

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Fatih ÖZÇELİK

**KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM
HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE KORONER KOLLATERAL
DOLAŞIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Zihni AKTAŞ

EDİRNE-2007

TEŞEKKÜR

Çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım ve hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Araştırma süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalındaki hocalarım başta olmak üzere, mesai arkadaşlarım ve tüm çalışanlarına, teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimi boyunca ve tez çalışmamda büyük desteğini gördüğüm uzmanımız Dr. Ersan TATLI'ya, teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım. Bana maddi ve manevi her türlü desteği veren aileme, bu süreçte her türlü fedakârlığı gösteren değerli eşim Dr. Selin AKTAŞ'a, bana güç veren biricik oğlum Mete'ye sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
KORONER DOLAŞIM	4
KAN DAMARLARININ GELİŞİMİ	5
KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM	7
HOMOSİSTEİN VE ATEROSKLEROZ	16
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	41
ÖZET	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	46
EKLER	

KISALTMALAR

aFGF	: Acidic Fibroblast Growth Factor
AMI	: Akut Miyokart İnfarktüsü
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HIF-1	: Hypoxia Inducible Factor-1
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IGF	: Insulin Like Growth Factor
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKD	: Koroner Kollateral Dolaşım
MCP	: Monocyte Chemotactic Protein
MI	: Miyokart İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PECAM-1	: Platelet / Endothelial Cell Adhesion Molecule 1

PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
TNF-α	: Tumor nekrosis faktör-alfa
uPA	: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş dünya ülkeleri ve ülkemizdeki erişkin ölümlerinin en sık nedeni kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır (1,2). Son yıllarda koroner bakım ünitelerinin modernleştirilmesi ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen koroner arter hastalığı (KAH) mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir (1). Günümüzde cerrahi ve mekanik revaskülarizasyon teknikleri gelişmiş olmakla birlikte işlemlerin mortalite ve morbitidesi, tıkanıklığın tekrarlaması, bazı hastalarda yeterli koroner revaskülarizasyonun sağlanamaması tıkaçıcı arter hastalıklarında alternatif tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Bu alternatif yaklaşımlardan biri de koroner kollaterallerin arttırılmasıdır. Koroner arterlerde ciddi darlık ya da tıkanıklık geliştiğinde devreye giren kollateral dolaşımın faydalı etkileri iyi bilinmektedir (3,4,5). Bu nedenle kollateral damarların moleküler düzeyde incelenmesi önem kazanmış, medikal ya da invaziv olarak yeterli koroner revaskülarizasyon sağlanamadığı durumlarda kollaterallerin gelişimini arttırmak amacıyla yapılan çalışmalarda artış gözlenmiştir (6,7).

Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (8). Bununla birlikte kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir (9). Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjyogeneze) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoroner anastomoz kanallarının büyüüp olgunlaşması (arteriyogeneze) şeklinde olmaktadır (10). Her iki şekilde de endotel hücreleri ve iskemik bölgeye hücum eden trombosit ve monosit gibi inflamatuvar

hücrelerden salınan büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır (11). Kollateral gelişimin erken evresinde kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesinin artmasıyla büyüme sağlanmaktadır (12). Bu gelişim ve olgunlaşma esnasında endotel hücrelerinin çok önemli rolleri vardır (13,14).

Sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi klasik risk faktörlerini taşımayan ya da alışlagelmiş yaş grubundan daha genç hastalarda ortaya çıkan KAH, etyolojide bilinenlerin dışında başka faktörlerin de olabileceği yönündeki çalışmaların kaynağını oluşturmaktadır. Bu faktörlerin iyi bilinenlerinden biri de hiperhomosisteinemidir. Epidemiyolojik çalışmalar orta derecede artmış homosistein seviyelerinin ateromatöz serebravasküler, periferik vasküler (15,16) ve trombotik vasküler hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (17). Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler ve venöz tromboz hastalıklar için majör risk faktörü olmasının yanısıra, artmış homosistein düzeyinin aynı zamanda koroner ateroskleroz miktarı, yaygınlığı ve ciddiyeti ile de ilişkisinin olduğunu destekleyen veriler artmaktadır (18,19). Yüksek homosistein konsantrasyonu KAH olanlarda olumsuz bir prognozla da ilişkili olup, homosistein konsantrasyonu ile genel mortalite arasında dereceli bir ilişki saptanmıştır (20). Akut koroner sendromlu hastalarda da yüksek homosistein seviyeleri uzun dönem prognozu olumsuz etkilemektedir (21). Homosisteinin aterosklerozdaki mekanizması tam açıklanamamakla birlikte multifaktöriyel ve endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (22,23). Homosistein ayrıca nitrik oksit (NO) sentez ve biyoyararlanımını da bozarak endotel disfonksiyonuna ve mevcut aterosklerozun şiddetlenmesine neden olmaktadır (22,24). NO anjiyogeneze düzenleyici bir mediyatör olarak, kritik bir rol oynamaktadır, NO oluşumu engellendiğinde anjiyogeneze inhibe olmaktadır. Dahası son dönemlerde yapılan çalışmalarda hiperhomosisteineminin in vivo ve in vitro olarak anjiyogeneze rol alan endotel hücre çoğalmasını baskıladığı, in vivo olarak da anjiyogenezi zayıflattığı gösterilmiş olup, bu sebeple anti-anjiyogenik bir faktör olarak tanımlanmaktadır (25,26).

İnsanlardaki koroner kollateral gelişimi her hastada eşit derecede olmamakta, bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılığın sebebi tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Hiperhomosisteineminin kollateral gelişimde önemli rol oynayan endotel hücreleri üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinmektedir, bunun yanısıra homosistein yüksekliğinin endotel hücre çoğalmasını, in vivo olarak da anjiyogenezi baskıladığını gösteren çalışmalar vardır (25,26). Ancak insanlarda koroner kollateral dolaşıma (KKD) etkisi tam olarak bilinmemektedir, bu amaçla daha önce yapılan iki ayrı çalışmada ise

farklı sonuçlar alınmıştır (27,28). Biz bu çalışmada, koroner arter hastalarında homosistein yüksekliğinin KKD'ye olan etkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER DOLAŞIM

Kalbi besleyen üç ana koroner arter [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA)] ile bunların ana dalları kalbin epikardiyal yüzeyinde seyrederek yayılırlar ve ileti arterleri olarak adlandırılırlar. Normalde insanlarda epikardiyal koroner arterler genellikle 0,3 mm ile 5 mm arasındadır ve kan akımına karşı kayda değer bir direnç göstermezler. Bu damarlar, kendileriyle 90 derece açı yaparak miyokart içine penetre olup kan akımı için direnç oluşturan daha küçük (10-200 μm) çaplı intramural damar ve arteriyoller (direnç arterleri) şeklinde devam eder ve daha sonra milimetrekarede 4000 adet kapiller olacak şekilde dağılırlar (29).

Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşmaktadır.

1- Tunika intima: En iç, lümeni çevreleyen tabakadır. Tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran tarafından oluşturulur. İnsan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunabilmektedir. Bu tabakayı oluşturan öğeler arter yatağının her yerinde aynı olsa da intimal kalınlığı yerel farklılıklar gösterebilir (30). Farklılığı kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler ve en fazla olduğu bölgeler, arterlerin çatallanma yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir (30).

2- Tunika medya: Esas olarak düz kas hücrelerinden oluşmuştur. İntimadan, internal elastik membran ile ayrılır. Düz kas hücreleri arasında elastik lifler, kollajen ve proteoglikan mevcuttur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır (30).

3- Tunika adventisya: Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka uzunlamasına dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşmaktadır (30).

Geniş çaplı arterlerde her üç tabakada bulunmaktadır. Orta çaplı arterler eksternal elastik membran yokluğu ile ayrılırlar. Arteriyollerde internal elastik membran yoktur ve çapları 0,1 ile 0,5 mm arasında değişmektedir. Geniş ve orta çaplı arterler ile arteriyoller makrovasküler yapıyı oluşturur. Mikrovasküler yapıyı oluşturan kapillerlerin çapları 0,1 mm küçüktür ve bunlarda medya tabakası yoktur (31) . Arteriyogenez ile üç katmanlı damar yapısı ve vazomotor fonksiyona sahip mürsküler arterler oluşurken, anjiyogenez ile kapiller oluşumu gerçekleşmektedir (32).

KAN DAMARLARININ GELİŞİMİ

Günümüzde kan damarları gelişiminde üç mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir; vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez (33).

Vaskülogenez

Embriyoda damarsal gelişimin en erken evresidir. Endotel hücre öncülerinin (anjiyoblast) ilkel damarsal ağa göçü ve in situ farklılaşması, endotelyal şeritlere dönüşmesi ve ardından da endokard tüpleri ile bir ağ oluşturmaları ile karakterizedir (34). Sadece embriyoda sınırlı olmayıp, anjiyoblastların doğumdan sonra da in situ damar oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (32).

Bunu takiben ilkel damarların büyümesi, olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi ile olgun damarsal ağa dönüşmesi anjiyogenez olarak adlandırılır. Anjiyogenez, mevcut olan damarlardan yeni damarların tomurcuklanarak gelişmesi, periendotelyal hücrelerle birlikte prekapiller arteriyol ve kapillerlere farklılaşması ile karakterizedir (34). Embriyonik gelişim sürecinde ya da üreme, yara iyileşmesi, tümör gelişimi ve iskemi gibi durumlarda yetişkinlerde gözükür. Yetişkin dokuda patolojik anjiyogenez sıklıkla neovaskülarizasyon ya da medikal etkiyle oluşturuluyorsa törapatik anjiyogenez olarak isimlendirilir. Anjiyogenez seyrinde gözlenen ilk bulgu kapillerlerin gelişimidir (35). Son olarak, daha geniş arterlerin fonksiyonel modifikasyonu arteriyogenez esnasında olur ve kalın mürsküler tabakanın eklenmesi ile viskoelastik ve vazomotor özellik kazanır (34).

Anjiyogenez

Vaskülogenez ile ilkel damarsal ağın oluşmasından sonra bu yapının büyüüp olgunlaşmasına anjiyogenez denmektedir (34). Anjiyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenasyonudur. Hipoksi, bir transkripsiyonel faktör olan “hypoxia inducible factor-1” (HIF-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1’de nitrik oksit sentetaz (NOS) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırır (32,36). Büyük oranda NO’ya bağlı gerçekleşen vazodilatasyon anjiyogenezdeki en erken gelişen olaylardan biridir. Üretimi NO tarafından kısmen regüle edilen VEGF, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial “cadherin”in aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır. Bunu proteinlerin damar dışına çıkışı takip eder. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması oraya göç eden hücrelere yer açılmasını sağlar, aynı zamanda bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımını artırır. Anjiyogenezde 20’nin üzerinde matriks metalloproteinazı (MMP) tarif edilmiştir (34). Ürokinaz tipi plazminojen aktivatöründe (uPA) anjiyogenik bir proteaz olarak rol oynamaktadır (34,37). Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalmak için serbesttir. Bu aşamada VEGF, anjiyopoetinler ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) önem kazanır. Anjiyopoetin 1 endotel hücreleri için kemotaktik iken, anjiyopoetin 2 VEGF varlığında anjiyogenik, VEGF yokluğunda antianjiyogeniktir. FGF endotel hücre büyümesinin yanında mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerin olaya iştirakini sağlar. Trombosit kökenli büyüme faktörü de endotel tomurcuklanması ile yeni oluşan damarlarda perisit ve düz kas hücrelerinin oluşumunu sağlar (34,37).

Endotelial NOS geni de in vivo anjiyogenik özellik gösterir ve VEGF tarafından üretimi ve salınımı artırılır (37,38). NO’nun hangi mekanizma ile anjiyogenezi tetiklediği net olarak bilinmemektedir ancak kapiller endotelin proliferatif ve degradatif kapasiteye sahip anjiyogenik endotel olmasını sağlayacak bir endojen anjiyogenik faktör salgılatığı öne sürülmektedir (37). Ziche ve ark. (37) NO’nun FGF’yi, FGF’nin de uPA’yı artırarak kollateral gelişimini arttırdığını ve FGF’nin bu etkisinin NO’dan bağımsız bir şekilde gerçekleştiğini bildirmişlerdir. NO ayrıca, trombosit ve endotel hücreleri tarafından plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımını inhibe ederken, artan “shear stres” sonucunda NO ve uPA salınımı da arttırmaktadır (39,40). Böylece NO erken dönemde vazodilatasyon yaparken, ileri evrelerde de neovasküler büyümeye katkıda bulunmaktadır.

Endotel hücreleri, hücre dışı matrikse göç ettikten sonra katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek lümen oluştururlar. Endotel hücrelerinin çevrelerine yerleşen vasküler düz kas hücreleri ile hücre dışı matriksinin oluşan yeni damarlara sağladığı yapısal ve fonksiyonel

destek kritik öneme sahiptir. Vasküler ağın olgunlaşması organ ve dokuların ihtiyacına göre özelleşir. Ayrıca oluşan bu yeni damarlar dokuların ihtiyacına göre ve anjiyogenik uyarı doğrultusunda branşlaşmaya ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler. Tomurcuklanmada VEGF, trombosit kökenli büyüme faktörü (PGDF), asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) önemli rol oynar. Anjiyogeneizde önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir; vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve MMP depolanmasına olanak sağlayarak anjiyogeneizde roller üstlenir (34,41).

Arteriyogeneiz

Periendotel hücreler oluştuktan sonra branşlaşan ve tomurcuklanan damarların çevresine doğru göç etmeye başlar, bu işlemde PDGF önemli rol oynar (34). Yeni oluşan damarların vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar halini almasına arteriyogeneiz denmektedir (34). Miyokart ya da ekstremita ana arterinin oklüzyonunu takiben daha önce var olan kollateral arterlerin (anastomoz kanalları) inflamatuvar hücreler aracılığı ile olan büyümesine ise adaptif arteriyogeneiz denmektedir. Bunu kapiller anjiyogeneizden ayırmak gerekir. Artmış kollateral akımdan kaynaklanan “shear stres”e bağlı olarak, bu anastomoz kanallarının endotel hücreleri monosit kemotaktik protein -1 (MCP-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salgılayarak monositleri olay yerine çeker. Monositler damar duvarına infiltre olur ve proteolitik olarak duvarın yeniden şekillenmesini sağlarlar. Aktive endotel hücreleri ve makrofajlar büyüme faktörlerinin salgılanmasını artırarak düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine yol açar (34). Adaptif arteriyogeneiz ile oluşan damarlar, vasoreaktiviteye sahip olmaları ve dokulara yeterli kan akımı sağlamaları yönüyle anjiyogeneiz ile oluşan ve dokulara sadece besin alışverişi ve oksijen sunumu yapabilen kapillerlere göre daha üstündür (32,34).

