapında, normal referans segment

apına göre 2 kat ve üzeri genişlemeler koroner anevrizma olarak adlandırıldı ve koroner ektazi tanımlaması içerisinde değerlendirildi. Koroner arter hastalığının varlığı, major epikardiyel koroner koroner arterlerde %50 ve üzeri lüminal darlığın varlığı olarak tanımlandı. Koroner arterlerin çap ve darlık ölçümleri, dijital anjiyografi cihazının Kantitatif Koroner Analiz (QCA-Quantitative Coronary Analysis) yazılımını kullanarak yapıldı. Belirlenen 41 ektazi vakası ile 1:1 oranında çift oluşturmak üzere; yaşa, cinsiyete ve koroner arter hastalığının varlığına göre eşleştirilmiş kontrol grubu bireyleri, kayıtlı vaka havuzumuzdan seçildi.

Vaka ve kontrol grubundaki bireyler, koroner ektazi ve/ yeya koroner arter hastalığı olma durumlarına göre dört gruba ayrıldı. Koroner etkazi tanısı alan 41 hastanın 23 tanesinde eşlik eden koroner arter hastalığı bulunmaktaydı (E1K1 grubu), kalan 17 hastada ise koroner ektaziye koroner arter hastalığı eşlik etmemekteydi (E1K0 grubu, saf ektazi grubu). Benzer şekilde koroner ektazisi olmayan 41 kontrol bireyinin 23' nde koroner arter hastalığı varlığına karşın (E0K1 grubu), kalan 17 bireyde koroner arter hastalığı yoktu (E0K0 grubu, saf kontrol grubu).

3.2. Yöntem

Vaka ve kontrol gruplarındaki katılımcılar, yazılı ve sözlü olarak çalışma protokolü konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Bilgilendirilmiş onam formları imzalatılarak kayıt altına alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, KAH, HT, DM varlığı ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. n kol antekubital bölgedeki venlerden kan örnekleri toplandı. Bu kan örneklerinden, WBC, PLT, hemoglobin, glukoz, üre, kreatinin, LDL, HDL, TGS, kolesterol, ALT, AST, Ca, Mg, protein, albümin, içeren hematolojik ve biyokimyasal ölçümler yapıldı. MMP-12 ve TIMP-4 seviyeleri ölçümü için antikoagülan içermeyen tüplere alınan numuneler, pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra 20 dakika boyunca 3000 RPM' de santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Numuneler porsiyonlanıp çalışma gününe kadar -80°C' de muhafaza edildi. Çalışma günü oda ısısına getirilen numuneler homojenize edilerek çalışıldı. Serum MMP 12 VE TIMP 4 seviyeleri, BT Laboratory (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) marka ticari ELISA kiti ile sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar Human MMP-12 için ng/mL, Human TIMP-4 için ng/mL, olarak verildi. MMP-12 kiti için ölçüm aralığı; 0,2-60 ng/mL, duyarlılık; 0,09 ng/mL, TIMP-4 için ölçüm aralığı; 0,2-60 ng/mL, duyarlılık; 0,095 ng/mL idi. Üretici firma tarafından

yapılmış presizyon çalışmasında kitlerin çalışma içi %CV'si <%8, çalışmalar arası %CV'si <%10 olarak belirtildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 20 paket programı kullanıldı. Niteliksel veriler sayı (% değeri), niceliksel veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma veya quartil değerleri ile belirtildi. Sürekli değişikliklerin normal dağılıma uygunluğu Kolomorov-Smirnov testi ile belirlendi. Birincil karşılaştırmada vaka grubu (E1K0+E1K1) ile kontrol grubu (E0K0+E0K1) bireyleri, tanımlanan parametreler yönünden karşılaştırıldı. Benzer parametreler yönünden ikinci karşılaştırma saf ektazi (E1K0) ve saf kontrol (E0K0) alt gruplarında yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Paired-Samples T test ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanıldı. MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Vaka grubundaki 41 koroner arter ektazisi hastasının 8' i kadın (%19,5), 33' ü erkek (%80,5), yaş ortalaması ise $62,6 \pm 10,3$ yıl olarak saptandı. Bu ektazi hastalarının 24'ünde KAH (%58,5), 32'sinde hipertansiyon (%78,1), 11'inde diyabet (%26,8), 19'unda sigara kullanımı (%46,3), 37'sinde ACE/ARB kullanımı (%90,2), 32'sinde statin (%78,1), 32'sinde B-bloker (%78,1), 40'ında antiplatelet (%97,6) kullanımı olduğu görüldü. Koroner arter ektazisi olmayan kontrol grubu 41 katılımcının da 8'i kadın (%19,5), 33'ü erkek (%80,5), yaş ortalamaları ise $62,6 \pm 10,0$ olarak saptandı. Bu gruptaki bireylerin 24'ünde KAH (%58,5), 25'inde hipertansiyon (%61,0), 17'sinde diyabet (%41,5), 11'inde sigara kullanımı (%26,8), 28'i ACE/ARB kullanımı (%68,3), 26'sında statin (%63,4), 26'sında B-bloker (%63,4), 29'unda antiplatelet (%70,7) kullanımı olduğu görüldü. Vaka grubunda, kontrol grubuna göre antiplatelet kullanımı (40 (97,6) vs 29 (70,7); $p=0,002$) ve ACE/ARB kullanımı (37(90,7) vs 28 (68,3); $p=0,027$) anlamlı olarak daha fazla idi. Diğer parametreler yönünden vaka ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı. Belirtilen parametrelere ilişkin karşılaştırma Tablo 5.1'te özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Koroner arter ektazisi olan ve koroner arter ektazisi olmayan katılımcıların genel özellikleri

	KAE olanlar Toplam (n=41)	KAE olmayanlar Toplam (n=41)	P değeri
Yaş (yıl)	$62,6 \pm 10,4$	$62,7 \pm 10,0$	0.56
Erkek Cinsiyet (n, %)	33 (80.5)	33 (80.5)	1
Kadın Cinsiyet (n, %)	8 (19.5)	8 (19.5)	1
Diabetes mellitus (n, %)	11 (26.8)	17 (41.4)	0.25
Hipertansiyon (n, %)	32 (78.1)	25 (61.0)	0.15
Koroner arter hastalığı (n, %)	24 (58.5)	24 (58.5)	1
Sigara kullanımı (n, %)	19 (46.3)	11 (26.8)	0.11
Kullandığı ilaçlar			
Antiplatelet	40 (97.6)	29 (70.7)	0.002
ACE/ARB	37 (90.7)	28 (68.3)	0.03
Statin	32 (78.1)	26 (63.4)	0.23
B-Bloker	32 (78.1)	26 (63.4)	0.23

Koroner arter ektazi olan vaka grubu hastaları ile koroner arterde ektazi olmayan kontrol grubundaki katılımcıların bazı hematolojik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırması Tablo 5.2 de gösterilmiştir. Koroner ektazi grubunda kontrol grubuna göre MMP-12 ($9,9 \pm 2,9$ vs $8,3 \pm 3,9$ ng/mL; $p=0,042$), TIMP-4 ($5,8 [4,7-7,5]$ vs $3,9 [2,7-5,8]$ ng/mL; $p=0,002$), üre ($36,7 \pm 12,5$ vs $32,2 \pm 9,7$ mg/dl; $p=0,049$), AST ($24,2 \pm 8,4$ vs $21,2 \pm 9,2$; $p=0,09$) değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, HDL ($44,0 \pm 9,7$ vs $48,8 \pm 10,9$ mg/dl; $p=0,04$), PLT ($215,0 \pm 49,0$ vs $245,7 \pm 57,5$ K/ul; $p=0,01$), albümin ($4,2 \pm 0,2$ vs $4,3 \pm 0,2$ g/L; $p=0,04$), Ca ($9,5 \pm 0,5$ vs $9,7 \pm 0,5$ mg/dl; $p=0,04$) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı.

Tablo 4.2. Koroner arter ektazisi olan ve koroner arter ektazisi olmayan katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Koroner ektazi olanlar Toplam (n=41)	Koroner ektazi olmayanlar Toplam (n=41)	P değeri
MMP-12 (ng/mL)	$9,9 \pm 2,9$	$8,3 \pm 3,9$	0,04
TIMP-4 (ng/mL)	$5,8 [4,7-7,5]$	$3,9 [2,7-5,8]$	0,002
Üre (mg/dL)	$36,7 \pm 12,5$	$32,2 \pm 9,7$	0,049
Kreatinin (mg/dL)	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	0,33
LDL (mg/dL)	$131,6 \pm 44,4$	$141,0 \pm 52,1$	0,35
HDL (mg/dL)	$44,0 \pm 9,7$	$48,8 \pm 10,9$	0,04
TGS (mg/dL)	$164,0 \pm 73,6$	$177,6 \pm 78,8$	0,41
Kolesterol (mg/dL)	$197,8 \pm 62,3$	$191,3 \pm 62,4$	0,62
WBC (K/uL)	$7,08 \pm 1,5$	$7,3 \pm 2,0$	0,45
Hgb (g/dL)	$14,0 \pm 1,4$	$13,9 \pm 1,2$	0,72
PLT (K/uL)	$215,0 \pm 49,0$	$245,7 \pm 57,5$	0,01
Albümin (g/L)	$4,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	0,04
Protein (g/L)	$7,1 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,4$	0,77
Ca (mg/dL)	$9,5 \pm 0,5$	$9,7 \pm 0,5$	0,04
AST (U/L)	$24,2 \pm 8,4$	$21,2 \pm 9,2$	0,09
ALT (U/L)	$20 [16-35]$	$21 [15-29]$	0,65
Glukoz (mg/dL)	$114 [102-125]$	$117 [104-147]$	0,26
Mg (mg/dL)	$2,0 [1,9-2,1]$	$2,0 [1,9-2,1]$	0,10

İkincil karşılaştırmada; saf koroner ektazi (E1K0) olan alt grup, ile saf kontrol (E0K0) alt grupları üzerinde analizler tekrarlandı. Onyediy saf koroner arter ektazisi hastasının 5'i kadın (%29,4), 12'si erkek (%70,6), yaş ortalaması $62,5 \pm 11,5$ yıl olarak saptandı. Bu hasta grubunun 14'ünde hipertansiyon (%82,4), 4'ünde diyabet (%23,5), 5'inde sigara kullanımı (%29,4), 16'sında ACE/ARB kullanımı (%94,1), 11'inde statin (%64,7), 11'inde B-bloker (%64,70), 16'sında antiplatelet (%94,11) ilaç kullanımı olduğu görüldü. Saf kontrol alt grubundaki 17 katılımcının 5'i kadın (%29,4), 12'si erkek (%70,6), yaş ortalaması $62,7 \pm 11,2$ olarak saptandı. Bu alt gruptaki bireylerin 7'sinde hipertansiyon (%41,2), 7'sinde diyabet (%41,2), 6'sında sigara kullanımı (%35,3), 7'sinde ACE/ARB kullanımı (%41,2), 3'ünde statin (%17,7), 3'ünde B-bloker (%17,7), 3'ünde antiplatelet (%17,7) ilaç kullanımı olduğu görüldü. Saf koroner arter ektazisi olan grupta, saf kontrol grubuna göre hipertansiyon daha sık gözlenirken, ACE/ARB, B-bloker, statin ve antiplatelet kullanımı istatistiksel olarak daha fazla idi. Belirtilen parametrelere ilişkin karşılaştırma Tablo 5.3'da özetlenmiştir.

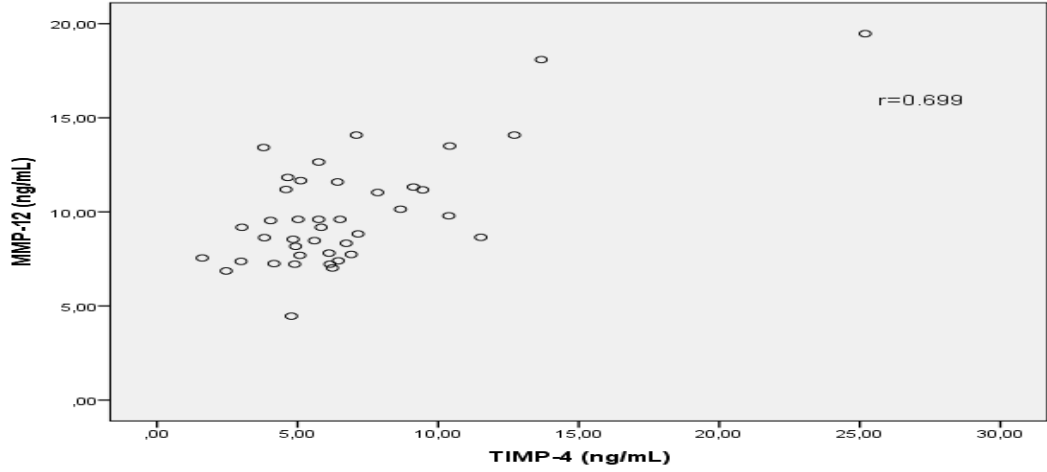
Tablo 4.3. Saf koroner ektazi olan hastalar ile saf kontrol alt grubundaki katılımcıların genel özellikleri

	Saf koroner ektazi olanlar Toplam (n=17)	Saf kontrol bireyleri Toplam (n=17)	P değeri
Yaş (yıl)	$62,5 \pm 11,5$	$62,7 \pm 11,2$	0.43
Erkek Cinsiyet (n, %)	12 (%70,6)	12 (%70,6)	1
Kadın Cinsiyet (n, %)	5 (%29,4)	5 (%29,4)	1
Diabetes mellitus (n, %)	4 (%23,5)	7 (%41,2)	0.45
Hipertansiyon (n, %)	14 (%82,4)	7 (%41,2)	0.03
Sigara kullanımı (n, %)	5 (%29,4)	6 (%35,3)	1
Kullandığı ilaçlar			
Antiplatelet	16 (%94,1)	3 (%17,7)	0.000
ACE/ARB	16 (%94,1)	7 (%41,2)	0.002
Statin	11 (%64,7)	3 (%17,7)	0.01
B-Bloker	11 (%64,7)	3 (%17,7)	0.01

Saf koroner arter ektazi olan vaka grubu hastaları ile saf kontrol alt grubundaki katılımcıların bazı hematolojik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırması Tablo 5.4 de gösterilmiştir. Saf koroner ektazi alt grubunda, saf kontrol alt grubuna göre MMP-12 ($9,5 \pm 3,1$ vs $6,6 \pm 2,6$; $p=0,009$), TIMP-4 ($7,2 \pm 5,2$ vs $3,9 \pm 1,8$; $p=0,013$) değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, LDL ($130,4 \pm 49,8$ vs $162,9 \pm 44,0$; $p=0,048$), PLT ($205,5 \pm 51,1$ vs $241,3 \pm 48,8$; $p=0,032$) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Üre, kreatinin, glukoz, HDL, TGS, kolesterol, WBC, hemoglobin, albümin, protein, Ca, Mg, ALT ve AST değerleri yönünden gruplar arası fark saptanmadı.

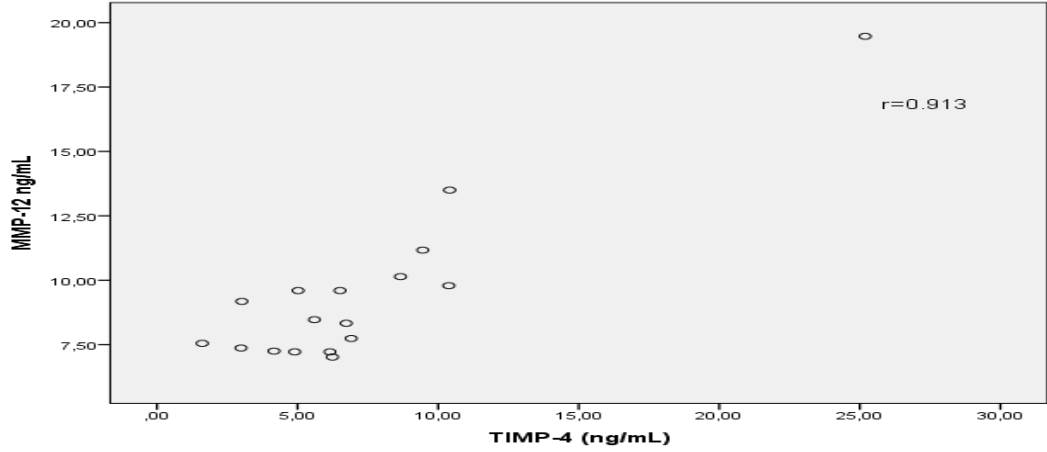
Tablo 4.4. Saf koroner arter ektazisi olan hastalar ve saf kontrol grubu katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Saf koroner ektazi olanlar Toplam (n=17)	Saf kontrol bireyleri Toplam (n=17)	P değeri
MMP-12 (ng/mL)	$9,5 \pm 3,1$	$6,6 \pm 2,6$	0,009
TIMP-4 (ng/mL)	$7,2 \pm 5,2$	$3,9 \pm 1,8$	0,01
Glukoz (mg/dL)	$117,7 \pm 29,9$	$135,4 \pm 59,1$	0.28
Üre (mg/dL)	$38,0 \pm 16,3$	$32,4 \pm 10,6$	0.19
Kreatinin (mg/dL)	$0,9 \pm 0,2$	$0,80 \pm 0,2$	0.26
LDL (mg/dL)	$130,4 \pm 49,8$	$162,9 \pm 44,0$	0.048
HDL (mg/dL)	$45,4 \pm 10,7$	$52,7 \pm 10,8$	0.07
TGS (mg/dL)	$169,4 \pm 89,3$	$199,0 \pm 102,7$	0.40
Kolesterol (mg/dL)	$196,5 \pm 68,4$	$281,2 \pm 55,2$	0.31
WBC (K/uL)	$6,7 \pm 1,9$	$6,8 \pm 2$	0.92
Hgb (g/dL)	$14,2 \pm 1,6$	$14,3 \pm 1,0$	0.81
PLT (K/uL)	$205,5 \pm 51,1$	$241,3 \pm 48,8$	0.03
Albümin (g/L)	$4,3 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,2$	0.26
Protein (g/L)	$7,3 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,5$	0.70
Ca (mg/dL)	$9,5 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,5$	0.09
Mg (mg/dL)	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	0.18
ALT (U/L)	$27,8 \pm 17,0$	$24,6 \pm 21,4$	0.49
AST (U/L)	$24,7 \pm 6,0$	$21,1 \pm 13,0$	0.17



Şekil 4.1. Tüm koroner ektazi hastalarında MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki korelasyon grafisi

MMP-12 ve TIMP-4 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm KAE hastalarında (E1K1+E1K0) (n=41) MMP-12 ile TIMP-4 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,699$; $p<0,001$) saptandı (Şekil 5.1).



Şekil 4.2. Saf koroner ektazi hastalarında MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki korelasyon grafisi

Saf KAE hastalarında (n=17) yapılan analizde MMP-12 ile TIMP-4 arasındaki korelasyon katsayısının daha da arttığı ($r=0,913$; $p<0,001$) gözlemlendi (Şekil 5.2).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Bu zamana kadar koroner arter ektazi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar içerisinde ilk prospektif incelemesinde 2500 koroner kateterizasyonda 30’unda koroner arter ektazisi saptanmıştır (Markis ve ark.,1976). Hartnell ve ark. 5000 hastadaki retrospektif araştırmasında %1,4 koroner ektazi saptanmıştır (Hartnell G.G. ve ark.,1985). KAE ile ilgili en geniş araştırmalardan biri olan “Coronary Artery Surgery Study (CASS)” çalışmada, 20087 hastada insidans %4,9 olarak görülmüştür (Swaye P.S. ve ark.,1983). Ülkemizde yapılan bir araştırmada tanısal amaçlı 3815 hastada izole KAE %1,08 olarak görülmüştür (Akyürek Ö. ve ark.,2001). Hartnell ve ark. KAE’li hastaların sadece %17’sinde kritik KAH eşlik etmediğı görülmüştür (Hartnell G.G. ve ark.,1985). CASS çalışmasında bu oran %9,2’dir (Swaye P.S. ve ark.,1983). Bizim çalışmamızda ise 41 KAE’li hastanın 24’ünde KAH (%58,54) tespit edilmiştir ve göreceli olarak kritik koroner arter hastalığı oranı daha yüksek olsada çalışmadaki hasta sayısı kısıtlılığı nedeni ile diğerk araştırmalara göre kritik KAH oranı diğerk çalışmalara göre düşük çıkmıştır.

KAE etyolojisinde %50 ateroskleroz, %20-30 konjenital, %10-20’sinde inflamatuvar ve bağ doku hastalığının yer aldığı bildirilmektedir (Befeler B. ve ark.,1977; Falsetti H.L. ve ark.,1976). Çalışmamızda konjenital ve inflamatuvar hastalıklar dışlandığı için bu etyoloji açısından değerlendirme yapılmamıştır. KAE’sinde erkek cinsiyet daha çok izlenmektedir (Pinar Bermudez E. ve ark.,2003; Sharma S.N. ve ark.,1990). KAH risk faktörlerinden HT, HL ve sigara içiciliğı ektazinin eşlik ettiğı KAH’larda sık rastlanan risk faktörleridir (Gulec S. ve ark.,2003; Pinar Bermudez E. ve ark.,2003). Koroner ektazilerde medianın müköloelastik elementlerinde değışen atrofi ve destrüksiyon saptanmıştır. Otopsi serilerinde etyolojinin ağırlıklı olarak ateroskleroz olduğı belirlenmiştir (Altınbas A. ve ark.,2004; Markis J.E. ve ark.,1976). Bunun yanı sıra diyabetik hastalarda ateroskleroz hızlı ve yaygın olmasına rağmen koroner ektazi ile negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Diyabet primer olarak intimayı etkiler, media tabakasını etkilemez ve bu nedenle negatif remodeling’e neden olur. Diyabette endotele bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır, bundan nitrik oksit sentezi ve inhibisyonundaki bozulma sorumlu tutulmaktadır (Androulakis ve ark.,2004).

Yaptığımız bu çalışmadaki 41 koroner arter ektazisi hastasının çoğunlukla erkek cinsiyette olduğu ve bu oranlar 8 kadın (%19,52), 33 erkek (%80,48) şeklinde görülmüştür. Ayrıca bu 41 hastanın 32'sinde hipertansiyon (%78,05), 11'inde diyabet (%26,83), 19'unda sigara kullanımı (%46,34) görülmekte, HT ve sigara içiciliğinin KAE'de sık rastlanan risk faktörü olduğunun ve diğer çalışmalarla benzer bulgular olduğu izlenmektedir. Ayrıca diyabet oranının da düşük olması KAE ile diyabet arasındaki negatif korelasyonu destekleyen bir bulgu olarak dikkat çekmiştir. Çalışmamızın ikinci değerlendirilmesi kritik KAH olmayan 17 koroner arter ektazi hastasının 5'i kadın (%29,41), 12'si erkek (%70,59) cinsiyetten oluşmuş olup diğer çalışmalarda da olduğu gibi erkek cinsiyet hakimiyeti izlenmiştir. Ayrıca bu 17 hastanın %82,35'inde hipertansiyon görülmüş yapılan diğer araştırmalarda olduğu gibi KAE ile HT arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Matriks metalloproteinazların aterosklerotik hastalıklarda önemli bir rol aldığı son zamanlarda görülmüştür. Matriks metalloproteinazların ateroskleroz sürecinin erken evrelerinde intima tabakasında hiperplaziye neden olarak ateroskleroz lezyonunda plak rüptürüne neden olduğu görülmüştür (Beaudeux J.L. ve ark.,2004). Ateroskleroz sürecinde hücreler arasında etkileşimler sonucu makrofajlardan, trombositlerden, fibroblastlardan IL-1, TNF- α , PDGF gibi birçok büyüme faktörü ve sitokinin birçok hücrede değişik miktarlarda salgılanması matriks metalloproteinazı üretimini uyarır (Cho A. ve ark.,2000; Loftus I.M. ve ark.,2002; Rajavashisth ve ark.,1999). Birçok deneysel ateroskleroz lezyonlarında, aortun oklüziv veya anevrizmatik hasta gruplarından bakılan örneklerde özellikle MMP-1,2,3,7,8,9,10,11,12,13,14'ün sentezinde ve aktivitelerinde artış olduğu görülmüştür (Beaudeux J.L. ve ark.,2004; Galis Z.S. ve ark.,2002; Jones C.B. ve ark.,2003). Aktive olan matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matrikte proteinleri yıkar ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu hızlanır (Galis Z.S. ve ark.,2002; Godin D. ve ark.,2000; Zempo N. ve ark.,1996). Bu süreçte düz kas hücrelerinin proliferasyonunun ve migrasyonunun sonrasında arter duvarında ESM'in modifiye olması erken dönemde intima kalınlaşmasına en son evrelerde arterokleroz lezyon oluşumuna neden olur (Dollery C.M. ve ark.,1995; Loftus I.M. ve ark.,2002; Zaltsman A.B. ve ark.,1997). Aterokleroz sürecindeki önce yağ çizgilenmelerinde sonra fibrotik ateroskleroz lezyonu dönüşmesine ekstraselüler matrikte yapım ve yıkımın döngüsü önemli yer

almaktadır ve matriks metalloproteinazlar bu döngüde temel görev aldığı kabul edilir. (Zaltsman A.B. ve ark.,1997). Ayrıca matriks metalloproteinazların intima kalınlaşmasına olan katkıları başka çalışmalarda da araştırılmıştır (Carmeliet P. ve ark.,1997). Bu araştırmalarda intima kalınlaşmasında matriks metalloproteinaz aktivasyonu temel rol aldığı görülmüştür. Bununla birlikte matriks metalloproteinazların fibrötik dokunun yıkımı sonrası ateroskleroz plağının zayıflaması ve rüptüründe önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (Beaudeux J.L. ve ark.,2004; Kuzuya M. ve ark.,2003). Matriks metalloproteinazlar eksternal elastik laminada parçalanmaya neden olarak arteriyel duvarda dış kısma doğru yeniden modellenmesini kolaylaştırır (Galis Z.S. ve ark.,2002; Jones C.B. ve ark.,2003). Arter duvarının dışa doğru modifiye olması başlangıçta lümenin genişliğinde daralmaya neden olmaması nedeni ile yararlı gibi görülsede sonuç olarak arteriyel duvarda mekanik direncin azalmasına ve plak yırtılmasını artırmaktadır (Galis Z.S. ve ark.,2002). Ateroklerotik plaklarda yırtılmaya eğilimi olan bölgelerde makrofaja bağlı köpük hücresi biriktiğinin gösterilmesinin makrofaj kökenli matriks metalloproteinazların plağın yırtılması ve fragilitesinde temel görev aldığını düşündürmektedir (Kuzuya M. ve ark.,2003).

Aterokleroz lezyonlarında birçok matriks metalloproteinaz türünün salgılanmasında ve aktivasyonunda artışın gösterilmesi plağın destabilizasyonuna matriks metalloproteinazların önemli rol aldığı görüşlerini desteklemektedir (Galis Z.S. ve ark.,1994). Bununla birlikte aort anevrizmalarında matriks metalloproteinaz-3'ün önemli miktarda arttığı gösterilmiştir (Carrell T.W. ve ark.,2002). Matriks metalloproteinaz-1 ve 13'ün ateroklerotik lezyonlarda fibrotik lezyonlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Sukhova G.K. ve ark.,1999). Endarterektomi örneklerinde matriks metalloproteinaz-7 ve 12'nin fibrotik lezyon içindeki makrofajlarda arttığının gösterilmesi ve kollajeni yıkarak plak destabilizasyonuna neden olduğu görülmüştür (Herman M.P. ve ark.,2001). Yaptığımız çalışmada koroner arter ektazi olan 41 hasta ile KAE olmayan 41 kontrol bireyi arasında MMP-12 değeri değerlendirildi ve istatistiksel olarak MMP-12 değeri KAE olan hasta grubunda yüksek bulunmuştur ($9,9 \pm 2,9$ vs $8,3 \pm 3,9$; $p=0,042$). Ayrıca çalışmamızda kritik KAH olmayan saf 17 KAE hastasının MMP-12 değerleri saf kontrol bireylerinde göre ($9,45 \pm 3,1$ vs $6,59 \pm 2,6$; $p=0,009$) anlamlı olarak fazla görülmüştür. Bu sonuçlar ateroskleroz ve KAE ile

yapılan araştırmalarda gösterilen MMP ilişkisini desteklemektedir ve çalışmamız KAE’de MMP-12’nin potansiyel rolünü desteklemektedir.

TIMP’ler birçok dokuda bulunmakta ve MMP aktivasyonunu düzenlemektedir. MMP ve TIMP arasında hep bir denge söz konusudur (Jacop,2003; Lambert E. ve ark.,2004). Eğer dokuda artan MMP’ye yeterli düzeyde TIMP artışı olmaz ise denge bozulur ve MMP’nin etkileri görülmeye başlar. Yaptığımız çalışmada hem birincil karşılaştırmada tüm KAE’li (n=41) grubunda hem de kritik KAH olmayan saf KAE (n=17) grubunda TIMP-4 değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca KAE hastalarında TIMP-4 ile MMP-12 arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu bulgular KAE hastalarında artmış MMP-12 seviyelerini dengelemek için, ikincil olarak TIMP-4’  n ekspresyonunun arttığını düşündürmektedir.

Kesitsel vaka-kontrol dizayna sahip çalışmamızın temel bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı vaka sayısının sınırlılı ıdır. Bir diğer unsur, kontrol grubunun seçimi ile ilgilidir. Her vakanın karşısına 1 adet kontrol bireyi; yaş, cinsiyet ve KAH varlığı parametrelerine göre seçilmiş olsa da, gruplar arasında tam dengelenme sa lanmamış olabilir. Son olarak çalışmamız, her ne kadar KAE ile MMP-12 ve TIMP-4 arasında potansiyel bir ilişkiyi destekliyor olsa da, nedensellik ba ı ortaya koyabilecek kapsama sahip değildir.

6. KAYNAKLAR

Abou Sherif S, Ozden Tok O, Taskoylu O, Goktekin O, Kilic ID. Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Card. Med.* 2017;4:24.

Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T, Dinçer I, Kervancıoğlu C, Oral D. İzole koroner arter ektazisinde azalmış koroner arter rezervi. *MN Cardiol.* 2001;8:16-7.

Altınbas A, Nazlı C, Kinay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydin, M, Gunay G. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004;20:3-17.

Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN, Stougiannos PN, Katsaros AA, Syrogiannidis DN, Kallikazaros IE. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93(9), 1165–1167.

Antoniadis AP, Yiannis S, George D. Chatzizisis, and G.D. Giannoglou, Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J cardiology.* 2008;130(3): p. 335-343.

Aqel RA, Gilbert J, Ami I. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography.* 2004. 21(2): p. 175-182.

Beaudeau JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:121-31.

Befeler B, Embi A, Mullin FL, Aranda MJ, El-Sherif N, Lazzara R. Clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med.* 1977;62:597-607

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, İsasi CR, Jiménez MC, Ürdün LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian K, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DP, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J.* 1975;90:153-8

Björk L. Ectasia of the coronary arteries. *Radiology.* 1966; 87: 33-34.

Boles U, Eriksson P, Zhao Y, Henein MY. Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma. *Coron Artery Dis.* 2010;21(5), 318–320.

Boztosun B, Güne Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. TKD. 2005; 33:356-359.

Bussolino F, Camussi G, Baglioni C. Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. J Biol Chem. 1988;263:11856-61.

Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaître V, Tipping P, Collen D. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. Nat. Gen. 1997;17(4), 439–444.

Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. Circ. 2002; 105:477-82.

Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. J Surg Res. 2000;88(1):26-33.

Cho A, Graves J, Reidy MA. Mitogen-activated protein kinases mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:2527-32.

Crawley PD, Mahlow WJ, Huntsinger DR, Afiniwala S, Wortham DC. Giant Coronary Artery Aneurysms: Review and Update. Ins J Texas Heart. 2014;41(6), 603–608.

Dahhan A, Coronary artery ectasia in atherosclerotic coronary artery disease, inflammatory disorders, and sickle cell disease. Cardiovascular therapeutics. 2015;33(2): p. 79-88

Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. Am J Cardiol. 1963;11:228-37.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003;10(4): S1-S10.

Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, Cokkinos DV. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. Heart. 1997;78(2), 136–141.

Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. Cur Cardiol Rev. 2016;12(4), 318–323.

Dogan Abdullah, Tuzun Nurullah, Turker Yasin, Akcay Selahattin, Kaya Selcuk, Ozaydin Mehmet. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2008;19(8), 559–563.

Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res.* 1995;77:863-8.

Eitan A, Roguin A. Coronary artery ectasia: new insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2016;27(5), 420–428.

England J. Herbicides and coronary ectasia. *Med J Australia.* 1981;2(5): p. 260.

Falsetti HL, Carrol RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest.* 1976;69:630-6

Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90:251-62.

Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix de- grading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94: 2493-503.

Garcia-Touchard A. Henry TD, Sangiorgi G. Extracellular Proteases in Atherosclerosis and Restenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25(6), 1119–1127.

Ge J, Erbel R, Zamorano J, Koch L, Kearney P, Gorge G, Meyer J. Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease. *Coron Artery Dis.* 1993;4(11), 981–986.

Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Suematzu T, Takeda R. Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscl.* 1987;66(1-2), 29–36.

Godin D, Ivan E, Johnson C, Magid R, Galis ZS. Remodeling of carotid artery is associated with increased expres- sion of matrix metalloproteinases in mouse blood flow cessation model. *Circ.* 2000;102:2861-6.

Grande J, Davis HR, Bates S, Mathews MB, Glagov S. Effect of an elastin growth substrate on cholesteryl ester synthesis and foam cell formation by cultured aortic smooth muscle cells. *Atheroscl.* 1987;68:87-93.

Gregory Dendramis, Claudia Paleologo, Davide Piraino, and Pasquale Assennato. Relationship between coronary artery ectasia, cocaine abuse and acute coronary syndromes. *World J Cardiol.* 2016; 8(5): p. 351

Gulec S, Aras O, Atmaca Y. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasiai. *Heart.* 2003;89:213-4.

Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol.* 2003;91:996-9.

Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Dec;118(12):741-6.

Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.* 2017;18(3):109-114.

Harada H, Yamamoto N, Ueda M, Abe T. A clinical investigation of Bentall's operation for annuloaortic ectasia in the elderly. *Kyobu Geka.* 1997;50(8):632-6.

Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J.* 1985;54(4):392-395.

Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Enger S, Holme I. High-density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study. *Br Med J.* 1978;2(6134):403.

Herman MP, Sukhova GK, Libby P. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: A novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circ.* 2001;104:1899-904.

Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: Current developments and future perspectives. *Oncologist.* 2001;6:415-27.

Huikuri HV, Mallon SM, Myerburg RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in patient with coronary artery ectasia-A case report. *Angiology.* 1991;42:148-51.

Investigators CP. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circ.* 1983;68(5): p. 939-950.

Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J.* 1977;39:829-33.

Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol.* 2001;49:326-32.

Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003;57: 195-202.

Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia, *Med Hypotheses.* 2007; 69: 678-683.

Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res.* 2003;59:812-23.

Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol.* 1999;12:1174-80

Katoh T. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Vascular.* 1999;7(4): p. 470-472.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.

Kristian Thygesen, Joseph S, Alpert Allan S, Jaffe Bernard R. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019; 40: 237–269.

Krolick MA, WJ Bugni, JW Walsh. Coronary artery aneurysm formation following directional coronary atherectomy. *Cath and cardiovasc diag.* 1992;27(2):p.117-121.

Kruger D, Stierle U, Hermann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (dilated coronnopathy). *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1461-70.

Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“dilated coronaropathy”). *J ACC.* 1999;34(5), 1461–1470.

Kuzuya M, Iguchi A. Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10:275-82.

Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;49: 187-98.

Le Lous M, Boudin D, Salmon S, Polonovski J. The affinity of type 1 collagen for lipid in vitro. *Biochem Biophys Acta.* 1982;708:26-32.

Libby P, Bonow O, Mann Zipes DP. Braunwald’s Heart Disease.2008;988
Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circ.* 2000;102: 1874-6.

Libby P, Shi GP: Mast cells as madiators and modulators of aterogenesis. *Circ.* 115:2471, 2007

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D’Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and off spring. *Jama.* 2004;291(18):2204-11.

Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular Cell Biology. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company. 1999; p.968-93.

Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. Vasc Med. 2002;7: 117-33.

Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1986; 315: 1046–1051.

Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, Weissman NJ. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. Am J Cardiol. 88(4), 365–370.

Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. Eur heart J. 2006;27(9): p. 1026-1031.

Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. Am J Cardiol. 1976;37(2):217–222.

Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: Structures, evolution, and diversification. FASEB J. 1998;12:1075-95.

Matayoshi AH, Dhond MR, Laslett LJ. Multiple coronary aneurysms in a case of systemic lupus erythematosus. Chest. 1999;116(4):1116-8.

Matta AG, Yaacoub N, Nader V, Moussallem N, Carrie D, Roncalli J. Coronary artery aneurysm: A review. World J Cardiol. 2021; 13(9): 446-455.

Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. Am J cardiol. 1972;30:906-9.

McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1451-8.

Montecucco F, Steffens S, Mach F. The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability? Clin and Develop Immunol. 2007;1-8.

Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. Biochim Biophys Acta. 2004;1705: 69-89.

Murphy G, Willenbrock F, Crabbe T. Regulation of matrix metalloproteinase activity. Ann NY Acad Sci. 1994;732:31-41.

Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem. 1999; 274:21491-4.

Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem.* 1997;378:151-60.

Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Gandhi RH, Nagase H, Tilson MD. Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arteriosc, Throm, and Vasc Biol.* 1994;14(8), 1315–1320.

Nicholas L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: a review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(5): 823-8.

Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Özcan R. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. *TKD Arş.* 1991; 19: 26-33.

Papadakis MC, Evangelos Leontiadis, Athanassios Manginas, Vassilios Voudris, Gregory Pavlides, George Karatasakis, Stefanos G, Alkiviadis S, Dennis VC. Frequency of coronary artery ectasia in patients undergoing surgery for ascending aortic aneurysms. 2004;94(11), 1433–1435.

Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol.* 1989;Sep;12(9):541-2.

Pinar bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez, Luengas I. Coronary ectasia. Prevalence and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:473-9.

Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Card Imaging.* 2004;20, 3–17.

Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927.

Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephrothol.* 2012; 1: 143–51.

Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem.* 1999;274: 11924-9.

Roberts WC. Natural history, clinical consequences, and morphologic features of coronary arterial aneurysms in adults. *Am J Cardiol.* 2011;108(6):814–821.

Rosano L, Salani D, Di Castro V, Spinella F, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 promotes proteolytic activity of ovarian carcinoma. *Clin Sci.* 2002;103(Suppl 48): 306-9.

Rosano L, Spinella F, Salani D. Therapeutic targeting of the endothelin A receptor in human ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:2447-53.

Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circ.* 2015; 132(17): 1667– 78.

Roth GA, Johnson C, Abajobir A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25.

Sarli B, Baktir AO, Saglam H, Arinc H, Kurtul S, Sivgin S, Kaya MG. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With Severity of Coronary Artery Ectasia. *Angiology.* 2013; 65(2), 147–151.

Sayın T, Döven O, Berkalp B. Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J of Cardiol.* 2001;78:143- 49.

Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: An overview. *Clin Cardiol.* 1991;14:1-16.

Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *Journal of Experimental Biology.* 1999. 202(23): p. 3305-3313.

Shakerian F, Sanati H, Kiani R, Khezerlou N, Firouzi A, Zahedmehr A. Comparison of outcomes of diseased coronary arteries ectasia, stenosis and combined. *Research in Cardiovasc Med.* 2015;4(1), 2.

Sharma SN, Kaul U, Sharma S. Coronary angiographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: A comparative study. *Indian Heart J.* 1990;42:365-9.

Sorrell V, Davis M, Bove A. Origins of coronary artery ectasia. *The Lancet.* 1996;347(8995): p. 136-137.

Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, Wagner WD. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, Am Heart Ass. *Circ.* 1992; 85(1), 391–405.

Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.

Subodh Devabhaktuni, Ana Mercedes, Jimmy Diep. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature *Current Cardiology Reviews.* 2016;Vol. 12, No. 4.

Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Bhushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased Prevalence of Coronary Ectasia in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circ.* 1995;91, 1375–1380.

Sudhir K, Ports TA, Amidon TM. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circ.* 1995;1375-80.

Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circ.* 1999;99:2503-9.

Suzuki H, Kobayashi H, Sato F, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Sueishi K. Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10:109-16.

Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia--a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J.* 1978;Apr;40(4):393-400.

Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG. Aneurysms coronary artery disease. *Circ.* 1983; 67:134-138.

Swaye PS, Fisher LD, Litwin P. Aneurysmal coronary artery disease. *Circ.* 1983;67:134-138.

Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharm J.* 2017;21.

Tavafı M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev.* 2013; 2: 61–5.

Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2005;Feb;16(1):45-50.

Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;Nov 15;94(10):1303-6.

Turkay C, Golbasi I, Sahin Ni. Surgical management of an atherosclerotic aneurysm of left main coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:626-7.

Usama Boles, Roby Rakhit, Man Fi Shiu. Coronary artery ectasia as a culprit for acute myocardial infarction: review of pathophysiology and management. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13: 695-701.

Valente S, Lazzeri C, Giglioli C. Clinical expression of coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Med.* 2007;8:815–20.

Vihinen P, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer.* 2002;99:157-66.

Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92:827-39.

Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1662- 7.

Wang Y, Wang Y, You S, Wang H, Yin D, Dou K, Song W. Independent Prognostic Value of High-sensitivity C-reactive Protein in Patients with Coronary Artery Ectasia. *Chinese Medical Journal.* 2016;129(21), 2582–2588.

Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. A giant aneurysm in coronarypulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart.* 2000;84(4): p. 364.

Yang M, Guo M, Hu Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. *Med Hypotheses.* 2013; 81(5): 948-53.

Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol.* 2007;96 (6) 331-339.

Yılmaz Hale, Sayar Nurten, Yılmaz Mehmet. Koroner arter ektazisi: Klinik ve anjiyografik değerlendirme *Türk Kardiyol Dern Arş.-Arch Turk Soc Cardiol.* 2009;36(8):530-535.

Yla-Herttuala S, Jaakkola O, Solakivi T, Kuivaniemi H, Nikkari T. The effect of proteoglycans, collagen and lysyl oxidase on the metabolism of low density lipoprotein by macrophages. *Atheroscler.* 1986;62:73-80.

Zaltsman AB, Newby AC. Increased secretion of gelatinases A and B from the aortas of cholesterol fed rabbits: Relationship to lesion severity. *Atheroscler.* 1997;130: 61-70.

Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:28-33.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.07/2020-E.6479



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

50^{ya}

Sayı :16214662/050.01.04/156
Konu :Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Mustafa Tanık AĞAÇ
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 08.07.2020 tarihli ve 156 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Koroner Arter Ektazisi İle Matrix Metalloproteinaz-12 Düzeyi Arasındaki İlişki" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Cemil BİLİR
Etik Kurulu Başkanı

EK :
08.07.2020 tarihli ve 156 sayılı başvurunuz.

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.



Güvenli Elektronik
İmzalı Aşlı ile Aynıdır.
21.07/2020

Evrağı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/en/Islen.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEASBRDTN>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Koculu Kampüsü, Koculuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr