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında, miyokart canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır (42). Büyük epikardiyal koroner arterlerde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan damar segmenti tarafından beslenen miyokart dokusunun perfüzyonu bozulur. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak arterler arasındaki anastomoz bağlantılar olan koroner kollateraller devreye

girer (43). Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan kollaterallerin olabileceği fikri 1869 yılında İngiliz anatomist R. Lower tarafından ortaya atılmıştır (10). Uzun yıllar sonra Spaltelhoz (1907), Gross (1921), Jones (1961) ve Fulton (1965) yaptıkları çalışmalarda kollateral dolaşımın varlığını kanıtlamışlardır (10).

İnsan kalbi, koroner arterler arasında bulunan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu dolaşım ağına sahiptir. Kollateral kanalların öncüsü durumundaki bu yapılar normal koroner dolaşımında çok küçük çaplardadır (<40 nm) ve kan akımının minimal olmasından dolayı anjiyografik olarak görüntülenemezler ancak postmortem incelemelerde gösterilebilmişlerdir (12). Büyük epikardiyal koroner arterin veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bağlayıcı anastomoz damarlarda basınç gradienti oluşur. Bu basınç gradienti sonucunda anastomoz damarlarda kan akımı artar. Bu damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler (12). Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. 100 mikrometreden büyük kollateraller hesaba katıldığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz geliştiği gözlemlenmiştir. Daha küçük çaptaki anastomoz kanallarının sayısı çok daha fazladır (45). Kollateral ağın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler arasında, hatta aynı türden farklı bireyler arasında da önemli ayrılıklar olduğu belirlenmiştir. Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, aynı derecede koroner arter hastalığının varlığında bireyler arasında büyük farklılıklar içermektedir. Bu farklılığa hangi faktörlerin yol açtığı tam olarak ortaya konamamıştır (46) .

Koroner Kollateral Damar Gelişimi

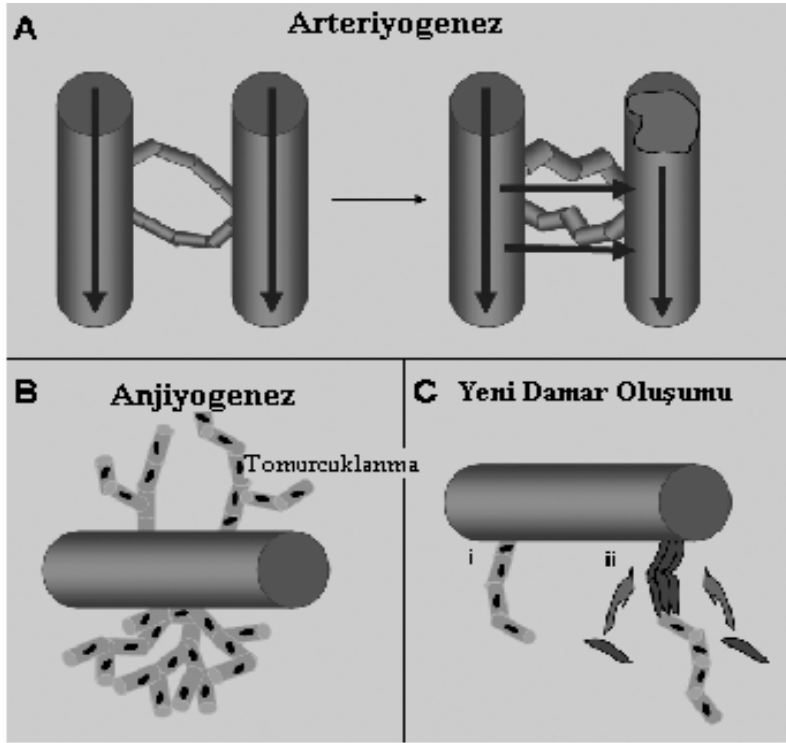
İnsan kalbinde koroner kollateral damar gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez şeklinde iki farklı tipte adaptasyon mekanizması mevcuttur (45). Anjiyogenez ve arteriyogenez farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir.

Anjiyogenez; endotel hücrelerinin tomurcuklanarak yeni kapiller ağ oluşturması şeklinde gelişmekte, tıkalı arter hastalığında iskemi varlığında oluşmaktadır.

Arteriyogenez ise büyük kondüktan arterler arasındaki mevcut kollaterallerin gelişimi ile olmakta, gelişiminde major arterin tıkanmasıyla oluşan basınç gradientine bağlı gelişen artmış ‘‘shear stres’’ rol oynamaktadır (45).

Başlangıçta bütün koroner kollateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına rağmen, bugün için kollateral gelişiminin hem mevcut kan damarlarından

kapillerlerin tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması (anjiyogenez), hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel şekilde devam ettiğine inanılmaktadır (Şekil 1)(35,45,47).



Şekil 1. Kollateral gelişim mekanizmaları: A- Mevcut kanalcıkların gelişerek olgunlaşması olan arteriyogenez, B- Kapillerlerden tomurcuklanma; anjiyogenez, C- Yeni damar oluşumu (47)

İskemik Dokuda Kollateral Damar Gelişim Mekanizmaları

Koroner kollateral damar gelişimini tetikleyen sürece ilişkin iki ayrı görüş ileri sürülmektedir.

Birinci görüş: Schaper (48) yaptığı çalışmaların neticesinde mekanik etkinin dominant olduğu düşüncesini savunmuştur. Schaper'e göre doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalı ve afonksiyone iken bir koroner arterde ciddi darlık geliştiği zaman darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç gradienti oluşur. Bu gradientin damar duvarına uyguladığı gerilim endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmasına ve hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açar, endotel hücre proliferasyonunun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur (48).

İkinci görüş: Kollateral gelişimin tetiklenmesinde iskemik miyokarttan köken alan biyokimyasal sinyaller sorumludur (49). Miyokardın iskemiye maruz kalması bir yandan bazı vazodilatör maddelerin açığa çıkmasına diğer yandan endotel ve düz kas hücre düzeyinde bulunan büyüme reseptörlerinin sayısının artmasına yol açmakta ve bunu takiben iskemik miyokardın ürettiği bir takım biyokimyasal sinyaller DNA sentezi ve mitotik aktiviteyi tetikleyerek kollateral damar gelişimini başlatmaktadır (50).

Bugün için kabul edilen koroner kollateral damar gelişiminde her iki mekanizmanın da rolünün olduğu şeklindedir.

Koroner Kollaterallerin Olgunlaşma Süreci

Anjiyogeneze; gelişen koroner iskemi ya da nekroz sonucu harap olan miyokart hücrelerinden salınan bazı sitokinler endotel hücre aktivasyonuna yol açar (11,51). Aktive olan endotel hücreleri salgıladıkları proteaz ile hücre dışı matriksi enzimatik olarak yıkar ve perivasküler alana göç ederler. Endotel hücreleri burada çoğalır ve birbirleri ile birleşerek, oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar, yeni bir lümeni olan kapillerler meydana getirirler. Yeni dizilen endotel hücrelerin çevresine perisitlerin yerleşmesi ve bazal membran oluşması ile kapillerlerin oluşum süreci tamamlanmış olur (11).

Arteriyogeneze önceden mevcut olan ve kapalı halde bulunan anastomoz kanallarının gelişmesiyle oluşur. Kollateral kanallar, normalde kapalı ve afonksiyone haldedir. Koroner darlığı ya da tıkanıklığı takiben, kanalın distal ucundaki basıncın kademeli olarak ya da aniden düşmesiyle basınç gradienti gelişir. Meydana gelen basınç gradienti sonucu kollateral kanallar açılır ve akım başlar. Daha sonra bu ince damarlı küçük çaplı kanallar üç aşamada olgun kollaterallere dönüşür (12,29).

Birinci aşama (ilk 24 saat): Mevcut kanalların pasif genişlemesini içerir. Basınç gradienti oluşması sonucu başlayan kan akımı, “shear stres” ve salınan proteolitik enzimler etkisiyle lamina elastica interna parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir (44,46).

İkinci aşama (1. gün- 3 hafta): İnflamasyon ve hücresel proliferasyonla karakterizedir (44,46). Akım başlaması ile aniden artan “shear stres” endotel hücrelerinden ICAM salgılamasına sebep olur, böylece monositlerin bölgeye gelip damar duvarına göç etmesi sağlanır (33). Damar duvarına göç eden monositler, monosit kemoattractant protein-1, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) gibi çeşitli sitokinleri ve aFGF başta olmak üzere büyüme faktörlerini salgırlar. İntersellüler

adezyon molekülü olan ICAM'ın ekspresyonu artarak monosit invazyonunu artırır. Aktive olan endotel hücreleri de, NO ve kemotaktik faktörler salarak monositlerin adezyon, invazyon ve ardından da makrofaja dönüşümüne yol açar. Bu faz fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde düzenlenir (29,51). Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar.

Üçüncü aşama (3 hafta-6 ay): Hücre dışı matriksin depolanması ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı damar kalınlığı artar. Bu son aşamada olgunlaşmış kollatereller 1 mm lümen çapına ulaşabilirler ve benzer boyuttaki normal koroner arterlerden ayırt edilemeyecek hale gelirler (29).

Kollateral Gelişimde Büyüme Faktörleri

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, intrakoroner büyüme faktörleri konsatrasyonları aterosklerozun ciddiyeti ve kollateral akım ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (52). Aktive olan makrofajlardan ve damar duvarı hücrelerinden salınan büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri kollateral gelişimine aracılık ederler (45). Bazal şartlarda düşük düzeyde olan büyüme faktörü ekspresyonu, iskemi ve değişen fiziksel güçlerle artmaktadır. Büyüme faktörlerinin endotel ve düz kas hücreleri üzerine olan mitojenik etkileri, genişleyen damarların yayılımı için gerekli boşluğu sağlayacak olan ekstrasellüler matriksin proteazlar tarafından yıkılmasına kadar devam eder (45). Büyüme faktörleri arasında kollateral gelişiminde üzerinde en çok durulan iki faktör FGF ve VEGF'dir.

Heparin bağlayıcı özelliğe sahip olan aFGF ve rekombinant bFGF ya direk olarak ya da VEGF'yi arttırarak dolaylı yoldan endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu uyarır (41,53,54). FGF hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır (45). Aktive monositlerden salınan aFGF endotelyal konnektif doku ve düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. Damarın yeniden şekillenmesi esnasında hücre dışı yıkımda önemli rol oynayan üroplazminojenin endotel hücreleri tarafından salınımını arttırır (45,55). Koroner oklüzyonlu köpeklere intrakoroner ve sistemik bGFG uygulandığında endotel hücre proliferasyonun güçlendiği, kollateral yoğunluğu ve kan akımının arttığı, sonuç olarak da infarkt büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir (56,57).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü dolaşımdaki endotelyal öncü hücrelerin sayısını arttıran, endotel hücreleri için spesifik bir mitojendir. VEGF hipoksiye duyarlı olarak

miyokart hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monositler tarafından üretilir (37). Endotel hücreleri de VEGF'yi sentezlerler ve yüzeylerinde bu faktörün reseptörünü taşırlar. VEGF endotel hücre proliferasyonunu uyarır ve vasküler permeabiliteyi artırır. VEGF'nin in vivo olarak anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve monosit kemotaksisini düzenlediği gösterilmiştir. Kronik iskemiye bağlı anjiyogenik cevapta bireysel farklılıklar gözlenir. Schultz ve ark. (37) kollateral gelişen bireylerde VEGF düzeyini yüksek bulurken, kollateral gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğunu gözlemlemişler ve bu farklılığı çevresel ve genetik faktörlere bağlamışlardır. VEGF ve bFGF'nin her ikisi de heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyesi olup etkileri heparin ilavesiyle arttırılabilmektedir. Bu ikisinin kombinasyonu sinerjik etkiyle kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir (45). VEGF'nin tek bir aleli değiştirildiği zaman ağır vasküler anomalilere sebep olduğu, VEGF reseptörü eksik farelerde damar oluşumunun bozulduğu gösterilmiştir (58). Bu veriler VEGF'nin vaskülogenezde kritik roller üstlendiğini göstermektedir.

İskemik olmayan normal dokularda da damar geçirgenliği ve mikrovasküler damar tonusu VEGF'den etkilenir, her iki etki de NO aracılığı ile olur (55,59-61). VEGF in vitro olarak arter duvarında NO salınımını arttırmaktadır. Nitrik oksit L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile üretilir (38). NO koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenezi uyarır. Trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonu inhibe ederken, endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklemektedir (62). NO ayrıca, trombosit ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını inhibe etmekte ve FGF salınımını arttırmaktadır (55). Murohara ve ark. (38) VEGF ile anjiyogenezin uyarılabilmesi için NO'nun gerekli olduğunu, eNOS inhibitörleri varlığında VEGF'nin anjiyogenezi arttırmadığını, L-arginin verilmesinden sonra anjiyogenezi arttırdığını göstermişler, ateroskleroza bağlı endotel disfonksiyonu olan hastalarda NO sentezi azalmasının anjiyogenezi engellediğini belirtmişlerdir.

Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

Obstrüksiyonun ciddiyeti ve gelişme hızı: Kollateral gelişimdeki en önemli faktörlerden biri darlığın gelişim sürecidir. Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Koroner kollateral dolaşım gelişiminin başka bir belirleyicisi ise darlığın ciddiyetidir. Kollateral

gelişimi için darlık derecesi en az %80 olmalıdır (63). Kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gereklidir. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir (46).

Diğer yandan kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki damar segmentinin genişliğinin ve damar direncinin de basınç gradientini değiştirerek kollateral gelişimini etkilediği bilinmektedir (64). Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir (64). Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun lokalizasyonudur. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (64,65).

Angina pectoris: Fulton (66) yaptığı otopsi incelemelerinde eksitus öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki tesbit etmiştir. Bu görüş pek çok anjiyografik çalışma ile de doğrulanmıştır (67,68). Piek ve ark. (65) da, angina süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Fujita ve ark. (68) yaptıkları bir çalışmada miyokart infarktüsü öncesi anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral insidansını %57, olmayanlarda %26 olarak bulmuşlardır.

Hipoksi: Lokal hipoksi varlığında hücre metabolizmasının değişerek adenosin gibi kollateral damarlarda dilatasyona neden olan maddelerin lokal üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hipoksinin kollateral gelişiminde önemli rolü olan VEGF'nin ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada korpulmonaleli hastalarda kollateral gelişimi yüksek bulunmuştur (12).

Kalıtsal faktörler: Kollateral ağın yaygınlığı üzerine belirgin etkiye sahiptir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda, genetik faktörlere bağlı olarak kollateral dolaşımın transmural yayılımının farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Örneğin, anastomoz kanalları varolmayan siyah Rus tavşanlarında koroner oklüzyon sonucu geniş infarkt gelişirken, Yeni Zelanda tavşanlarında infarkt sınırlı kalmaktadır (29).

Egzersiz: Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişimine etkin olabileceği görüşüne karşın koroner stenozu olan hastalarda egzersizin kollateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir (69,70).

İlaçlar: Nitratlar ve beta adrenerjik agonistler kollateralleri dilate ederken, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa agonistlerin kollaterallere bariz bir etkisi yoktur (29).

Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (71). Heparinin bu etkisinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellemesi, plasminojen aktivatör salınımını arttırması ve VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen α -2 makroglobulinin etkisini bloke etmesi yoluyla ortaya çıktığı öne sürülmektedir (42).

Kollaterallerin Fonksiyonel Kapasitesi

Koroner iskemi esnasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kollateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak kronik dönemde iskemik cevabın artması, neovaskülarizasyon süreciyle gelişen subendokardiyal kollaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır (72). Tam gelişmiş kollateraller, iyi gelişmiş müsküler medya tabakasına ve vazomotor fonksiyonlara sahiptir. Böylelikle kollateral damar tonusu endotel, endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaktif ilaçlardan etkilenir (45,73). Ancak kollateral kan akımı, akut miyokart infarktüsü (AMI) sonrası 2. haftada anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kollateral damarların vazodilatör kapasitesi 5. haftadan önce tam olarak normal değildir (74). Olgunlaşmış kollateral arterler, kollateral bağımlı bölgelerde istirahat ya da orta dereceli egzersizde normal düzeyde perfüzyon sağlayabilirler. Fakat maksimal egzersizde, özellikle subendokardiyal bölgelerde perfüzyon bozukluğu görülebilir (29). Distal koroner kollateral akım, normal koroner akımın %28'ini sağladığı takdirde, lezyonlu miyokardiyal segmentte iskeminin oluşmadığı gösterilmiştir (72).

Koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle kollateral fonksiyonun hızla kaybolup anjiyografik olarak görüntülenemezken, aylar sonra tekrar tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde kollateral fonksiyonun tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir (29).

Koroner Kollateral Dolaşımın Önemi

Geçmişte koroner kollaterallerin faydaları hakkında bilgiler net değilken, günümüzde kollaterallerin miyokart iskemisinin veya nekrozunun ciddiyetini azaltarak KAH'da önemli avantajlar sağladığı iyi bilinmektedir. Kollaterallerin iskemiye önlemin yanında (3,4), infarkt alanının azalması (5,12), sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi (75,76), infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde surviyinin uzaması gibi pek çok yararlı etkileri mevcuttur (72,77).

İyi gelişen kollateraller miyokardı iskemik hasara karşı korurken, bunların bulunması aynı zamanda genellikle ciddi koroner arter hastalığının da işareti sayılmaktadır (45). Rudimanter kollateral dolaşım normal insan kalbinde akut koroner oklüzyon esnasında miyokart hasarını önlemek için yeterli değildir. Total koroner oklüzyon öncesi kısa süreli koroner yetersizlikler kollaterallerin büyümesine sebep olur ve miyokart hasarını azaltacak genişliğe ulaşmalarını sağlar. Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir (78). Kollateral damarların istirahat esnasında ilgili miyokart segmentinin perfüzyonunu sağlayabileceği kabul edilirken, egzersizin indüklediği iskemik disfonksiyonu hafifletmedeki etkinliği hakkında fikir birliği yoktur. Ancak KKD varlığında egzersiz toleransının iyiye gitmese de egzersizin indüklediği ST depresyonun rezolüsyon süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (45). İyi gelişmiş kollateral varlığında, iskeminin eşiği ve süresinin, iskeminin istirahat ve EKG bulgularının, ağrının kararsız karakterinin, atriyal “pacing” sırasında ortaya çıkan ST segment değişikliklerinin, laktat üretimi gibi çeşitli iskemik göstergelerin düzeldiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır (3,4,45,78).

İnsanda kollaterallerin antiiskemik etkinliğini en iyi test eden çalışma modeli Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) olup, aynı zamanda kontrollü koroner oklüzyonunun yapılmasına da olanak sağlar. Cohen ve Rentrop (64) PTKA kontrollü yaptıkları prospektif bir çalışmada KKD varlığında, balonun şişirilmesi esnasında kollaterallerin açıldığı ve kollaterallere doğru kan akımının arttığını, kollaterallerin miyokardı iskemiye karşı koruduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada iskemik korunmanın etkinliği elektrokardiyografik ST segment yükselmesi, duvar hareket anormallliği ve transmiyokardiyal laktat düzeyi bakılarak belirlenmiştir.

İyi gelişmiş koroner kollateraller, AMI esnasında miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini ve fibrozis oranının azalmasını sağlanmakta, nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir (12,75,76). Yapılan çalışmalarda koroner kollaterali iyi gelişmiş hastaların, akut iskemiye daha iyi hemodinamik cevap verdikleri, sol ventrikül diastol sonu basıncının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak indeksinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (29,79). Ayrıca AMI esnasında trombolitik tedaviden bağımsız olarak infarkt alanının sınırlanarak bölgesel ve global duvar hareketlerinin korunduğu gösterilmiş, “Trombolysis in Myocardial Infarction-1” (TIMI-1) çalışmasında; başarılı trombolitik kriterleri sağlanmamış hastalarda bile kollateral gelişim derecesi iyi ise kreatinin fosfokinaz (CPK) yükselmesi daha düşük ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha

yüksek bulunmuştur (80). AMI esnasında iyi gelişmiş kollaterallerin varlığı daha fazla infarktüs öncesi angina insidansı, daha az Q dalgalı infarktüs ve daha az kalp yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur (76,77). Ayrıca bu hastalarda kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölümlerin daha az görülmesi de, erken dönem prognozundaki yararlı etkisini göstermektedir (81).

İyi gelişmiş kollaterallerin ayrıca aritmi riskini de azalttığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kollateralleri iyi gelişmiş köpeklerde koroner oklüzyonu takiben ölçülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

Kollateral dolaşım ile sağlanan doku perfüzyonunun, sol ventrikül fonksiyonlarını bütünüyle koruyamadığı durumlarda bile miyokart canlılığının korunmasını sağlayabileceği düşünülmektedir. Kollateral damarların anjiyografik olarak gösterilemediği durumlarda dahi, AMI'den haftalarca sonra yapılan revaskülarizasyon girişimleri ile bölgesel duvar hareketlerinde iyileşmenin sağlanabilmesi durumunu bazı araştırmacılar; ‘‘miyokart canlılığı anjiyografik olarak görüntülenemeyen kapiller düzeydeki kollateral akım ile hiberne bir şekilde korunabileceği’’ şeklinde yorumlamışlardır (12).

HOMOSİSTEİN VE ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz tanısı alan kişilerin bir kısmında geleneksel risk faktörleri saptanamadığından dikkatler alternatif risk faktörlerine odaklanmaktadır. KAH ile ilişkisi tesbit edilen alternatif risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemidir. Plazma homosistein seviyesi yüksek ve homosistinürisi olan iki çocğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz saptanmasıyla ‘‘aterosklerozda homosistein teorisi’’ öne sürülmüş ve homosisteinin vasküler hastalıklara yol açabileceği hipotezi geliştirilmiştir (82). Daha sonra yapılan vaka-kontrollü ve prospektif çalışmaların sonuçları incelendiğinde homosistein düzeyi kardiyovasküler risk arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (83).

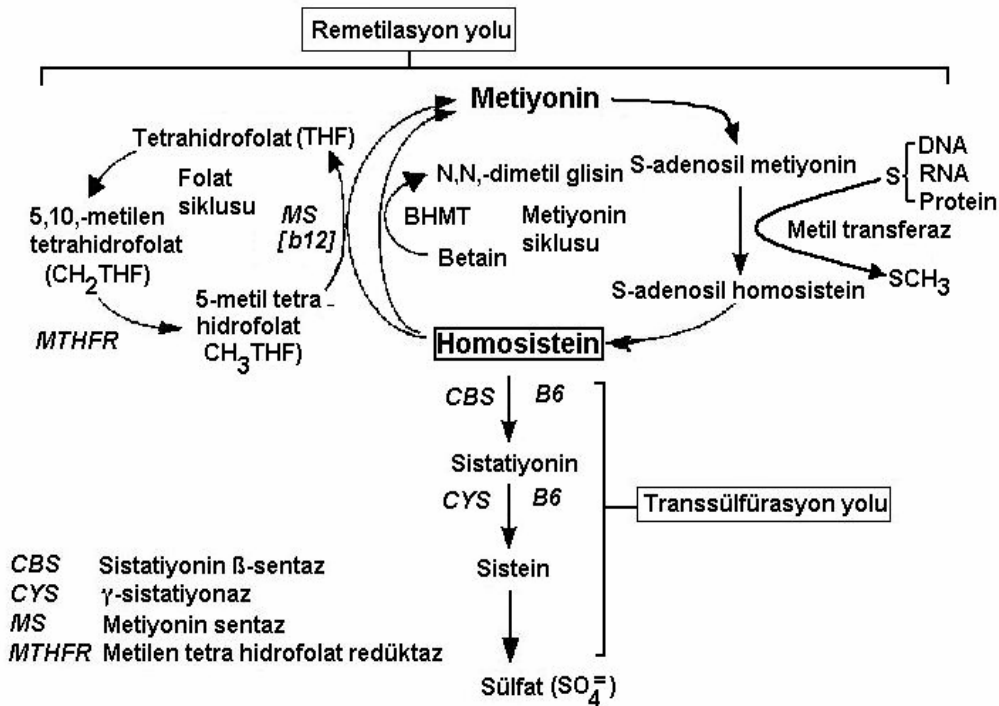
Hiperhomosisteinemisinin vasküler olay risk artışıyla ilişkili kesin bir sınır değeri yoktur, bu ilişki hipertansiyon ve kolesterol yüksekliğinde olduğu gibi doğrusaldır. Artan koroner arter hastalık riski sadece ileri derecede hiperhomosisteinemisi olanlarla sınırlı değildir, hafif orta derecede artmış serum homosistein düzeyi olan kişilerde de fazla bulunmuştur (84,85). Şiddetli hiperhomosisteinemi ender olduğu halde, hafif hiperhomosisteinemi genel popülasyonunda yaklaşık %5-7, asemptomatik vasküler hastalığı olanlarda %13-47 olarak bildirilmiştir (86).

Hiperhomosisteinemisinin aterosklerozdaki rolünün, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çok sayıda in vitro ve hayvan çalışmasında

homosisteinin endotele direk toksik etkisinin olduğu belirlenmiştir (87-90). Benzer etkiler insanlarda da tesbit edilmiş, sağlıklı orta yaşlı insanlardaki serum homosistein düzeyinin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı, serum kolesterol düzeyinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonun güçlü bir göstergesi olduğu tesbit edilmiştir (91,92). Homosistein endotel disfonksiyonunu indükleyerek ayrıca mevcut aterosklerozun şiddetini ve hızını da arttırmaktadır (84,85).

Homosistein Metabolizması

Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir ve tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir. Gıdalarla alınan metiyonin folat döngüsü ile ilişkili olan metiyonin döngüsüne girer, bir metil grubunu kaybederken yapısına giren ATP ile S-adenozil metiyonine (SAM) dönüşür, homosistein sentezindeki ilk basamak SAM oluşumudur. SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığı ile koparılarak, S-adenozil homosistein (SAH) oluşur. Bu ara üründe S-adenozil homosistein hidrolaz enzimi aracılığı ile adenozinini kaybederek homosisteini oluşturur (Şekil 2) (94,95).



Şekil 2. Homosistein metabolizması (95)

Metiyonin düzeyinin fazla veya az olmasına göre homosistein iki şekilde; transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birine katılarak metabolize olur (94). Homosistein protein alımının düştüğü durumlarda, remetilasyonun iki yolundan biriyle metabolize edilir. Karaciğerde homosisteinin büyük bir kısmı, metil kaynağı olarak betaini kullanıp betain-homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi aracılığı ile remetilize edilir. Diğer dokuların çoğunda ise homosistein 5-metil tetrahidrofolattan metil grubu alarak metiyonine dönüşür. Bu reaksiyon vitamin B12 bağımlı metiyonin sentaz (MS) tarafından katalize edilir. MS enziminin substratı olan 5-metil tetrahidrofolatı oluşturan metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin aktivitesi de homosisteinin plazmadan temizlenmesinde önemlidir (94).

Metiyonin fazlası olduğu durumlarda veya sistein sentezi gerekli olduğunda homosistein ayrıca katabolik transsülfürasyon yoluna girer (96). Bu yolda homosistein serin ile birleşerek vitamin B6'ya bağımlı sistatyonin beta sentaz (CBS) enzimi aracılığı ile irreversibl olarak sistatyonine dönüşür. Sistatyonin de vitamin B6'ya bağımlı sistatyonaz aracılığıyla sisteine dönüşür. Oluşan sistein daha sonra inorganik sülfata dönüşerek idrarla atılır (95).

Görüldüğü üzere plazma homosistein düzeyi belli enzimlerin aktivitesinin azalmasına ya da kofaktör olarak kullanılan vitaminlerin diyetle az alımı sonucunda artabilir.

Homosisteinin Dolaşımdaki Formları

İnsan plazmasında, homosistein birkaç formda bulunur. Yaklaşık %70-80 kadarı başlıca albumin olmak üzere çeşitli proteinlere disülfid bağı ile bağlıdır. Geri kalan homosistein oksidlenerek dimerler (homosistin) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur. Çok küçük bir oranda (<%1) dolaşımda serbest olarak bulunur (97). Total homosistein plazma ve serumdaki tüm homosistein formlarını belirtmek için kullanılan kavramdır. Sağlıklı popülasyonda normal homosistein düzeyi, çeşitli çalışmalarda açlıkta 5-15 µmol/L arasında bildirilmiştir ve bütün homosistein formlarını içerir (97,98). Bu sınırın üstündeki düzeyler hiperhomosisteinemi olarak tanımlanır. Hiperhomosisteinemi plazma homosistein konsantrasyonuna göre, hafif (15-30 µmol/L), orta derece (30-100 µmol/L), ağır (100 µmol/L ve üstü) olarak sınıflandırılmaktadır (93).

Plazma Homosistein Ölçümü

Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. En çok kullanılanı ‘‘ high performance liquid chromatography’’ yöntemidir. Bu

metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein olarak verilir. Yemeklerden sonra kısmi yükselmeler olabileceği için, en az 12 saat açlıktan sonra bakılması tavsiye edilmektedir (98).

Metiyonin yükleme testi homosisteinin metabolik yollarını yansıtır. Bu test özellikle hiperhomosisteinemiden şüphe edilip açlık homosistein değeri normal seviyede olanlara yapılır. Bu testte homosistein bazal değeri ölçülür, sonra ağızdan kilogram başına 100 mg metiyonin verilerek 2 ve 8 saat sonra homosistein seviyesine bakılır. Çıkan değer ortalama değerden 2 standart sapma kadar fazlaysa hiperhomosisteinemiden bahsedilir (99). Özellikle vitamin B6 ve sistatyonin sentaz eksikliğinin sebep olduğu transülfirasyon yolundaki hafif bozukluklarda açlık homosistein ölçümlerinden daha duyarlıdır. Remetilasyon yolundaki bozuklukları göstermede ise pek duyarlı değildir (100).

Zamana ve ısıya bağlı olarak kan hücrelerinden homosistein salınacağı için alınan kan örneklerinin hemen santrifüj edilmesi en idealidir. Bu yapılamıyorsa plazma ayrılana kadar dondurulmalıdır (100). Sağlıklı kişiler arasında açlık homosisteini günler içerisinde çok az değişiklik gösterdiği için tek ölçüm yeterlidir (101).

Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektleri, çeşitli hastalıklar ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir.

Genetik nedenler: Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerden özellikle CBS, MTHFR ve MS enzimlerdeki genetik eksiklikler ile plazma homosistein düzeyi belirgin derecede artar.

Sistatyonin beta-sentaz eksikliği: Ağır hiperhomosisteinemisinin en sık karşılaşılan genetik nedenidir (102). Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüride 400 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar ulaşan homosistein konsantrasyonu ile ilişkilidir (103). Homozigot formu nadirdir, ağır aterotrombotik komplikasyonlar özellikle genç erişkinlerde görülür ve genellikle ölümcüldür (104). Heterozigotlarda tipik olarak klinik bulgularla daha az ilişkilidir, plazma homosistein düzeyleri normalin 2-4 katı yüksek olup genelde 20-40 $\mu\text{mol/L}$ civarındadır (92,103). Ek olarak homosistein metabolizmasında yer alan 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz geni mutasyonları ise başka bir plazma homosistein düzeyini belirleyen genetik faktördür. Özellikle folat alımı yeterli olmadığı durumlarda bu enzim geni mutasyonu olan hastalarda serum homosistein düzeyi anlamlı olarak yüksektir. Hiperhomosisteinemiye yol

açan remetilasyon siklusunun diğer anormallikleri metiyonin sentataz eksikliği ya da aktivitesini azaltan vitamin B12 metabolizması bozukluklarıdır (105).

Beslenme bozuklukları ve vitamin yetersizliği: Folat, vitamin B6, B12 homosistein metabolizmasında gerekli kofaktörlerdendir. Bunların eksikliğinde homosistein düzeyi artmış bulunur. Artmış plazma homosistein düzeylerinin üçte ikisinden sorumlu mekanizma olarak bu kofaktörlerin eksikliği bildirilmiştir (106).

Diğer nedenler: Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesi ile homosistein düzeyi ortalamanın dört kat üstüne çıkabilir (107). Hipotroidizm, meme, over, pankreas kanseri gibi başka hastalık süreçlerinde de hiperhomosisteinemi oluşabilir (107). Vitamin B6, B12 ve folat metabolizmasını etkileyen methotraxate, fenitoin, teofilin gibi ilaçların serum homosistein düzeyini arttırdığı bilinmektedir. Sigara kullananlarda vitamin B6 düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Sigara kullanımı bu mekanizma ile serum homosistein düzeyini artırıyor olabilir. Aynı şekilde aşırı kahve tüketimi uzun, uzun süre fazla alkol kullanılması hiperhomosisteinemi ile sonuçlanır (108). Her iki cinsiyette de yaşla birlikte homosistein düzeyinin arttığı bilinmektedir. Erkeklerde homosistein düzeyi kadınlardan daha yüksektir, ancak menapoz sonrası bu fark kaybolur (97).

Hiperhomosisteineminin Aterosklerozdaki Patofizyolojik Mekanizmaları

Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. İleri sürülen mekanizmalar homosisteinin endotel disfonksiyonu ve hasarına, damar düz kas proliferasyonuna, ekstrasellüler matriks proliferasyonuna, lipid oksidasyonuna, sitotoksositeye veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği şeklindedir (87,88). Aterojenik mekanizmalar arasında damarın intima tabakasının kalınlaşması, intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması ve lipid birikiminin artması, trombosit ve lökosit aktivasyonu, LDL oksidasyonun artışı, trombosit trombaksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması sayılabilir (109). Mekanizma ne olursa olsun insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda homosisteine bağlı ateroskleroz sonucu oluşan endotel hasar alanının trombosit birikimi ve trombositten zengin trombüs oluşumu ile karakterize olduğu gösterilmiştir (110). Vasküler hasarın son ortak notası endoteldir.

Aterosklerozda, endotel hasarı kritik öneme sahip olup hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Homosisteineminin neden olduğu endotel fonksiyon bozukluğunun tam

mekanizması bilinmemekle birlikte homosisteinin etkilerini oksidatif stres yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar giderek artmaktadır (111-113). Homosistein düzeyi arttığında biyolojik tiyollerle etkileşerek hızla oto-okside olur, fazla miktarda mikst disülfidler ve homosistein-tiyolaktan molekülü üretilir (108). Ayrıca homosisteinin oto-oksidasyonu esnasında süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit, damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de hem endoteli hasara uğratar, hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (111). Endotel kökenli NO üretimi de homosisteinden ters yönde etkilenir. NO'nun bu koruyucu etkisi endotelin uzun süre hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda yeterli NO üretiminin sınırlandırılmasına kadar sürer (112). Homosistein endotelial NO sentaz salınımını azaltan lipid peroksidasyonunu artırarak ve doğrudan NO'yu parçalayarak düzeyini azaltır (113). Sonuçta NO'nun endotelial üretiminde bozulma, endoteli homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar; endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur (112). Artan homosistein düzeyi ile endotelin antitrombotik ve fibrinolitik etkisi bozulur, endotel protrombotik özellik kazanır. Homosistein faktör XII ve faktör V'in aktivitelerini artırırken antitrombin III, protein C ve trombomodülin aktivitesini baskılayarak endotelin normal antitrombotik özelliğini de değiştirir (114).

Homosisteinin endotel disfonksiyonuna ek olarak damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına yol açarak da aterogenezi hızlandırdığı ileri sürülmüştür (115). Bu etkiye temel rol oynayan Nükleer kappa B'nin transkripsiyon faktörü aktivitesinin, homosisteine bağlı reaktif oksijen ürünleri tarafından uyarılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (116).

Homosistein bütün bunlara ek olarak damar hücrelerinin biyokimyasal ve biyosentetik fonksiyonlarını etkileyerek doğrudan vasküler matriks hasarına da yol açar. Homosisteinin oldukça reaktif bir oksidasyon ürünü olan homosistein tiolaktan LDL oksidasyonunu artırır aynı zamanda bu molekülle birleşerek aterosklerotik plaktaki köpük hücrelerinin yapısına katılacak agregatları oluşturur. Bu partiküller de vasküler makrofajlar tarafından alınır ve erken aterosklerotik plak içinde köpük hücrelerine dönüşür (117).

Homosistein ve Koroner Ateroskleroz Riski

Mc Cully'in aterosklerozda homosistein teorisi öne sürmesinden (82) sonra çok sayıda epidemiyolojik ve prospektif çalışmada homosistein ve koroner ateroskleroz riski incelenmiştir (118-120). İlk defa 1976'da Wilchen ve Wilchen (118) tarafından hiperhomosisteinemi ile kardiovasküler hastalık ilişkisi dökümanate edilmiş, koroner anjiyografi ile KAH tesbit edilmiş 50 yaşından genç hastalarda homosistein-sistein mikst

disülfidlerinin kontrollere göre daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır. Bu ilişki ortaya konduktan sonra çok sayıda gözlemsel ve vaka kontrollü çalışma yapılmış, çalışmaların çoğunda bu görüş desteklenmiştir (119-121). KAH, inme veya periferik damar hastalığı olan hastalarla yapılan vaka kontrol çalışmalarda serum homosistein düzeyi kontrollere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (118-123). Gözlemsel çalışmalarda da benzer şekilde, hafif olarak artmış homosistein düzeyi ile KAH ve inme arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (124-127). 1995 yılında Boushey ve ark. (128) 27 prospektif ve retrospektif çalışmanın meta analizinde topumdaki koroner arter hastalığı riskinin %10'unun homosistein yüksekliğine bağlı olabileceğini ve homosisteindeki 5 µmol/L artışın kolesterolde 20 mg/dl artma sonucunda meydana gelen risk artışına eşit olduğunu bildirmişlerdir. Tromso çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiş, homosistein seviyesindeki 4 µmol/L artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat arttırdığı saptanmış, eşik değerinden bağımsız olarak homosistein seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (124). Nygard ve ark. (129) da KAH'ı anjiyografik olarak gösterilmiş 587 hastada yüksek homosistein düzeyi ile tüm nedenlere bağlı ölüm arasında güçlü ve dereceli bir ilişki bulmuşlar, homosistein konsantrasyonu 15 µmol/L üzerinde olanlarda en yüksek riski tesbit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada homosistein konsantrasyonu ile koroner kalp hastalığının yaygınlığı zayıf bir ilişki gösteriyordu.

Homosistein yüksekliği ateroskleroz için bir risk faktörünün olmasının yanı sıra aynı zamanda bu hastalarda artmış mortalite ile de ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada AMI ve kararsız angina pectorisli hastaların hastaneye geliş esnasındaki homosistein düzeyleri ile uzun dönem kardiyak olay ve ölüm arasında lineer bir ilişki saptanmış. Homosistein seviyesi 12.2 µmol/L üzerinde olanlarda 2.6 kat artmış kardiyak olay riski bulunmuş ve akut koroner sendromlu hastalardaki homosistein seviyelerinin geç dönem olayların güçlü bir öngördürücüsü olabileceği kararına varılmıştır (130). Yine akut koroner sendromlu hastalarda kan homosistein düzeyi iskemik miyokardiyal hasarlanma açısından yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (131).

Buna karşın bazı prospektif çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Doktor sağlığı çalışmasının uzun dönem sonuçlarında artmış serum homosistein düzeyi ile AMI arasında ilişki saptanmamıştır (132). Benzer şekilde prospektif yapılan MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında da bazal homosistein düzeyi ile takipte gelişen AMI ve iskemik kalp hastalığından ölüm arasında ilişki saptanmamıştır (133). ARIC çalışmasında da koroner arter hastalığı insidansı ile serum homosistein düzeyi arasında ilişki saptanmazken, aynı çalışmanın alt grup analizinde asemptomatik karotis arter aterosklerozu

ile serum homosistein düzeyi arasında ilişki saptanmış ancak diğer risk faktörleri göz önüne alınarak analiz yapıldığında istatistiksel önemini kaybetmiştir (134,135). Homosisteineminin yetişkinlerde ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayabileceği olasılığından yola çıkılarak bugüne kadar 30'dan fazla klinik çalışmada 10.000'in üzerinde hasta araştırılmış, yukarıda anlatılan birkaç çalışmanın dışında hemen hemen tüm çalışmalarda bu korelasyon gösterilmiştir (136).

Şimdiye dek yapılan vaka-kontrollü ve prospektif çalışmalar incelendiğinde homosistein düzeyi kardiyovasküler risk arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu açıkça gözükmemektedir. Bu çalışmaların sonuçlarını inceleyerek son zamanlarda yapılan birbirinden bağımsız iki büyük çaplı metaanalizde de benzer sonuçlar alınmıştır (137,138). Homosistein çalışma grubu tarafından, 12 prospektif ve 18 retrospektif çalışmanın sonuçları incelenmiştir. Serum homosistein konsantrasyonundaki %25'lik (3 $\mu\text{mol/L}$) bir düşme sağlanmasının iskemik kalp hastalığı riskinde %11 ve stroke riskinde de %19 azalma sağlayacağı belirtilmiştir (137). Yine benzer şekilde Wald ve ark. (138) 72 retrospektif ve 20 prospektif çalışmanın metaanalizinde, homosistein seviyesindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ artışın iskemik kalp hastalığı riskini retrospektif çalışmalarda 1.42, prospektif çalışmalarda da 1.32 arttırdığını, homosistein seviyesindeki 3 $\mu\text{mol/L}$ düşüşün ise iskemik kalp hastalığı riskinde %16'lık bir azalma sağladığını belirtmişler, artmış kardiyovasküler hastalıklarla serum homosistein düzeyi arasında nedensel bir ilişki tesbit edildiğini bildirmişlerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Mart-Temmuz 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında koroner anjiyografi (KAG) yapıp üç koroner arterden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)] bir tanesinde, proksimal veya orta segmentinde tam ya da tama yakın tıkanıklık saptanan hastalar çalışmaya alındı. Kollateral akımı sağlayan arterdeki stenoz derecesi de kollateral gelişiminde önemli rol oynadığı için (139) tam tıkalı damar dışındaki diğer damarlarında %50'nin üzerinde darlık saptanan hastalar çalışmaya alınmadı, kollateral gelişimi tek damarında total veya subtotal tıkanıklık saptanan hastalarda değerlendirildi. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında ya da kalp yetersizliği kliniği olan veya diüretik kullanan hastalarla daha önce revaskülarizasyon prosedürü geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kollateral gelişimini değerlendirebilmek için belli bir süre geçmesi gerektiğinden son iki ay içerisinde miyokart infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya alınmadı (74). Serum kreatin düzeyi 1.5 mg/dl'den fazla olan, hipotiroidi, malignitesi, aşırı alkol tüketimi olan hastalarla kan homosistein seviyesini etkileyebilecek ilaç ve vitamin kullanan hastalar serum homosistein düzeyi etkilenebileceğinden çalışmaya alınmadı (106-108). Vakalara yaş sınırlaması uygulanmadı, yaşları 40-78 arasında olan 85 hasta çalışmaya alındı. Hastaların koroner arter hastalığı için konvansiyonel risk faktörleri (aile hikayesi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı), angina pectoris varlığı, miyokart infarktüsü öyküsü, ilaç kullanımı, anamnez bilgileri ve laboratuvar bulgularına göre belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi.

Koroner Anjiyografi

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak selektif KAG yapıldı. Kantitatif anjiyografik değerlendirme Philips İntegris H 3000 (Hollanda) model anjiyografi cihazı ile yapıldı. Lezyonun anatomik lokalizasyonu CASS (Coronary Artery Surgery Study) ve BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) çalışmalarında belirlenen segmentlere göre yapıldı (140). Tüm hastaların ölçümleri koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyonda, diastol sonunda yapıldı. Stenoz çapı hesaplanırken, anjiyografik olarak lezyonun en ciddi olduğu yer stenoz çapı, lezyona yakın normal proksimal segment referans çap olarak kullanıldı ve darlık yüzdesi hesaplandı. Tıkanıklık olan koroner artere kan akımı sağlayan kollaterallerin anjiyografik dercelendirmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı (141). Buna göre;

0: Hiç kollateral akım olmaması,

1: Tıkalı arterin sadece yan dallarının görüntülenmesi, epikardiyal segmentin görüntülenememesi,

2: Epikardiyal segmentin sadece bir kısmının görüntülenip, tamamının görüntülenememesi,

3: Epikardiyal segmentin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak değerlendirildi.

Grade 0 ve 1 kollaterali olanlar kötü kollateral gelişim, Grade 2 ve 3 kollaterali olanlar iyi kollateral gelişim olarak değerlendirildi (142).

Homosistein Ölçümü

Koroner anjiyografi yapıldıktan sonra çalışmaya alınan hastalardan bir gecelik açlık sonrası sabah supin pozisyonda antekübital venden vacutainer ile EDTA'lı tüplere 8-10 cc olacak şekilde kan örnekleri alındı. Kanlar bekletilmeyip 30 dakika içinde 3000 devir/dk'da 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri toplu halde çalışılmak üzere derin dondurucuya konulup -70 °C'de saklandı.

Numunelerin toplanması bittikten sonra serumda total homosistein ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilimdalı laboratuvarında DPC® (Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA USA) firmasının İmmulite 1000® cihazında İmmulite® marka reaktifleri ile kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Her örnek ön hazırlık aşamasından geçti.

Ön çalışma solüsyonun hazırlığı: Her hasta için 135 mikrolitre distile su, 15 mikrolitre ditiyotritol (DTT) solüsyonu ve 150 mikrolitre S-adenozil-L-homosisteine (SAH) hidrolaz solüsyonu karıştırılarak 300 mikrolitre test solüsyonu elde edildi.

İşlem esnası: Her tüpe 300 mikrolitre ön çalışma solüsyonu kondu. Üzerine 15 mikrolitre serum örneği eklendi. Tüplerin ağzı kapatıldı ve iyice karışması sağlandı. 37 °C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İmmulite 1000® cihazında 35 dakika süren pipetleme ve inkübasyon süresinden sonra cihaz tarafından okuma sağlandı.

Böylece ilk işlem olarak serumdaki proteine bağlı homosistein molekülü, SAH hidrolaz ve DTT ile muamele edildi, 37 °C de 30 dakika inkübe edilerek SAH'a dönüşmesi sağlandı.

Hasta serumu (SAH içeren) ve alkalen fosfataz (ALP) enzimiyle işaretlenmiş anti-SAH antikoru içeren reaktif eşzamalı olarak SAH kaplı polystyrene boncuk bulunan test tüpü içine pipetlendi. Test tüpü 30 dakika süre ile inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon işlemiyle hasta serumundan elde ettiğimiz dönüştürülmüş SAH molekülü ile tüp içindeki polystyrene boncuk üzerindeki hareketsiz SAH'ın, reaktifteki ALP işaretli anti-SAH antikoruyla bağlanmak için yarışması ve böylece üçlü kompleks oluşumu sağlandı. Oluşan kompleks dışındaki bağlanmamış enzim içeren reaktifler yıkamalı santrifüj tekniği ile uzaklaştırıldı.

Ortama substrat eklendi, işaretli kompleks dioksetane substratı ile reaksiyona girerek ışıma oluşturdu. Bu ışık "chemiluminescent substrat" tarafından emildi. Emilen bu ışık ışıma kanalından geçerken bulunan akımın şiddeti serumdaki SAH konsantrasyonunun bulunmasını sağladı.

İstatistiksel Analiz

Her iki gruba ait kantitatif değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı, kalitatif değişkenler ise % olarak ifade edildi. Her iki grubun kantitatif değişkenleri arasındaki fark "student-t test" ile, kalitatif değişkenler arasındaki fark ise "ki-kare" ile değerlendirildi. Yaş ile homosistein düzeyi arasındaki ilişki "Pearson korelasyonu" ile belirlendi.

Kollateral gelişimini etkileyen bağımsız prediktörlerin belirlenmesi için, kollateral gelişimi ile ilişkili değişkenlere "çok değişkenli lojistik regresyonu analizi" uygulandı. Kollateral gelişim için bağımsız faktörlerin rölatif risk oranları % 95 güven aralığında hesaplandı. Tüm işlemler SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmamıza yaşları 40-78 arasında ve yaş ortalamaları 60.4 ± 9.3 olan, 29'u kadın (%34) 56'sı erkek (%66) olmak üzere toplam 85 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 58.4 ± 10.1 , kadınlarda ise 64.2 ± 6.1 olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.03$).

Anjiyografik olarak Rentrop sınıflamasına göre 43 hasta kötü kollateral grubunu, 42 hasta ise iyi kollateral grubunu oluşturdu. İyi kollaterali olanlar ile kötü kollaterali olanlar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, aile hikayesi, hiperkolesterolemi varlığı gibi risk faktörleri, ilaç kullanımı, anjina pectoris varlığı, miyokart infarktüsü hikayesi gibi klinik özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo 1). Kötü kollateral grubunda diabetes mellitus oranı iyi kollateral grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.034$). İyi kollateral gelişen grupta ise angina pectorisi olanların oranı anlamlı olarak daha yüksek tesbit edildi ($p=0.005$). Yaş ortalaması kötü kollateral grubunda 61.9 ± 9.6 , iyi kollateral grubunda 58.8 ± 8.8 olarak bulundu, gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.13$). Kötü kollateral grubunda 15 kadın 28 erkek, iyi kollateral grubunda 14 kadın 28 erkek vardı, her iki grupta cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0.88$). VKİ kötü kollateral grubunda 27.0 ± 3.3 kg/m², iyi kollateral grubunda 25.9 ± 3.0 kg/m² hesaplandı ($p=0.11$). Diğer risk faktörleri açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında HT, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve aile anamnezleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ACE inhibitörü, antiagregan, beta bloker, nitrat ve statin kullanım oranları her iki grupta da benzerdi. Geçirilmiş miyokart

infarktüsü oranı kötü kollateral grubunda daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.16).

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre dağılımı

	Kötü kollateral n:43	İyi kollateral n:42	p
Yaş (ort±SD), yıl	61.9±9.6	58.8±8.8	0.11
Cinsiyet (K/E)	15/28	14/28	0.88
VKİ (ort± SD), kg/m ²	27.0±3.3	25.9±3.0	0.13
Risk faktörleri			
Hipertansiyon, n (%)	21 (49)	24 (57)	0.44
Diabetes mellitus, n (%)	16 (37)	7 (17)	0.034*
Hiperkolesterolemi, n (%)	17 (40)	14 (33)	0.55
Sigara kullanımı, n (%)	18 (42)	18 (43)	0.93
Aile öyküsü, n (%)	7 (16)	9 (21)	0.54
İlaç Kullanımı			
ACE inhibitörü, n (%)	22 (51)	20 (48)	0.74
Beta bloker, n (%)	27 (63)	24 (57)	0.60
Nitrat, n (%)	12 (28)	14 (33)	0.59
Antiagregan, n (%)	37 (86)	35 (83)	0.73
Statin, n (%)	17 (40)	12 (29)	0.29
Klinik özellikler			
Miyokart infarktüsü, n (%)	24 (56)	17 (40)	0.16
Angina öyküsü > 2 ay, n (%)	20 (49)	33 (79)	0.005*

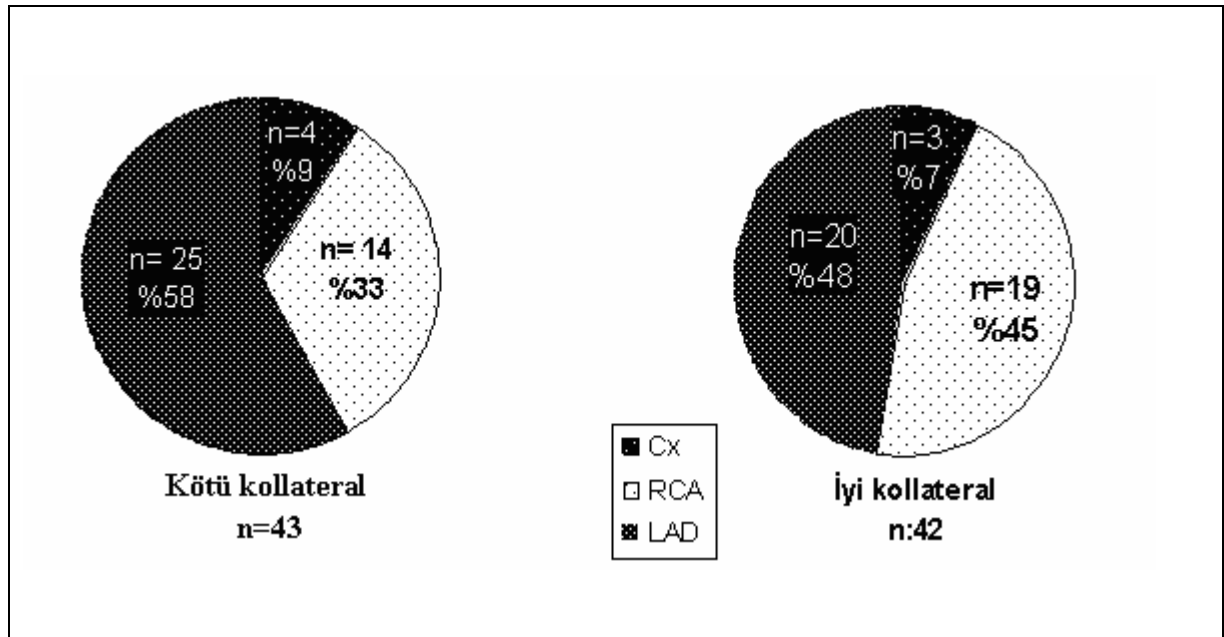
ort±SD: Ortalama ± standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, * : p<0.05.

İyi kollaterali olan grup ile kötü kollaterali olan grup anjiyografik özellikleri ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 2). Her iki grupta da en fazla tutulan damar LAD, en az tutulanı ise Cx idi. İyi kollateral grubundaki RCA tutulumu kötü kollateral grubundaki RCA tutulumuna göre daha fazla, LAD tutulumu ise daha azdı. Ancak damar tutulumu açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.49) (Şekil 3). Sorumlu lezyonların yerleşimine göre tutulan damar segmentleri proksimal ve orta diye sınıflandırıldığında, iki grupta da proksimal tutulum daha fazlaydı. Ancak her iki grup tutulan damar segmenti oranları açısından benzerdi (p=0.69) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların anjiyografik özellikleri ve homosistein düzeyleri

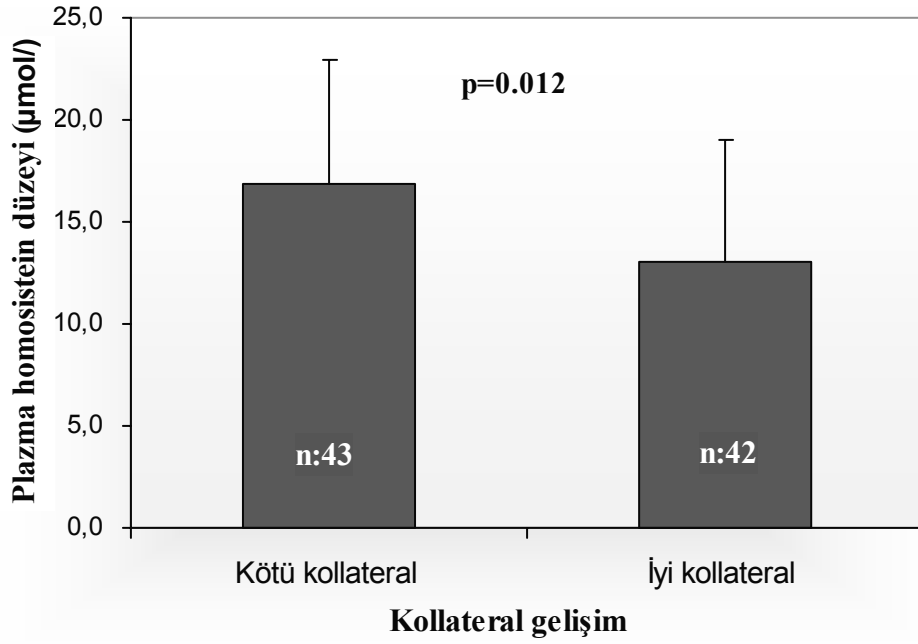
		Kötü kollateral n: 43	İyi kollateral n: 42	p
Tıkalı damar	LAD, n (%)	25 (58)	20 (48)	0.49
	RCA, n (%)	14 (33)	19 (45)	
	Cx, n (%)	4 (9)	3 (7)	
Lezyon yerleşimi	Proksimal, n (%)	29 (67)	30 (71)	0.69
	Orta, n (%)	14 (33)	12 (29)	
Homosistein düzeyi ± SD (µmol/L)		16.9±7.1	13.0±6.7	0.012*
Homosistein >15 µmol/L, n (%)		26 (60)	15 (36)	0.023*

Cx: Sirkumfleks arter, LAD: Sol ön inen arter, RCA: Sağ koroner arter, ort±SD: Ortalama± standart sapma, *: p<0.05.



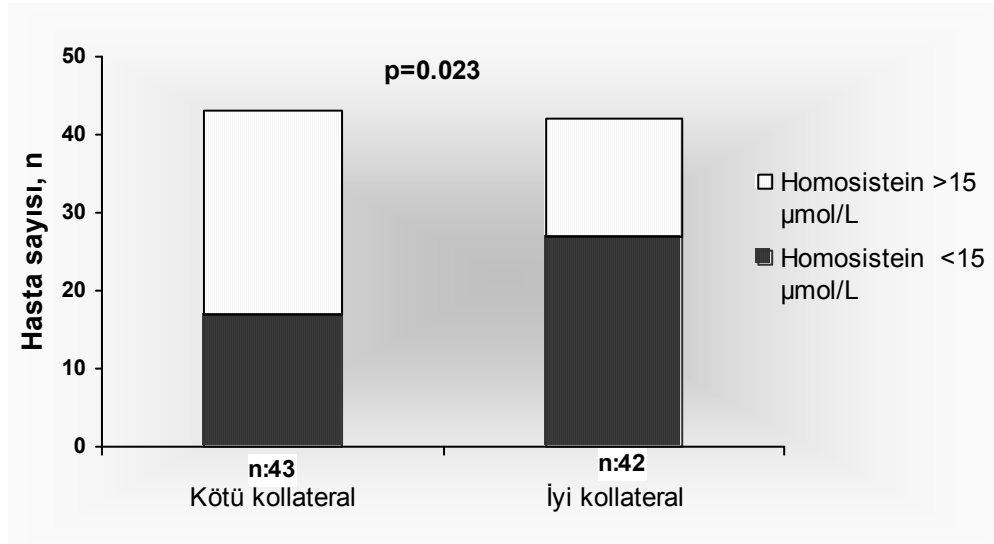
Şekil 3. İyi kollateral ve kötü kollateral gruplarının damar tutulumu açısından karşılaştırılması. Cx: Sirkumfleks arter, LAD: Sol koroner arter, RCA: Sağ koroner arter

Çalışmaya katılan hastaların homosistein düzeyi ortalaması 14.97±7.1 µmol/L olarak hesaplandı. Homosistein düzeyi kötü kollateral grubunda 16.9±7.1 µmol/L, iyi kollateral grubunda ise 13.0±6.6 µmol/L olarak saptandı. Kötü kollateral grubunda serum homosistein düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.012) (Şekil4).



Şekil 4. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişen gruplardaki serum homosistein düzeylerinin karşılaştırılması (p=0.012)

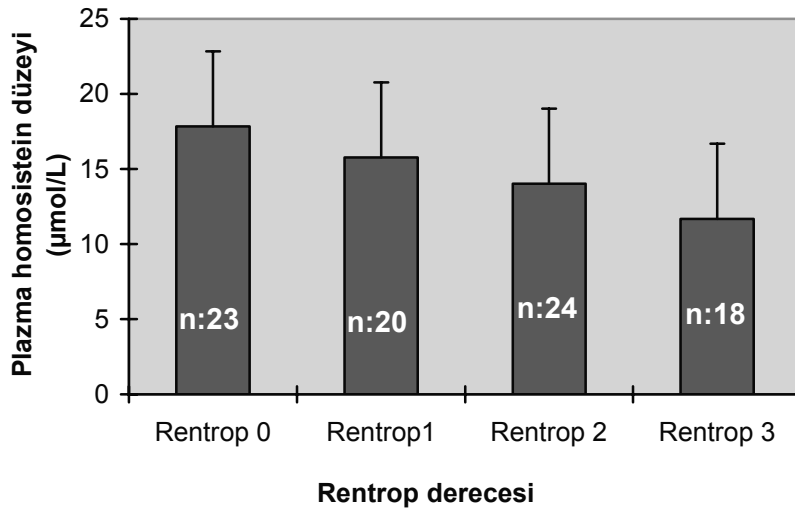
Serum düzeyinin 15 µmol/L'den yüksek olması olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi; kötü kollateral grubunda 26 (%60) hastada, iyi kollateral grubunda ise 15 (%36) hastada vardı (p=0.023) (Şekil 5).



Şekil 5. İyi ve kötü kollateral grubundaki hiperhomosisteinemili (homosistein > 15 µmol/L) hastaların karşılaştırılması (p=0.023)

Kollateral gelişimleri Rentrop sınıflamasına göre yapılan hastalar, Rentrop derecelerine göre 4 altgruba ayrıldı. Gruplar homosistein düzeyleri açısından birbirleri ile

karşılaştırıldığında homosistein artışı ile Rentrop akım azalması arasında anlamlı bir ilişki izlenmekteydi (Şekil 6). Serum homosistein düzeyi Rentrop 0 grubunda 17.8 ± 6.2 $\mu\text{mol/L}$, Rentrop 1 grubunda 15.8 ± 8.0 $\mu\text{mol/L}$, Rentrop 2 grubunda 14.0 ± 6.6 $\mu\text{mol/L}$, Rentrop 3 grubunda 11.7 ± 6.5 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Homosistein yüksekliğiyle Rentrop akım arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.022$).

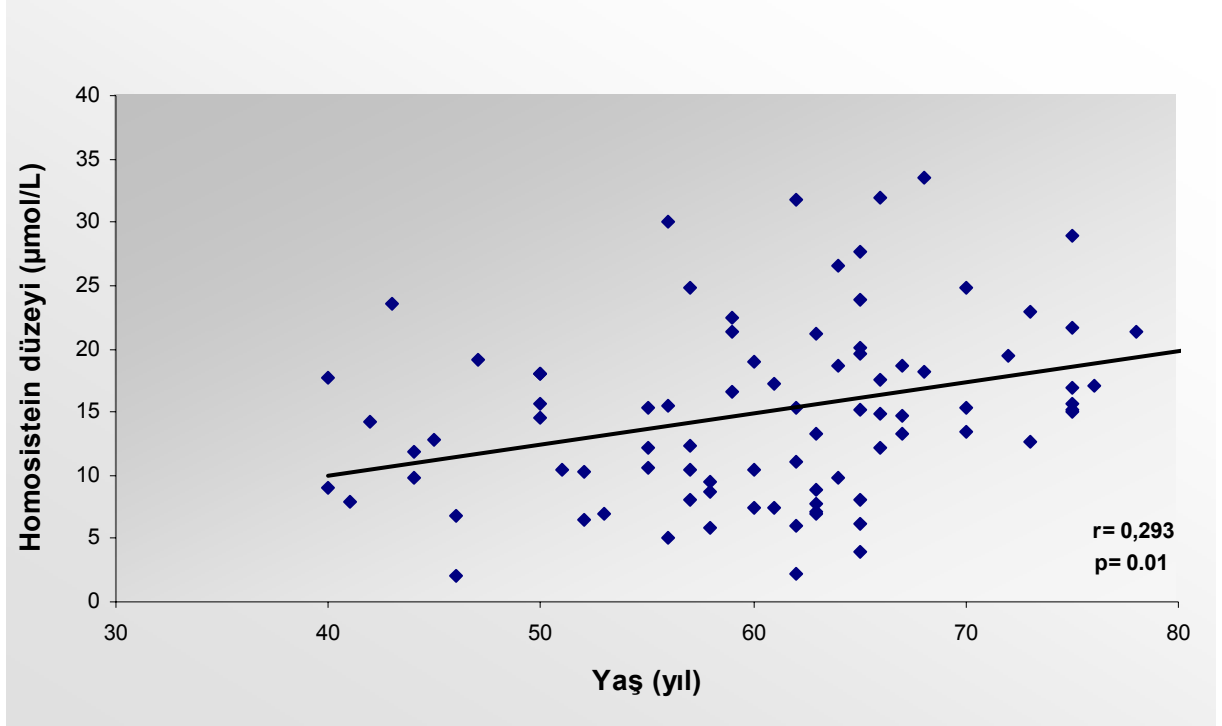


Şekil 6. Hastaların Rentrop akımlarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Kollateral Gelişimini Etkileyen Parametreler

Kollateral gelişimi iyi ve kötü olmak üzere iki gruba ayırdıktan sonra yapılan tek değişkenli analizde angina pectorisi olanlarda kollateral gelişimi daha iyi olurken, diabetes mellitus varlığı ve yüksek homosistein konsantrasyonu kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bulundu. Kollateral gelişimi için bağımsız belirleyicileri tesbit etmek için kollateral gelişimine etki edebilecek tüm değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Analizin sonucunda angina pectoris varlığı (OR [CL]: 0.23 [0.08 – 0.65], $p=0.006$), diabetes mellitus (OR [CL] : 3.23 [0.995-10.54], $p=0.05$) ve serum homosistein düzeyi (OR [CL]: 0.91 [0.84-0.97], $p=0.01$) kollateral gelişiminin bağımsız prediktörleri olarak bulundu. Angina pectoris kollateral gelişimini iyi yönde etkilerken, diabetes mellitus ile birlikte serum homosistein düzeyi kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulundu.

Çalışmadaki hastaların homosistein düzeyleri ateroskleroz için risk faktörleri; yaş (Şekil 7), cinsiyet, diabetes mellitus, sigara, hiperkolesterolemi, VKİ ve anjiyografik özellikler ile karşılaştırıldı (Tablo 3). Yaşlı hastalarda homosistein düzeyi daha yüksekti ve yaşla homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($r=0.293$, $p=0.01$) (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların yaşları ile serum homosistein düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon mevcut (pearson korelasyonu yöntemi ile, $r=0.293$, $p=0.01$)

Erkek hastalarda homosistein düzeyi daha yüksekti (Erkeklerde 16.1 ± 7.0 kadınlarda 12.9 ± 6.9) ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.056$). Homosistein düzeyi ile diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, VKİ, hipertansiyon ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi (Tablo 3).

Hastaların anjiyografik özellikleriyle homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında; tutulan damar ile homosistein düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.88$). Lezyonu proksimal segmentte olanlarda homosistein düzeyi daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.07$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubundaki hastaların risk faktörleri ile homosistein düzeyi arasındaki ilişki

Risk Faktörü		Homosistein düzeyi ort±SD (μmol/L)	p
Cinsiyet	Kadın (n:29)	12.9±7.1	0.056
	Erkek (n:56)	16.1±7.0	
VKİ	> 25 (n:66)	15.2±7.1	0.56
	<25 (n:19)	14.1±7.2	
Hiperkolesterolemi	Yok (n:54)	14.7±6.8	0.62
	Var (n:31)	15.5±7.7	
Sigara	Yok (n:49)	14.3±7.4	0.29
	Var (n:36)	15.9±6.6	
Diabet mellitus	Yok (n:62)	14.5±6.7	0.39
	Var (n:23)	16.1±8.0	
Hipertansiyon	Yok (n:40)	14.5±6.4	0.52
	Var (n:45)	15.4±7.7	
Tutulan damar	LAD (n:47)	15.2±7.1	0.88
	RCA (n:31)	14.6±7.5	
	Cx (n:7)	14.7±5.6	
Lezyon yerleşimi	Proksimal (n:59)	15.8±7.2	0.07
	Orta (n:26)	12.9±6.3	

ort±SD: ortalama± standart sapma, VKİ: Vücut-kitle indeksi, LAD: Sol ön inen arter, RCA: Sağ koroner arter, Cx: Sirkumfleks arter, *: p<0.05.

TARTIŞMA

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında, miyokart canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılardır. İyi gelişmiş kollateral damar varlığının antiiskemik etkinlik (3,8), infarkt alanının azaltılması (5,12), sol ventrikül anevrizma gelişmesinin önlenmesi (75,76), infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesinin sağlanması ile koroner mortalitenin azaltılması ve uzun dönemde surviyi uzatmak gibi (72,77) pek çok yararlı etkilerinin mevcut olduğu daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Kollateral gelişimi yeni kapillerlerin tomurcuklanması ile karakterize olan anjiyogenez ya da doğumdan itibaren normal kalplerde mevcut olan fakat işlev görmeyen koroner arterler arasında anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşması ile karakterize olan arteriyogenez şeklinde olmaktadır (12). Miyokardiyal iskemi esnasında koroner kollateral dolaşımın gelişiminde basınç gradienti ve mekanik kuvvetler ile biyokimyasal sinyaller olan büyüme faktörleri etkin rol oynamaktadır (142).

Kollaterallerin varlığı miyokardı iskemiye karşı korurken diğer yandan ilerlemiş ve ciddi koroner arter hastalığının da işareti sayılmaktadır (45). Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, ileri derecede koroner arter hastalığının varlığında kollateral gelişiminin derecesini hangi faktörlerin etkilediği tam olarak ortaya konamamıştır (143). Koroner kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilmeleri için darlık oranının %90 ve üzerinde olması ve kollateral damar çapının 100 µm'nin üzeri olması gerektiği belirtilmiştir (12). Ayrıca koroner oklüzyon sonrası kollaterallerin gelişim sürecinin tamamlanması için üç ile beş hafta sürenin geçmesi gerekmektedir (74). Kollateral damar gelişiminde kollateral akımı veren (donör) arterdeki darlık da önemli bir faktördür (139). Bizim çalışmamıza bu sebeplerle sadece tek damarında tama yakın ya da tam tıkalı

(anatomik ya da fonksiyonel) lezyonları olan ve oklüzyonunu iki aydan daha uzun süreli olduğu düşünülen vakalar alınmış olup, son iki ay içerisinde miyokart infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Angina pectoris varlığı ve süresinin kollateral gelişimi için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Fulton yaptığı posmortem incelemelerde uzun süreli iskemik semptomlarla yaşayan hastaların kollateral gelişiminin daha iyi olduğunu gözlemlemiştir (66). Piek ve ark. (65) angina süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu öne sürmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da kollateral dolaşımın, infarktüs öncesi angina pectorisi olan hastalarda anginası olmayanlara göre daha iyi geliştiği gösterilmiştir (68,144). Koroner iskemi sırasında hazır durumda bulunan ve akım stresi etkisi ile ve vasoaktif aminler sayesinde ilk planda oluşan kollateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir, ancak iskemik cevabın artması kronik dönemde ve neovaskülarizasyon sürecinden geçerek gelişen subendokardiyal kollaterallerin gelişimine zemin hazırlamaktadır (72). Bizim çalışmamızda da kollateral gelişimi iyi olan grupta 2 aydan daha uzun süreli angina pectoris varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.005$) (Tablo 1). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de angina pectorisin kollateral gelişimi için bağımsız bir prediktör olduğunu tesbit ettik (OR [CL]: 0.23 [0.08-0.65], $p=0.006$). Angina varlığının iskeminin bir bulgusu olduğu ve iskeminin şiddet ve süresinin kollateral gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülürse süregelen angina varlığında kollateral gelişimin daha iyi olacağı öngörülebilir. Ayrıca AMI sonrası angina varlığı da canlı miyokart dokusunun indirek bir göstergesidir. Koroner kollateralleri iyi gelişmiş hastalarda infarktüs sonrası canlılığın daha iyi korunduğu ve canlı kalan bu bölgeninde anginaya yol açtığı düşünülürse AMI sonrası anginalı hastalarda da iyi kollateral gelişimi beklenen bir bulgu olmalıdır.

Kollateral dolaşım varlığının ve artan kollateral derecesinin AMI geçirmiş hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının iyileşmesi ile olan olumlu korelasyonu iyi bilinmektedir. Ayrıca tam tıkalı koroner lezyonlu hastalarda iyi gelişmiş kollateral dolaşım varlığında Q dalgalı AMI oranının da daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (145). Ancak kollateral damarların AMI gelişimini engellemediğini ileri süren farklı görüşler de vardır. Helfant ve ark. (146) kollateralleri olan ve olmayan hastaları karşılaştırmışlar, her iki grup arasında geçirilmiş MI açısından anlamlı fark bulamamışlar, 23 aylık takiplerinde de AMI insidansını her iki grupta eşit bulmuşlardır (146). Biz çalışmamızda iyi kollaterali olan grupta geçirilmiş Q dalgalı MI sıklığını daha düşük bulduk, ancak her iki grup arasındaki fark anlamlı düzeye ulaşmadı (%56'ya %40 $p=0.12$) (Tablo 1). Koroner arterdeki tıkanıklık her zaman infarktüsle sonuçlanmamaktadır. Yapılan çalışmalarda da koroner damarında tam tıkanıklık olan

hastaların %28-44'nün MI geçirmediği görülmüştür (147). Bizim çalışmamızda da kötü kollateral grubundaki hastalarda MI geçirmeyenlerin oranı %44 idi. Bu hastaların koroner arterlerinde tam tıkanıklık olması ve kollateralleri gelişmemesine rağmen MI gelişmemişti. Anjiyografik olarak kollateral izlenmemesine rağmen revaskülarizasyonla sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlanması durumu, anjiyografide görüntülenemeyen kapiller düzeydeki kollateral akımın miyokart fonksiyonlarını hiberne bir şekilde korumasına bağlanmaktadır (29). KAG'da 100 µm'nin üzerindeki kollateralleri görüntüleyebildiğimiz düşünülürse, bizim çalışmamızda da kötü kollateral grubundaki vakaların bir kısmında anjiyografik olarak gözükmeyen düzeydeki kollateral akımının varlığı infarktüs gelişmesini engellemiş olabilir. Kollateral akımın değerlendirmesinde anjiyografiyi kullanmamız ve anjiyografinin kollateral değerlendirmesindeki bu kısıtlılığı da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Diabetes mellituslu hastalar, koroner aterosklerozun hem agresif formuna hem de daha erken başlangıçlı olmasına eğilimlidirler ve bu hastaların mortalite risklerinin de diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir (148). DM'nin kollateral gelişime etkisi üzerine ise farklı görüşler vardır (149-151). Melinodis ve ark. (149) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre koroner kollateral damar gelişim oranını daha yüksek bulmuşlar. Zbinden ve ark. (150) DM'si olanlarla olmayanları karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki hasta grubu arasında kollateral akım yönünden anlamlı farklılık bulamamışlar. Abacı ve ark. (151) ise DM'li hastalarda kollateral gelişimin daha zayıf olduğunu göstermişlerdir. DM diyabetik retinopatide olduğu gibi anjiyogenezi uyardığı ancak arteriyogenezi ise inhibe ettiği bilinmektedir (152). Abacı ve ark. (151) diyabetik hastalarda kollateral gelişiminin daha zayıf olduğunu, bununla kollateral gelişiminde önemli bir rolü bulunan endotel fonksiyonlarının, diyabetlilerde bozulmuş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda kötü kollateral grubunda DM'li hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.034$) (Tablo 1). Lojistik regresyon analizinde de DM'un kollateral gelişimi için bağımsız bir negatif prediktör olduğunu tesbit ettik (OR [CL]: 3.23 [0.995-10.54], $p=0.05$). Bu duruma DM'nin sebep olduğu endotel disfonksiyonun yanı sıra VEGF kaynaklı anjiyogenezin düzenlenmesiyle ilişkili NO'nun da DM'de yapımının bozulmuş olması yol açıyor olabilir (151). Diğer yandan kollateral akımın anjiyografik değerlendirilmesinde büyüklükleri itibarıyla arteriyogeneze kaynaklı kollaterallerin görüntülenebilmesi daha olasıdır ve DM'de ön planda arteriyogeneze kaynaklı kollateral gelişimin bozulduğu ortaya çıkmaktadır (152). Çalışmamızda da kollateral akım anjiyografik olarak değerlendirilmiş olduğu düşünülürse DM'li hastalarda

arteriyogenezin inhibe olması bağı kollateral gelişimin daha kötü olması neticesi bu bilgilerle uyuşmaktadır, DM varlığı kötü kollateral gelişimini ile ilişkili bulunmuştur.

Homosisteinin KAH gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KAH, inme veya periferik damar hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmalarda serum homosistein düzeyi kontrollere göre daha yüksek tesbit edilmiştir (85,119,120,153). Gözlemsel çalışmalarda hafif derecede artmış homosistein düzeyi ile KAH ve inme arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (123-125). Laboratuvar çalışmalarında da yüksek homosistein konsantrasyonun hem trombojenik hem de aterojenik etkisi gösterilmiştir (154). Yirmi prospektif çalışmayı kapsayan bir metaanalizin sonucunda da serum homosistein düzeyindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik bir artış KAH riskinde %32'lik bir artışla ilişkili bulunmuş ve aralarında nedensel bir ilişki olduğu belirtilmiştir (138). Avrupa'nın 9 ülke ve 19 merkezinde yapılan çalışmada 800 normal sağlıklı bireylerin homosistein düzeylerinin dağılımında 80 persantile karşılık gelen 12.1 $\mu\text{mol/L}$ ve üzeri homosistein düzeyleri geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat artmış vasküler olayla ilişkili bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda tüm vakalar KAH idi ve homosistein düzeyi ortalamasını 14.9 $\mu\text{mol/L}$ gibi yüksek bir düzeyde bulduk.

Koroner kollateral gelişiminde miyokardiyal iskemi esnasında basınç gradienti ve mekanik kuvvetler ile biyokimyasal sinyaller olan büyüme faktörleri etkin rol oynamaktadır. Bununla birlikte hastalar arasında koroner darlık ve miyokardiyal iskemiye rağmen kollaterallerin gelişimi açısından farklılık olması, darlık ve iskemi yanında ek bazı faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir. Homosisteinin insanlarda koroner kollateral gelişimindeki etkisi üzerine bilgilerimiz sınırlıdır ve net değildir. Biz bu amaçla homosistein yüksekliğinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Biz çalışmamızda tek damar total tıkalı hastalarda serum homosistein düzeyi ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızın sonucunda kötü kollateral grubunda serum homosistein düzeyini iyi kollateral grubuna göre belirgin derecede yüksek bulduk ($p=0.012$) (Şekil 5). Çalışmamızda ayrıca hastalar Rentrop sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında da homosistein düzeyi ile Rentrop akım arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tesbit ettik ($p=0.022$) (Şekil 6). Lojistik regresyon analizinde serum homosistein düzeyi yüksekliğini koroner kollateral gelişimi için negatif bir prediktör (OR [CL]: 0.91 [0.84- 0.98]) olarak tesbit ettik. Serum homosisteinin düzeyi ile kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları araştırdığımızda daha önce yapılan iki çalışma vardı ve sonuçlar birbirinden farklıydı (27,28). Nagai ve ark. (28) 12'si total tıkalı 49 tek damar lezyonlu 82 hasta ile yaptıkları çalışmada serum homosistein düzeyi KAH'lı grupta normal gruba göre, çok damar hastalıklı grupta da tek damar hastalığı olanlara göre daha yüksek tesbit edilmiştir. Bu çalışmada tek damar hastalığı olanlarda

kollateral gelişimin etkileyen faktörler serum homosistein düzeyi, angina varlığı ve darlık yüzdesi olarak belirlenmiştir. Bilindiği üzere kollaterallerin iyi görüntülenebilmesi için darlık derecesinin %90 ve üzeri olduğu belirtilmektedir (45,46). Ancak Nagai ve ark. (28) yaptığı çalışmada önemli darlık olarak %50'nin üzerindeki darlıklar çalışmaya alınmış ve beklenildiği üzere iyi kollateral grubunda darlık yüzdesi kötü kollateral grubuna göre ileri derecede yüksek çıkmış ve güçlü bir etken olarak belirlenmiştir. Bu etkiden kaçınmak için 19 total tıkalı altgrupta yaptıkları analizde kötü kollateral grubunda serum homosistein düzeyini belirgin olarak yüksek bulmuşlar ve serum homosistein düzeyinin kollateral gelişimi için bağımsız negatif bir faktör olduğu belirtmişlerdir. Yakın zamanda Sayar ve ark. (27) ise bizim çalışmamıza benzer bir dizaynla; tek damar total tıkalı 56 vaka ile yaptıkları çalışmada ise iyi ve kötü kollateral grubunda serum homosisten düzeyi açısından anlamlı fark bulamamışlar, iyi kollateral gelişimine etki eden faktörün sadece angina süresinin olduğunu belirlemişler ve homosistein düzeyinin kollateral gelişimine bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda Nagai ve ark.'nın sonuçlarına benzer olarak kötü kollateral grubunda serum homosistein seviyesinin daha yüksek olduğunu ve yüksek serum homosistein konsantrasyonunun kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu tesbit ettik.

Homosistein yüksekliği ateroskleroz için bir risk faktörünün olmasının yanı sıra aynı zamanda bu hastalarda artmış miyokardial hasarlanma ve artmış mortalite ile de ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (21,131). Akut koroner sendrom gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada AMI ve kararsız angina pektorisli hastaların hastaneye geliş esnasındaki homosistein düzeyleri ile uzun dönem kardiyak olay ve ölüm arasında lineer bir ilişki saptanmış. Bu çalışmada homosistein seviyesi 12.2 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olanlarda 2.6 kat artmış kardiyak olay riski bulunmuş ve akut koroner sendromlu hastalardaki homosistein seviyelerinin geç dönem olaylarının güçlü bir öngördürücüsü olabileceği sonucuna varılmıştır (21). Yine akut koroner sendromlu hastalarda miyokardial hasarlanmanın ölçüsü olarak kardiyak troponin T yüksekliğinin alındığı bir çalışmada, kan homosistein düzeyi yüksekliğinin akut koroner sendromda miyokardiyal hasarlanma açısından yüksek risk ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (131). Bu sonuçlar yüksek homosistein düzeyinin hiperkoagülabl durum yaratmasının yanı sıra endotel bağımlı vazodilatasyonu bozarak koroner akım rezervini daha da sınırlandırmasından kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (21,131). Akut koroner sendromlu hastalarda iyi kollateral gelişimin miyokardial hasarı engelleyici ve geç dönem survey üzerine olumlu etkisi iyi bilinmektedir.

Bu hastalarda homosistein yüksekliğinin miyokardiyal hasarı ve geç kardiyak olayları arttırmasının bir sebebidir, kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkisi olabilir.

İnsan kalbinde koroner kollateral damarların anjiyogenez ve arteriyogenez şeklinde iki farklı tipte adaptasyon mekanizmalarının birlikte gelişmesiyle olduğuna inanılmaktadır (156). Kollateral damarların olgunlaşma sürecinde de endotel hücrelerinin çok önemli rollerinin olduğu bilinmektedir (13,14). Hiperhomosisteineminin ise insan ve hayvanların arter ve arteriyollerinde endotelial yapıyı bozduğu (82,110,157) oluşturulan yüksek plazma homosistein konsantrasyonunda endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı yapılan mikroskopik incelemelerde gösterilmiştir (158-160). Biz çalışmamızda homosistein yüksekliği olan hastalarda kollateral gelişimin kötü yönde etkilendiğini tesbit ettik. Bu hastalardaki kötü kollateral gelişimine, hiperhomosisteineminin sebep olduğu endotel disfonksiyonu yol açmış olabilir. Kollateral gelişiminde endotel fonksiyonlarının rolünün çok önemli olduğu (13,14) ve endotel fonksiyonlarının yüksek homosistein konsantrasyonlarında bozulduğu (15,82) bilinmektedir. Bizim sonuçlarımız da bu bilgilerle uyumludur.

Hiperhomosisteinemi varlığında NO sentez ve biyoyararlanımının azaldığı, hiperhomosisteineminin zararlı etkilerinin bir kısmının da bu yolla ortaya çıktığı bilinmektedir (112,158). NO anjiyogenezde düzenleyici olarak önemli rol oynamaktadır (38). Güçlü bir anjiyogenik sitokin olan VEGF'e bağlı anjiyogenezin NO sentaz inhibitörlerince zayıflatıldığı gösterilmiş (161,162), Murohara ve ark. (38) da endotelial NOS geni eksik farelerde anjiyogenezin ciddi bir şekilde engellendiğini göstererek anjiyogenezde NO'nin rolünü ortaya koymuşlardır. Bu verilerle Duan ve ark. (163) hafif düzeyde hiperhomosisteinemi oluşturdukları ratlarda kollateral damar oluşumu ve anjiyogenez cevabını araştırmışlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homosistein düzeyi yüksek olan grupta iskemik bölgedeki kan akımı cevabının ileri derecede zayıfladığını, hem makrovasküler ve hem de mikrovasküler düzeyde damar gelişiminin bozulmasıyla kan akımının azaldığını tesbit etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda hiperhomosisteinemi durumunda azalmış NO biyoaktivitesinin, anjiyogenezin bozulmasının nedenlerinden biri olabileceği sonucuna varılmıştır. İnsan kalbinde kollateral damarların gelişiminde arteriyogenezin belirleyici olduğu iddia edilmekle birlikte anjiyogenez ve arteriyogenezin beraber geliştiği de yaygın kabul edilen görüşdür (156). Bizim çalışmamızdaki homosistein yüksekliğine bağlı azalmış kollateral gelişimin bir nedeni de, homosistein yüksekliğinin sebep olduğu NO seviyesinin azalmasına bağlı anjiyogenezin inhibisyonu (163), dolayısıyla kollateral gelişimin olumsuz etkilenmesi olabilir.

Nitrik oksitin anjiyogenezdeki rolü iyi bilinmekle birlikte, arteriyogenez üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Ancak yakın zamanda fareler üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucunda eNOS'un uyarılmasının, endotel hücre proliferasyonu yoluyla arteriyogenezi aktive ettiği ve bu yolla kollateral damar gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiş ve NO'nun arteriyogenezdeki rolü de ortaya konmuştur (164). Bu sonuçlar bize NO'nun anjiyogenez yanında arteriyogenezde de anahtar rol oynayarak kollateral gelişiminin her iki şeklinde de görev aldığını göstermektedir. Hiperhomosisteineminin NO seviyesini düşürdüğünü göz önünde bulundurursak, bu yolla arteriyogenezin gelişimini inhibe etmesi olası gözükmemektedir. Bu bilgilerle, çalışmamızdaki homosistein yüksekliği olan hastalardaki kötü kollateral gelişimin bir diğer nedeni de, hiperhomosisteineminin neden olduğu NO seviyesinin azalmasının anjiyogenez yanında arteriyogenezi de inhibe etmesi ve bu yolla kollateral gelişimini olumsuz etkilenmesi olabilir.

SONUÇLAR

Bu çalışma güncel KAH risk faktörlerinden yüksek plazma homosistein düzeylerinin koroner kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Bizim sonuçlarımız kollateral gelişim ile homosistein düzeyi arasındaki ilişki konusunda literatür bilgilerimizin çok sınırlı olması, bu konuda daha önce yapılan ve birbirinden farklı sonuçlar alınan çok az sayıda çalışma olması sebebiyle bu konuya ek katkı sağlayabilecek niteliktedir. Bizim bulgularımız da daha önce yapılan ve yüksek homosistein düzeylerinin kötü kollateral gelişimini ile ilişkili olduğunu ilk kez ortaya koyan çalışmanın sonuçlarıyla bu konuda benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın sonucunda:

1. Koroner arter hastalarında DM varlığının koroner kollateral damar gelişimini olumsuz yönde etkilediğini tesbit ettik.
2. Litaratür bilgileri ile uyumlu olarak angina pektoris olan hastalarda koroner kollateral damar gelişiminin daha iyi olduğunu gözlemledik.
3. Yüksek homosistein düzeylerinin kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğunu.
4. Homosisteinin kollateral gelişimine olan bu olumsuz etkisinin aterosklerozda olduğu gibi doğrusal olduğunu tesbit ettik.

Bu sonuçlarımıza göre kötü kollateral gelişimi olan koroner arter hastalarında diğer faktörlerin yanında serum homosistein düzeyinin de göz önünde tutulması gerekli olacaktır. Koroner arter hastalarında hiperhomosisteinemisinin tedavisi, özellikle kötü kollateral gelişimi

olan hastalarda önem kazanabilir. Kollateral gelişimin hiperhomosisteinemi tedavisine vereceği yanıtın ortaya konabilmesi için bu konudaki randomize çalışmalara ihtiyaç vardı

ÖZET

Yüksek serum homosistein konsantrasyonu vasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Homosistein endotelial hasarlanmaya sebep olarak anjiyogenezin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan endotel hücre proliferasyonu inhibe etmektedir. İnsan kalbinde kollaterallerin gelişmesi temel olarak arteriyojenik/anjiyojenik tip adaptasyonların birlikte oluşması ile meydana gelmektedir. Kollateral dolaşım, koroner damarlarda kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımının sağlanmasında yetersizlik olduğu durumlarda devreye giren ve ihtiyacı karşılayan potansiyel alternatif bir kaynak olması açısından önemlidir.

Biz bu çalışmamızda tek damar koroner arter hastalarında serum homosistein düzeyinin kollateral dolaşımın gelişimindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya yalnızca tek damarında total/subtotal tıkanıklık bulunan 85 hasta (56 erkek, ortalama yaş 60.4 ± 9.3) hasta alındı. Kollateral gelişimin sınıflaması Rentrop metoduna göre yapıldı. Serum homosistein düzeyinin ölçümü yarışmalı immunoassay yöntemi ile yapıldı. Kötü kollaterali olanlarda ($n=43$, Rentrop sınıf 0 ve 1) serum homosistein düzeyi (16.9 ± 7.7 $\mu\text{mol/L}$), iyi kollaterali olanlara ($n=42$, Rentrop sınıf 2 ve 3) göre daha yüksek bulundu (13.0 ± 46.6 $\mu\text{mol/L}$) ($p=0.012$). Lojistik regresyon analizinin sonucunda diabetes mellitus ve hiperhomosisteinemisinin ($p=0.01$, odds ratio 0.91, %95 güven aralığında 0.84–0.97) kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediği, angina pectorisin ise olumlu yönde etkilediği görüldü.

Bu çalışma koroner arter hastalarında serum homosistein düzeyinin kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, kollateral dolaşım, homosistein

SERUM LEVEL OF HOMOCYSTEINE IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF COLLATERAL CIRCULATION IN PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE

SUMMARY

Elevated serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of vascular disease. Homocysteine induces endothelial injury and inhibits endothelial cell proliferation, which is a key role in angiogenesis. In the human heart, a mixed arteriogenic/angiogenic type adaptation is an essential step in the development of collaterals. Collateral circulation potentially offers an important alternative source of blood supply when the coronary vessel fails to provide sufficient blood.

The purpose of the present study was to investigate the role of serum homocysteine concentrations on development of collateral circulation in single-vessel coronary artery disease. 85 patients (56 men, mean age 60.4 ± 9.3) of pure single-vessel total/subtotal occlusion were studied. Development of collaterals was classified by Rentrop's method. Serum homocysteinemia levels were measured by competitive immunoassay method. The level of homocysteine in the group with poorly developed collaterals ($n=43$, Rentrop class 0 and 1) was significantly higher than that in the group with well-developed collaterals ($n=42$, Rentrop class 2 and 3) of the patients ($16.9 \pm 7.7 \mu\text{mol/L}$ vs $13.0 \pm 4.6 \mu\text{mol/L}$, $p=0.012$). Univariate and multivariate analyses revealed that diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia

negatively affected the development of collaterals ($p= 0.01$, odds ratio 0.91, 95% confidence interval 0.84–0.97), whereas the duration of angina pectoris had a positive effect.

This study clearly demonstrates that the serum level of homocysteine is independently and inversely associated with the development of collateral circulation in coronary artery disease patients.

Key words: Coronary artery disease, collateral circulation, homocysteine

KAYNAKLAR

1. Levy D, Wilson PW. Atherosclerotic cardiovascular disease: An epidemiologic perspective. In: Topol EJ (Ed.). Textbook of cardiovascular Medicine, Philadelphia: Lippincott- Raven Publisher;1997:12.
2. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklâmcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. İstanbul, Temmuz 2003.
3. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. Am Heart J 1978;95:570-7.
4. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. Circulation 1993;87:1513-23.
5. Charley R, Cohen M. The role of coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. Am heart J 1993;126:937-45.
6. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, et al. Angiogenesis gene therapy: Phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. Circulation 1999;100:468-74.
7. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. Circulation 1998;98:2800-4.
8. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. Circulation. 1996 15;94:610-3.
9. Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Alpert D, Vetrovec GW. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. Am Heart J 1991;121:876-80.

10. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
11. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999;43:44-57.
12. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
13. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factor and the vascular endothelium. *Am Heart J*. 1996;131:379-84.
14. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Markert T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:513-8.
15. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, Schouten EG, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:989-95.
16. Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, Freedberg RS, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. Correlation between plasma homocysteine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;133:534-40.
17. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
18. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
19. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, Haginoshita S, Goto S, Aoike I, et al. Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 1999;63:692-6.
20. Schnyder G, Pin R, Roffi M, Flammer Y, Hess OM. Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 2001;8:1027-30.
21. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble IM. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:605-10.
22. Chambers JC, McGregor A, Jean Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset of vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1999;99:1156-60.
23. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21.
24. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.

25. Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T, et al. Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2579-85.
26. Nagai Y, Tasaki H, Takatsu H, Nihei S, Yamashita K, Toyokawa T, et al. Homocysteine inhibits angiogenesis in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281:726-31.
27. Sayar N, Terzi S, Bilsel T, Yilmaz HY, Orhan L, Cakmak N, et al. Plasma homocysteine concentration in patients with poor or good coronary collaterals. *Circ J* 2007;71:266-70.
28. Nagai Y, Tasaki H, Miyamoto M, Nihei S, Kobayashi K, Yamashita K, et al. Plasma level of homocysteine is inversely-associated with the development of collateral circulation in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circ J* 2002;66:158-62.
29. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Ed.). *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. Six edition WB Saunders Company 1997;Chapter 34:1087-108.
30. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405.
31. Olsson RA, Burger R, Spaan JAE. Coronary circulation. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katrz AM, Morgan HE (Eds.). *The Heart and Cardiovascular system*. 2nd ed. New York: Raven Pres;1991:1993.
32. Royen N, Piek JJ, Buschman I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2000;49:543-53.
33. Schapper W and Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999;43:835-7.
34. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
35. Heilman C, Beyersdorf F and Lutter G. Collateral growth: cells arrive at the construction site. *Cardiovascular Surgery* 2002;10:570-8.
36. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF. Significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.
37. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
38. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998;101:2567-78.
39. Drummer C, Ludke S, Spannagl M, Schramm W, Gerzer R. The nitric oxide donor SIN-1 is a potent inhibitor of plasminogen activator inhibitor release from stimulated platelets. *Thromb Res* 1991;63:553-6.

40. Diamond SL, Eskin SG, Mc Intire LV. Fluid flow stimulates plasminogen activator secretion by cultured human endothelial cells. *Science* 1989;243:1483-5.
41. Isner JM. Angiogenesis. In: Topol EJ (Ed.). *Textbook of cardiovascular Medicine*. Lippincott-Raven Publishers 1998; Chapter 92:2491-518.
42. Aleyda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:58-60.
43. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
44. Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:57.
45. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* 1997;17-21.
46. Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J* 1994;151:65.
47. Heil M, Eitenmüller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006;10:45-55.
48. Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967;23:595-6.
49. Franklin D, McKown D, McKown M, Hartley J, Caldwell M. Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs (abstract). *Fed Proc* 1981;30:339.
50. Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990;25:1103.
51. Schapper W. New Paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:193-8.
52. Fleish M, Billinger M, Eberli FR, Garachemani AR, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1-to 3-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1945-50.
53. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:645.
54. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
55. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
56. Lazaraus DF, Scheinowitz M, Shou M. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145.

57. Janagisava A, Uchida Y, Nakamuru F, Tomara T, Kido H, Kamijo T. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992;25:1401-3.
58. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62-6.
59. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/ vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997;95:1030-7.
60. Metais C, Li J, Li J, Simons M, Sellke FW. Effect of coronary artery disease on expression and microvascular response to VEGF. *Am J Physiol* 1998;275:1411-8.
61. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation* 2000;102:3098-103.
62. Ferrara N, Gerber HP. The vascular endothelial growth factor family. In: Ware JA, Simons M (Eds.). *Angiogenesis and cardiovascular Disease*. Oxford University Press New York 1999;101-27.
63. Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinant of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subject. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:297-303.
64. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: A prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
65. Piek JJ, Van Leibern 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;29:275-82.
66. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964;9:18-23.
67. Hirai J, Fujita M, Yamanishi K, Ohno A, Miwa K, Sasayama S. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;124:19-24.
68. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;47:139-43.
69. Schaper W. Influence of physical exercise on coronary collateral blood flow in chronic experimental two-vessel occlusion. *Circulation* 1982;65:905-12.
70. Marcus ML. The coronary circulation. In: Marcus ML (Ed.). *The coronary Circulation in Health And Disease*. New York, McGraw-Hill Book Co. 1983 pp.221-41.
71. Fujita M, Sasayama S, Asanoi H, Nakajima H, Sakai O, Ohno A. Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988;77:1022-9.
72. Dağdelen S. Editöryel Yorum: Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım ve Sol Ventrikül Fonksiyonları. *Ana Kar Der* 2002;2:96.

73. Frank MW, Harris KR, Ahlin K, Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:658-63.
74. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1088-93.
75. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1256-62.
76. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38: 263-71.
77. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
78. Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1983;9:333-7.
79. Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:949-55.
80. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation* 1991;83:739-46.
81. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaga J, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:512-8.
82. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
83. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
84. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
85. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
86. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98.
87. Blann AD. Endothelial cell damage and homocystein. *Atherosclerosis* 1992;94:89-91.
88. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocystein. *J Clin Invest* 1986;77:1370-6.

89. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:24-9.
90. Lang D, Kredan MB, Moat SJ, Hussain SA, Powell CA, Bellamy MF, et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:422-7.
91. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.
92. Malinow MR, Dyell PB, Hess DL. Reduction of plasma homocystein level by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Eng J Med* 1998;338:1009-15.
93. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nature Medicine* 1996;2:386-9.
94. Finkelstein JD. Methionin metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-37.
95. Temel i, Ozerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;9:149-57.
96. Finkelstein JD. The metabolism of homocystein: pathways and regulation. *Eur J pediatr* 1998;157(suppl 2):40-4.
97. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
98. Ueland PM, Refsum H, Stabler AP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
99. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey D, Lundeberg P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, and enzymology. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1253-60.
100. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997;20:286-94.
101. Grag UC, Zheng ZJ, Folsom AR, Moyer YS, Tsai MY, McGovern P, et al. Short-term and long-term variability plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997;43:141-5.
102. Kraus JP. Biochemistry molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998;157 (suppl) S:50-3.
103. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (Eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Vol.1. New York: Mc Graw Hill, 1995:1279-327.
104. Carey MC, Donovan DE, Fitz Oerald O, McAuley FD. Homocystinuria. I. A clinical and pathologica 1 study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25.
105. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.

106. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg ICH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J Am Med Association* 1993;270:2693-8.
107. Bostom AG, Lathrop L. Homocysteinemia in end stage renal disease: prevalence, etiology, potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney International* 1997;52:10-20.
108. Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HJ, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ. Vitamin B-6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nut* 1990;51:1058-61.
109. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, Doyle M, Shields DC, Barry R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:208-11.
110. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291:537-43.
111. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
112. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;9:308-18.
113. Blom HJ, Kleinvelde HA, Boers GH, Demacker PN, Hak-Lemmers HL, Te Poele-Pothoff MT, et al. Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Invest* 1995;25:149-54.
114. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901.
115. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;97:146-53.
116. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE. Expression of a constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;96:2521-7.
117. Naruszewicz M, Mirkiewicz E, Olszewski AJ, Szostak WB. Thiolation of low-density lipoprotein by homocysteine thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994;4:70-7.
118. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
119. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995;332:328-9.
120. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr (Ed.). *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992:183-236.
121. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989;79:1180-8.

122. Perly IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SW, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocystein concentration and risk of stroke in middle aged british men. *Lancet* 1995;346:1395-8.
123. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
124. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-9.
125. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, de Garmo P. Elevated plasma homocystein concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21:572-6.
126. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
127. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
128. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
129. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997 24;337:230-6.
130. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble IM. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:605-10.
131. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble IM. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1217-22.
132. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996;15:136-43.
133. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1947-53.
134. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-10.
135. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993;87:1107-13.
136. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner arter hastalığının yeni risk faktörleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;1:4-12.

137. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
138. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
139. Fujita M, McKown DP, McKown MD, Franklin D. Effects of stenoses of donor arteries on collateral flow and regional myocardial function in conscious dogs with well-developed coronary collateral circulation. *Coron Artery Dis* 1991;2:815-22.
140. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756-824.
141. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
142. Koerselman J, Yolanda VDG, Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:2507-11.
143. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: Functional collateral channel measurements in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872-8.
144. Nitzberg WD, Nath HP, Rogers WJ, Hood WP Jr, Whitlow PL, Reeves R, et al. Collateral flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:729-36.
145. Dewood M, Stifter W, Simpson C. Coronary arteriographic findings soon after non Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
146. Helfant R, Kemp H, Gorlin R. Coronary atherosclerosis, coronary collaterals and their relation to cardiac function. *Ann intern Med* 190;73:189-93.
147. Levin F, Fos T, Lee J, Boltaxe H. Coronary collateral circulation and distal coronary runoff. The key factor in preserving myocardial contractility in patients with coronary artery disease. *AJR* 1973;119:474-83.
148. Abbott RD, Donohue RP, Kannel WB, Wilson PF. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women the framingham study. *JAMA* 1988; 3456-60.
149. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretsou E, Hadanis S, Hajissavas I, et al. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and non-diabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999;22:465-71.
150. Zbinden R, Zbinden S, Billinger M, Windecker S, Meier B, Seiler C, et al. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. *Heart* 2005;9:1289-93.

151. Abacı A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on the formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
152. Schapper W (Editorial). Collateral Circulation and Diabetes. *Circulation* 1999;99:2224-6.
153. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998;140:349-56.
154. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
155. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
156. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis: A new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:543-53.
157. Matthias D, Becker CH, Riezler R, Kindling PH. Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and hypertensive rats following application of high doses of methionine. *Atherosclerosis*. 1996;122:201-16.
158. Ungvari Z, Pacher P, Rischak K, Szollar L, Koller A. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet induced hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;1899-904.
159. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-52.
160. Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997;11:1157-68.
161. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ, et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:2625-34.
162. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131-9.
163. Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T, et al. Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2579-85.
164. Wu XQ, Cai WJ, Luo XG. Expression of eNOS in the endothelial cells during the arteriogenesis of pig hind-limbs. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31:63-5.

EKLER



Oturum Sayısı: 03

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yerel Etik Kurul Başkanlığı

Karar Tarihi
09.03.06

7-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 09.03.2006 tarihinde “**Koronar Arter Hastalarında Serum Homosistein Düzeyi ile Koroner Kollateral Dolaşım Arasındaki İlişki**” adlı TÜTFEK-2006/036 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Zihni AKTAŞ’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN ve Yrd.Doç.Dr.Ufuk USTA izinli olmaları nedeniyle katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılacağı, Doç.Dr.Fatih ÖZÇELİK’in yürütücüsü olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan