



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PLAZMA APELİN DÜZEYİ İLE KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET KADRI AKBOĞA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET RIDVAN YALÇIN

ANKARA
MART 2013



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PLAZMA APELİN DÜZEYİ İLE KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET KADRI AKBOĞA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET RIDVAN YALÇIN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-43 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
MART 2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Sayın Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Sayın Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Sayın Prof. Dr. Murat Özdemir'e, Sayın Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Sayın Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Yusuf Tavil'e, Sayın Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, anabilim dalımız kurucu öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Sayın Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan tez hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın'a, Sayın Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a, ve biyokimya bölümünden Sayın Öğr. Gör. Dr. Canan Y. Demirtaş'a, Sayın Sağ. Tek. Derya Düzgören'e, Sayın Sağ. Tek. Aynur Yardımcı'ya ayrıca asistanlık süremde beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma anlam katan biricik sevgili eşim Yeşim' e, beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve ilk hocalarım olan aileme ve bende emeği olan tüm öğretmenlerime teşekkür ediyorum.

Dr. Mehmet Kadri AKBOĞA

KISALTMALAR

ACEİ:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
aFGF:	Asidik fibroblast büyüme faktörü
AMI:	Akut miyokart infarktüsü
APJ:	Angiotensin receptor like-1b
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokeri
AT-1:	Anjiotensin reseptör tip -1
bFGF:	Basic fibroblast büyüme faktörü
Cx:	Sirkumfleks koroner arter
DM:	Diyabetes mellitus
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
HIF-1:	Hipoksi indüklenebilir faktör-1
HT:	Hipertansiyon
ICAM-1:	Hücreler arası adezyon molekül-1
İDKMP:	İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
KAH:	Koroner arter hastalığı
KY:	Kalp yetmezliği
LAD:	Sol ön inen koroner arter
LVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MPV:	Ortalama trombosit hacmi

NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
NSTEMI:	ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
NYHA:	New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PECAM-1:	Trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1
PGDF:	Trombosit kökenli büyüme faktörü
RCA:	Sağ koroner arter
uPA:	Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Dolaşım	4
2.2 Arterler	5
2.3. Kan Damarlarının Gelişimi	6
2.4 Koroner Kollateral Dolaşım	9
2.5. Apelin	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Protokolü	24
4. BULGULAR	29
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR.....	46
ÖZET	60
ABSTRACT	62
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların klinik özelliklerine göre dağılımı.....	31
Tablo 2. Grupların biyokimya verilerine göre dağılımı.....	32
Tablo 3. İyi koroner kollateral dolaşımın varlığı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ana Koroner Arterler	4
Şekil 2. Kollateral damar oluşumunun mekanizmaları,	11
Şekil 3. Apelin yapısı ve sentezi	18
Şekil 4. Apelinin fizyolojik etkileri.....	19
Şekil 5. LAD ve Cx'in kollateraller ile retrograd dolması.....	26
Şekil 6. İyi ve kötü kollateral gruplarındaki plazma apelin düzeylerinin karşılaştırılması ($p<0.001$).....	33
Şekil 7. Hastaların Rentrop derecesine göre plazma apelin düzeylerinin kutu-nokta grafiği ile gösterilmesi.....	34
Şekil 8. İyi kollateral gelişimini öngörmeye plazma apelin için ROC Curve (Eğri altında kalan alan: 0.684 ng/ml).	35

1. GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) günümüzde hem ülkemiz hem de gelişmiş ülkelerde erişkinlerdeki en sık ölüm sebebidir. KAH Avrupa'da 55 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların ilk sıradaki ölüm nedenidir [1,2]. Son yıllarda hem beta blokerler ve fibrinolitik gibi medikal tedavilerde hem de perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass cerrahisi gibi invazif yöntemlerde kaydedilen ilerlemeler ve yoğun bakım ünitelerinin modernleştirilmesi ile koroner arter hastalığına bağlı mortalitede önemli derece azalma sağlanmıştır. Ancak günümüzdeki bu gelişmelere rağmen koroner arter hastalığı halâ hastane içi morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir [3]. İyi gelişmiş kollateral damarlar akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt alanını sınırlayarak Q dalgalı miyokard infarktüsü, sol ventrikül anevrizması ve kalp yetmezliği oluşmasını engellemekte ve neticede hem hastane içi hem de uzun dönem mortalite ve morbiditede önemli derecede azalma sağlamaktadır. Medikal ya da invazif olarak yeterli koroner revaskülarizasyonun sağlanamadığı durumlarda kollateral damar gelişimini arttırmak için; kollateral damarların gelişimini etkileyebilecek faktörlerin incelenmesi önem kazanmıştır ve son zamanlarda bu alanda yapılan çalışmalarda artış gözlenmiştir [4-6].

Koroner kollateral dolaşımının gelişiminde miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı [7] bilinse de kollateral patofizyolojisi net değildir. Ayrıca kollateral gelişiminin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında da farklılık

göstermektedir. Bu farklılığa yol açan faktörler de net olarak bilinmemektedir [8]. Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjyogenez) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoronar anastomoz kanallarının büyüüp olgunlaşması (arteriyogenez) şeklinde olmaktadır [9]. Her iki şekilde de endotel hücrelerinden ve iskemik bölgeye hücum eden trombosit ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır [10]. Kollateral gelişiminin erken evresinde kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesinin artmasıyla büyüme sağlanmaktadır [11]. Bu gelişim ve olgunlaşmada endotel hücrelerinin çok önemli rolleri vardır [12,13].

Apelin, bir adipokin olup G protein-coupled reseptör (GPCR) olan APJ (X-msr, angiotensin receptor like 1b) reseptörünün endojen ligandıdır. Santral sinir sistemi, kalp, akciğer ve meme dokusunun endotel hücrelerinden üretilen bu peptid adipoz dokunun yeni bir üyesidir [14,15]. Apelin ve onun reseptörü olan APJ'nin anjiogenezden sorumlu olduğunu ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur: Apelinin embriyogenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkması [16], Xenopus embriyolarında anjiyoblast ve yeni oluşan damar dokusundan yüksek düzeyde APJ salınması [17] , insan umbilikal ven endotel hücrelerine apelin uygulanması sonucu doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyon değişikliği ile anjiyogenezin arttığının gösterilmesi [18] ve apelinin retinal anjiyogenezi VEGF

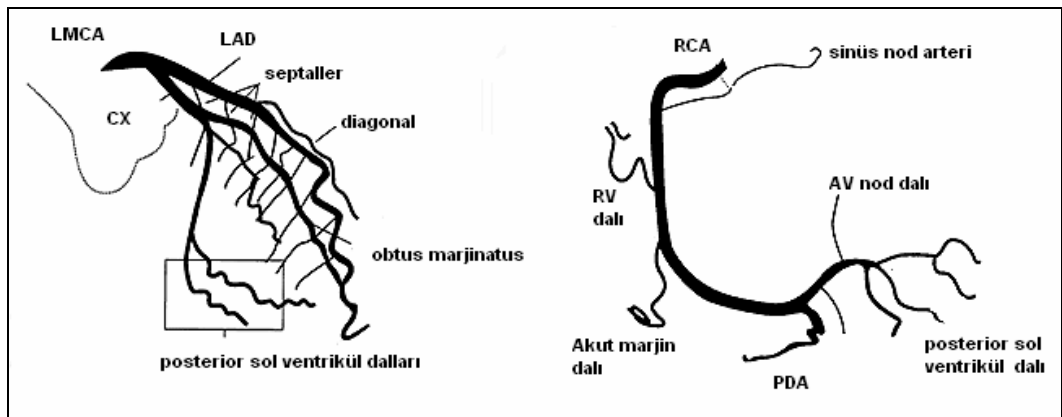
etkisinden bağımsız olarak uyarması [19,20] bu çalışmalardan bazılarıdır. Ayrıca apelinin tümoral anjiyogeneze de rol aldığı gösterilmiştir [21-23].

Koroner arter hastalığı olan bireylerde koroner kollateral gelişimi her zaman eşit derecede olmamakta, bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılığın sebebi tam olarak bilinmemekte ancak genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Apelinin anjiyogenezi sağladığı göz önüne alınırsa koroner kollateral dolaşımı ile ilişkisinin olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle biz de çalışmamızda, koroner arter hastalarında plazma apelin düzeyi ile koroner kollateral dolaşımı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Dolaşım

İnsan kalbini besleyen üç ana koroner arter [sol ön inen koroner arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA)] ile bunların ana dalları kalbin epikardiyal yüzeyinde seyrederken koroner kan akımına çok küçük bir direnç gösterirler ve “ileti arterleri” olarak adlandırılırlar (Şekil 1). Bu damarlar, kendileriyle 90 derece açı yaparak miyokard içine penetre olup kan akımı için direnç oluşturan daha küçük çaplı intramural damar ve arteriyoller (direnç arterleri) şeklinde devam ederler ve daha sonra milimetrekarede 4000 adet kapiller olacak şekilde dağılırlar [24].



Şekil 1. Ana Koroner Arterler

2.2 Arterler

Dolaşım sistemi; kanı pompalayan kalp ile pompalanan kanı organ ve dokulara ileten arterler, kan ve doku arasında besin ve toksik madde alışverişi yapan kapillerler ve toksik maddeleri kalbe geri taşıyan venöz ve lenfatik sistemlerden oluşmuştur.

Arterler genel olarak üç katmanlı duvar yapısına sahiptirler:

- 1) Tunika intima: Kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri ve bazal laminadan oluşmuştur. Bazal laminanın dışında seyrek düz kas hücreleri bulunabilir [25].
- 2) Tunika medya: Esas olarak düz kas hücrelerinden oluşmuştur. İntimadan, internal elastik membran ile ayrılır. Düz kas hücreleri arasında elastik fiberler, tip III kollajen ve proteoglikan mevcuttur. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır [25].
- 3) Tunika adventisya: Longitudinal olarak yerleşmiş tip I kollajen ve elastik fiberler ile damar duvarını besleyen vazovazorumlardan oluşmuştur [25].

Geniş çaplı arterlerde her üç katman da bulunmaktadır. Orta çaplı arterler geniş çaplı arterlerden eksternal elastik membran yokluğu ile ayrılırlar. Arteriyollerde ise internal elastik membran yoktur ve çapları 0.1 ile 0.5 mm arasında değişmektedir. Geniş ve orta çaplı arterler ile arteriyoller makrovasküler yapıyı oluştururlar. Mikrovasküler yapı olarak adlandırılan kapillerlerin çapları 0.1 mm'den küçüktür ve bunlarda media tabakası yoktur [26]. Kapillerlerde makrovasküler yapıdaki düz kas hücrelerinin yerini perisitler, adventisya

tabakasının yerini de ince kollajen fiberleri almaktadır. Arteriyogenez ile üç katmanlı damar yapısı ve vazomotor fonksiyona sahip musküler arterler oluşurken, anjiyogenez ile kapiller yapı meydana gelmektedir [27].

2.3. Kan Damarlarının Gelişimi

Günümüzde kan damarları gelişiminde üç mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir; vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez [28].

2.3.1. Vaskülogenez

Embriyoda damarsal gelişimin en erken evresidir. Endotel hücre öncülerinin (anjiyoblast) ilkel damarsal ağa göçü ve insitu farklılaşması, endotelyal şeritlere dönüşmesi ve ardından da endokard tüpleri ile bir ağ oluşturması ile karakterizedir [29]. Sadece embriyoda sınırlı olmayıp, anjiyoblastların doğumdan sonra da insitu damar oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir [27]. 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 [29]. Anjiyogenez embriyonik gelişim sürecinde ya da üreme, yara iyileşmesi, tümör gelişimi ve iskemi gibi durumlarda yetişkinlerde de gözükür. Yetişkin dokuda patolojik anjiyogenez sıklıkla “neovaskülarizasyon” ya da medikal etkiyle oluşturuluyorsa “terapötik anjiyogenez” olarak isimlendirilir. Anjiyogenez seyrinde gözlenen ilk bulgu

kapillerlerin gelişimidir [30]. Daha geniş arterlerin fonksiyonel modifikasyonu arteriyogenez esnasında olur ve son olarak kalın müsküler tabakanın eklenmesi ile viskoelastik ve vazomotor özellik kazanır [29].

2.3.2. Anjiyogenez

Vaskülogenez ile ilkel damarsal ağın oluşmasından sonra bu yapının büyüyüp olgunlaşmasına anjiyogenez denmektedir [29]. Anjiyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenasyonudur. Hipoksi bir transkripsiyonel faktör olan “hypoxia inducible factor-1” (HIF-1) ekspresyonunu arttırır. HIF-1’de nitrik oksit sentetaz (NOS) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) retimini arttırır [27,31]. Büyük oranda NO’ya bağlı gerçekleşen vazodilatasyon anjiyogenezdeki en erken gelişen olaylardan biridir. retimi NO tarafından kısmen regüle edilen VEGF, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial “cadherin”in aracılığı ile damarsal geçirgenliği arttırır. 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 arttırır. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri g edebilmek ve çoğalmak için serbesttir. Bu aşamada VEGF, anjiyopoetinler ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) nem kazanır. FGF endotel hücre büyümesinin yanında mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerin olaya katarken trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)

de endotel tomurcuklanması ile yeni oluşan damarlarda perisit ve düz kas hücrelerinin oluşumunu sağlar [29,32].

Endotelial NOS geni de in vivo anjiyogenik özellik gösterir ve VEGF tarafından üretilmesi ve salgınımı artırılır [32,33]. Ziche ve ark. [32] NO'nun FGF'yi, FGF'nin de ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünü (uPA) 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) salgınımını inhibe ederken, artan "shear stres" sonucunda NO ve uPA salgınımını da artırmaktadır [34,35]. Böylece NO erken dönemde vazodilatasyon yaparken, ileri evrelerde de neovasküler büyümeye katkıda bulunmaktadır. Endotel hücreleri, hücre dışı matrikse göç ettikten sonra lümen oluşturacak şekilde dizilirler. Endotel hücrelerinin çevrelerine yerleşen vasküler düz kas hücreleri ile hücre dışı matriksin 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 (PDGF), 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 matriks metalloproteinaz (MMP) depolanmasına olanak sağlayarak anjiyogeneizde rol alır [29,36]. Periendotel hücreler oluştuktan sonra

branşlaşan ve tomurcuklanan damarların çevresine doğru göç etmeye başlar, bu işlemde PDGF önemli rol oynar [29].

2.3.3. Arteriyogenez

Yeni oluşan damarların vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile evrenlenerek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar halini almasına arteriyogenez denmektedir [29]. Miyokard ya da ekstremitate ana arterinin oklüzyonunu takiben daha önce var olan kollateral arterlerin (anastomoz kanalları) inflamatuvar hücreler aracılığı ile olan büyümesi ise “adaptif arteriyogenez” olarak adlandırılır. Anjiyogenez ile oluşan ve dokulara sadece besin alışverişi ve oksijen sunumu yapabilen kapillerlere göre adaptif arteriyogenez ile oluşan damarlar, vazoreaktiviteye sahip olmaları ve dokulara yeterli kan akımı sağlamaları yönüyle daha üstündür [27,29].

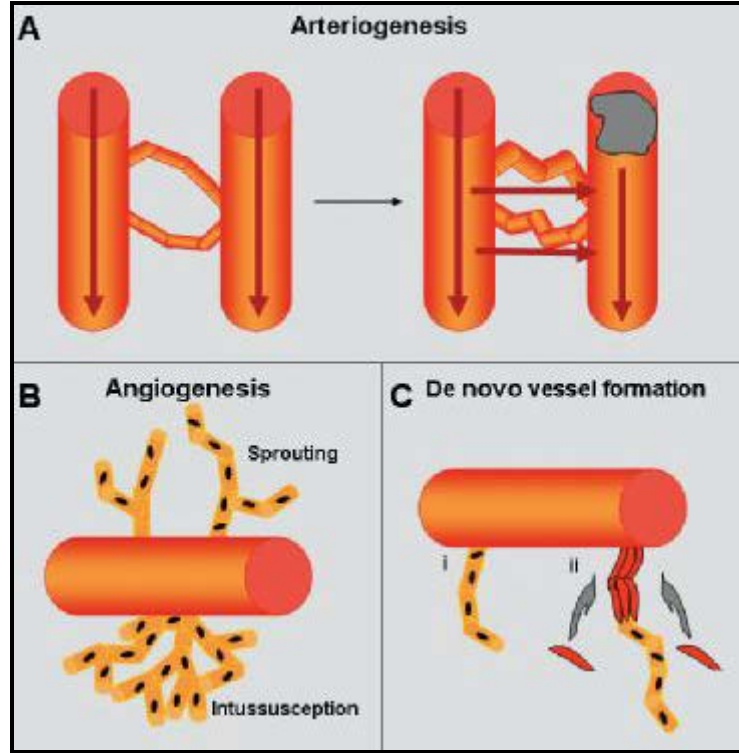
2.4 Koroner Kollateral Dolaşım

Kollateral damarlar olarak adlandırılan anastomoz yapan damarlar, kalbin iskemi karşısında geliştirdiği adaptasyon sonucu oluşurlar [37,38]. Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1896 yılında Richard Lower [9] tarafından ortaya atılmıştır. Uzun yıllar sonra Spaltelholz (1907), Gross (1921), Jones (1961) ve Fulton (1965) yaptıkları çalışmalarda kollateral dolaşımın varlığını kanıtlamışlardır [9]. 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 gelse de aynı derecede koroner arter hastalığının varlığında bile bireyler arasında büyük farklılıklar içermektedir. Bu farklılığa hangi faktörlerin yol açtığı tam olarak ortaya konamamıştır [39].

2.4.1. Koroner kollateral damar gelişimi

İnsan kalbinde koroner kollateral damar gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez şeklinde iki farklı tipte adaptasyon olduğunu biliyoruz (Şekil 2) [40]. Anjiyogenez ve arteriyogenez farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir. Anjiyogenez; endotel hücrelerinin tomurcuklanarak yeni kapiller ağ oluşturmaları şeklinde gelişmekte, tıkalı arter hastalığındaki iskemi varlığında oluşmaktadır. Arteriyogenez ise büyük kondüktan arterler arasındaki mevcut kollaterallerin gelişimi ile olmakta; gelişiminde major arterin tıkanmasıyla oluşan basınç gradiyentine bağlı gelişen artmış “shear stres” rol oynamaktadır [40].



Şekil 2. Kollateral damar oluşumunun mekanizmaları,

A) Damar tıkanıklığını takiben, önceden var olan anastomoz kanalının büyüyip olgunlaşması (arteriyogenez) B) Ana damardan tomurcuklanarak kapillerlerin oluşması (anjyogenez)

2.4.2. Koroner kollateral gelişiminde büyüme faktörleri

Koroner arter hastalığı olan bireylerde intrakoroner büyüme faktörleri konsantrasyonları aterosklerozun ciddiyeti ve kollateral akım ile doğru orantılı olarak bulunmuştur [41]. Aktive olan makrofajlardan ve damar duvarı hücrelerinden salınan büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri kollateral gelişimine aracılık ederler [40]. 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 [40]. 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 [36,42,43]. FGF hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır [40]. VEGF hipoksiye duyarlı olarak miyokard hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monositler tarafından üretilir [32]. Vasküler endotelyal büyüme faktörü dolaşımdaki endotelyal öncü hücrelerin sayısını arttıran, endotel hücreleri için spesifik bir mitojendir. Endotel hücreleri de VEGF'yi sentezlerler ve yüzeylerinde bu faktörün reseptörünü taşırlar. 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. [31] 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 artırılabilir. Bu ikisinin kombinasyonu sinerjik etkiyle kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir [40]. 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 [44,45-47]. VEGF in vitro olarak arter duvarında NO salınımını arttırmaktadır. Nitrik oksit L-argininden endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile üretilir [33]. NO koroner kollateral gelişimin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenezi uyarır. Trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe ederken, endotel hücre migrasyonu ve tüp formasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca NO, trombosit ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını inhibe etmekte ve FGF salınımını artırmaktadır [44]. Murohara ve ark. [33] VEGF ile anjiyogenezin uyarılabilmesi için NO'nun gerekli olduğunu, eNOS inhibitörleri varlığında VEGF'nin anjiyogenezi artırmadığını, L-arginin verilmesinden sonra anjiyogenezi artırdığını göstermişler, ateroskleroza bağlı endotel disfonksiyonu olan hastalarda NO sentezi azalmasının anjiyogenezi engellediğini belirtmişlerdir.

2.4.3. Koroner kollateral gelişimi 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 [48]. 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 [39].

Angina pectoris: Fulton [49] 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 [50,51].

Hipoksi: Lokal hipoksi varlığında hücre metabolizmasının değişerek adenoazin 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 korpulmonalesi olan hastalarda kollateral gelişimi yüksek bulunmuştur [11].

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 olmayan siyah Rus tavşanlarında koroner oklüzyon sonucu geniş infarkt gelişirken, Yeni Zelanda tavşanlarında infarkt sınırlı kalmaktadır [24].

Egzersiz: Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişimine etkin olabileceği görüşüne karşın koroner stenozu olan hastalarda egzersizin kollateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir [52,53].

İlaçlar: Nitratlar ve beta adrenerjik agonistler kollateralleri dilate ederken, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa agonistlerin kollaterallere bariz bir etkisi yoktur [24]. Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında

gösterilmiştir [54]. 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.

2.4.4. Koroner kollateral dolaşımının klinik önemi

Geçmişte koroner kollaterallerin faydaları hakkında bilgiler net değilken, günümüzde kollaterallerin miyokard iskemisi veya nekrozunu azaltarak KAH'da önemli avantajlar sağladığı iyi bilinmektedir. Kollaterallerin iskemiye önlemesinin yanında [55,56] infarkt alanının azalması [57,11], sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi [58,59], infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi; koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde yaşam süresinin uzaması gibi pek çok yararlı etkileri mevcuttur [60]. Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir [61].

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 [62]. PTKA kontrollü yaptıkları prospektif bir çalışmada koroner kollateral dolaşım 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 anormalliği ve

transmiyokardiyal laktat düzeyi bakılarak belirlenmiştir. İyi gelişmiş koroner kollateraller, akut miyokard infarktüsü (AMI) esnasında miyokard canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini ve fibrozis oranının azalmasını sağlanmakta, nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir [11,58,59]. 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 [24,63]. Ayrıca AMI esnasında trombolitik tedaviden bağımsız olarak infarkt alanının sınırlandığı; bölgesel ve global duvar hareketlerinin korunduğu gösterilmiştir. “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 [64]. 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 [59,60]. Ayrıca bu hastalarda kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölümlerin daha az görülmesi, erken dönem prognozundaki yararlı etkisini de göstermektedir [65].

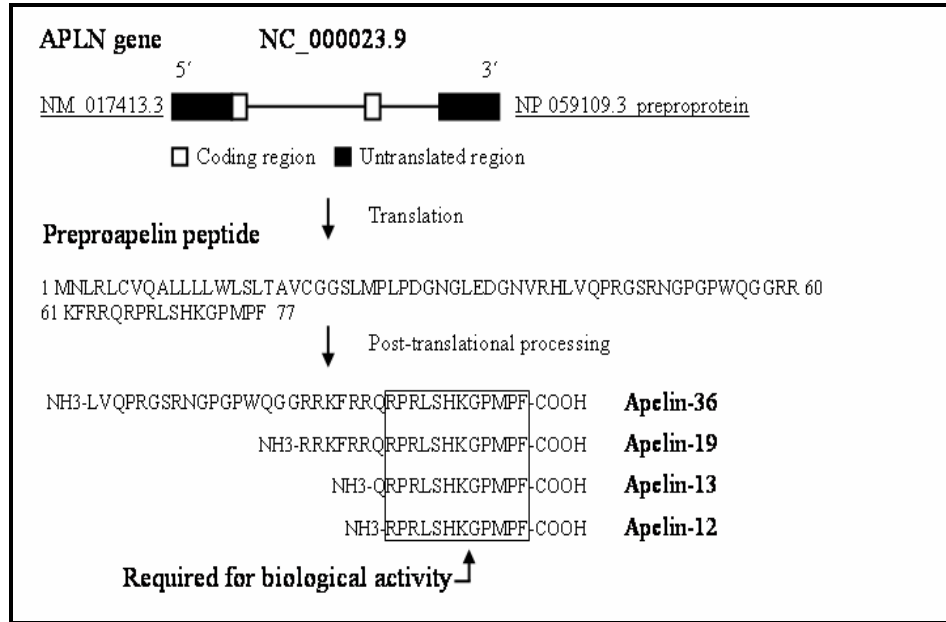
2.5. Apelin

2.5.1 Biyokimya ve metabolizma

İlk önce apelin reseptörü tespit edilmiş olup ardından bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (ters farmakoloji) [66]. O'Dowd ve ark. 1993 yılında, anjiotensin reseptör tip 1 (AT -1) geni ile homoloji gösteren bir gen klonlamışlar ve bu genin APJ (X-msr, anjiotensin receptor like-1b) adı verilen, AT-1 ile yüksek oranda benzerlik gösteren bir reseptör kodladığını tespit etmişler [67]. Apelin transkripsiyonu ve immünreaktivitesi santral sinir sistemi ile kalp akciğer ve meme dokusu gibi birçok periferik dokuda gözlenmiştir. Bu yaygın periferik ekspresyon nedeniyle, apelinin endotel hücresi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür [15].

Apelin geni insanlarda Xq25-26.1 kromozomunda bulunur ve 77 aminoasitlik bir prepropeptid kodlar (şekil 3). Apelin ilk olarak 36 rezidülü bir peptid (apelin-36) olarak tespit edilse de, zaman içinde daha yüksek etkiye sahip daha kısa C terminal fragmanları (apelin-13, apelin- 17) da tespit edilmiştir. Apelin plazmada pikomolar konsantrasyonda bulunur ve genellikle lokal parakrin etki gösterir. Plazmada asıl bulunan peptidler apelin-13 ve daha az oranda apelin-17'dir [66]. Peptid uzunluğu, biyolojik aktivite ile ters korelasyon gösterir. Apelin-12 en potent peptidtir. Apelin molekülü, anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (anjiotensin converting enzyme 2, ACE-2) ile metabolize edilir [68]. ACE-2 aynı zamanda anjiotensin 2'yi anjiotensin 1-7'ye degrade eder. Anjiotensin 1-7, anjiotensin 2'nin aksine natriüresi uyarır ve vazodilatasyona yol açar, vasküler hücrelerin büyüme ve proliferasyonunu inhibe eder. ACE-2, vücutta tüm vasküler

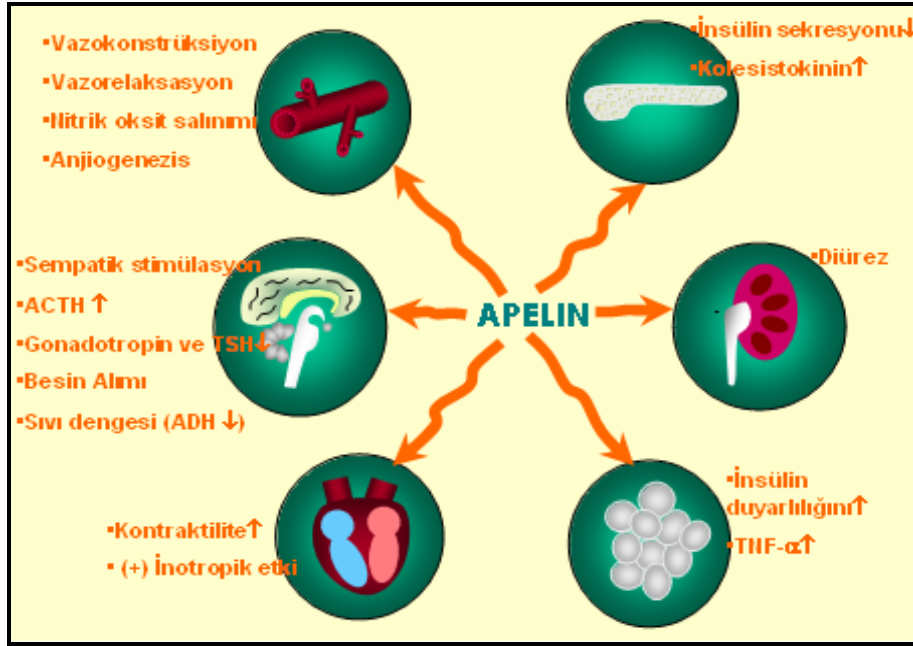
yatakta bulunan ACE'den farklı olarak kalp, böbrek ve testisteki vasküler yatakta bulunmaktadır [69]. Apelin reseptörü (APJ), beyinde ve birçok periferik dokuda eksprese edilir. APJ immünreaktivitesi, intramiyokardiyal, renal, pulmoner ve adrenal damarların endotel hücreleri ile endokardın endotel hücrelerinde tespit edilmiştir.



Şekil 3. Apelin yapısı ve sentezi

2.5.2 Apelinin biyolojik etkileri

Apelin peptidleri birçok biyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Özellikle nöroendokrin, kardiyovasküler ve immün sistem üzerinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri bulunmaktadır (şekil 4).



Şekil 4. Apelinin fizyolojik etkileri

2.5.2.1. Apelin ve kardiyovasküler sistem

Kan basıncı ve vasküler tonus

Ratlarda apelinin hızlı intravenöz enjeksiyonunun (bir dakika içinde), ortalama arteriyel basıncı %5 (apelin-36) ile %25 (apelin-12) oranında düşürdüğü görülmüştür [70]. İn vivo çalışmalar, apelinin çok potent bir venodilatör olduğunu (kalsiyum antagonistleri, hidralazin, nitrogliserinden daha potent) ortaya koymuştur [71]. Apelinin hipotansiyona yol açan venodilatör etkisi nitrik oksit (NO) aracılığıyla ortaya çıkar [72]. Bu çalışmaların aksine apelin-13, endotelin-1'e yakın düzeyde safen vende kontraksiyona yol açmıştır [73]. Bu sebeple, apelin hem endotel bağımlı NO ilişkili vazodilatasyon hem de endotelden bağımsız vazokonstriksiyon oluşturabilmektedir.

Miyokardiyal kontraktilite

Szokodi ve ark. apelinin, izole edilmiş rat kalbinde doza bağımlı olarak miyokardiyal kontraktiliteyi arttırdığını göstermişler [74]. Apelinin miyokard kontraktilitesini arttırıcı etkisinin izoproterenole kıyasla %70 daha fazla olduğunu tespit etmişler. Bunun sonucunda apelin, bilinen en potent inotropik ajanlardan biri olarak kabul edilmiştir. Apelin miyokard kontraktilitesini artırmasına karşın kardiyak output üzerinde belirgin değişikliğe yol açmaz [75]. Bunun nedeni, apelinin venodilatasyon sonucu kalbin önyükünü azaltmış olması ile açıklanmıştır. Pozitif inotropik etki yaratan diğer medyatörlerden farklı olarak apelin miyokard hipertrofisine yol açmaz [76].

Kalp yetmezliği

İleri derece kalp yetmezliği olan insanlarda sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası kalbin mekanik yükü ortadan kaldırıldığında APJ gen ekspresyonu ve apelin düzeyinde artış görülmüştür. Bir diğer deyişle miyokard dokusuna aşırı yüklenme kardiyak apelin sisteminin baskılanmasına yol açmaktadır [77]. Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde [New York Heart Association (NYHA) sınıf I ve II], plazma apelin konsantrasyonunda artış görülürken, ciddi kalp yetmezliği durumunda (NYHA sınıf III ve IV) sağlıklı erişkinlerde görülen düzeylere düşer. Foldes ve arkadaşları, idiyopatik dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı (NYHA sınıf II ve III) olan hastalarda sol ventrikül (LV) miyokardında apelin mRNA içeriğinin arttığını göstermişlerdir [78]. Klinik olarak kalp yetmezliğinin erken evrelerinde miyokard

kontraktilitesini arttırmaya yönelik kompensatuvar amaçlı miyokardiyal apelin sentezi indüklenir. Embriyonik kalpte miyositler apelin sentezlerken erişkin kalbinde apelin kardiyomiyositlerde değil sadece koroner damarların endotelinde eksprese edilir. Fakat kalp yetmezliği tablosunda miyokardda da apelin sentezi indüklenir. Kalp yetmezliği gelişen vakalarda atrial ve beyin natriüretik peptidlerde olduğu gibi apelinin sentezi atriumlarda değil yalnızca ventriküllerde indüklenir [78].

Atrial fibrilasyon

Elinor ve arkadaşları 2006 yılında, yapısal kalp hastalığı ya da bilinen başka bir metabolik hastalığı olmayan izole atrial fibrilasyon hastalarında apelin düzeyini incelediklerinde, bu bireylerde apelin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede azaldığını tespit etmişlerdir [79]. Bu çalışmadan yola çıkarak plazma apelin düzeyinin aritmiye eğiliminin dolaylı bir göstergesi olup olmayacağı tartışmaya açılmıştır.

Anjiyogenez

Yapılan çalışmalarda apelin ve onun reseptörleri olan APJ'nin anjiyogenezden sorumlu olduğunu ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Apelinin embriyogenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkması [16], *Xenopus* embriyolarının anjiyoblast ve yeni oluşan damar dokusundan yüksek düzeyde APJ salınması [17], insan umbilikal ven endotel hücrelerine apelin uygulanması sonucu doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin

migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyon değişikliği ile anjiyogenezin arttığının gösterilmesi [18] ve apelinin retinal anjiyogenezi VEGF etkisinden bağımsız olarak uyarması [19,20] bu çalışmalardan bazılarıdır. Parsiyel portal ven ligasyonu ile portal hipertansiyon oluşturulan ratlarda apelin ve APJ reseptör salınımının artığı ve apelin antagonisti ile apelin düzeyi düşürülmesi sonucu splenik anjiyogenezi ve portosistemik kollaterallerin azaldığı gösterilmiştir [80]. Ayrıca apelinin tümoral anjiyogenezi de rol aldığı gösterilmiştir: Seaman ve ark. farklı orjinden köken alan kanser hücreleri endotelinde fazlaca salındığını raporlamışlar [21]. Wang ve ark. ise insan meme kanserinde immunohistokimyasal analiz ile damar endotelinde fazlaca apelin salındığını göstermişler [22]. Ayrıca Kalin ve ark. da glioblastoma multiforme (GBM) gibi beyinin malign tümöründe normal beyin dokusu ile kıyaslandığında damar endotelinde hem APJ hem de apelin daha yüksek düzeyde saptamışlardır [23].

2.5.2.2. Adipokin olarak apelin

Yapılan son çalışmalarda apelinin mRNA ve proteini farelerin ve insanların subkutan yağ dokusundaki adipositlerde ve vasküler stroma yapılarında tespit edilmiştir [81]. Farelerin intraabdominal ve subkutan yağ dokusundaki apelin düzeyi benzer olup daha çok beyaz yağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Yağ dokusundaki apelin ekspresyonu çeşitli obez fare modellerinde de çalışılmıştır. Yağdan zengin diyetle besleme, FVB/n farelerde (diyete bağlı obeziteye dirençli) veya AR-TG farelerde (yüksek yağlı diyet ile obezite gelişen ancak normoglisemik ve normoinslinemik kalan) apelin ekspresyonunda

değişikliğe neden olmamıştır [81]. Buna karşın, C57BL6/J farelerde (obez, hiperinsülinemik ve hiperglisemik) yüksek yağlı diyet ile besleme apelin düzeylerinde belirgin artışa yol açmıştır [81]. Bu bilgiler yağ dokusu artışı ile meydana gelen apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Plazma apelin konsantrasyonu zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2-4 kat daha fazladır ki bu durum adipoz dokunun plazma apelin düzeyi için bir kaynak olduğunu düşündürmektedir [81]. Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalırken buna paralel olarak adipoz dokudaki apelin ekspresyonu da azalmakta ve plazma apelin düzeyi de düşmektedir [81]. Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir. Daha sonraki çalışmalarda da streptozotose bağlı diyabetes mellitus gelişen farelerde azalmış apelin ekspresyonu insülinin yağ dokusundaki apelin ekspresyonunu düzenlediğini desteklemektedir [81]. Tek doz insülin enjeksiyonunun dahi adipositlerde apelin mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir [81]. İn vitro çalışmalarda adiposit kültüründe insülin dozuna bağımlı olarak apelin sentezi ve sekresyonu artmaktadır [81]. Buna karşın glukozun apelin sekresyonuna hiçbir etkisi bulunmamaktadır [82]. Ilımlı düzeyde obez (VKİ:31-34) olan insanlarda, yaş grubu aynı obez olmayan (VKİ:20-24) insanlara nazaran plazma apelin konsantrasyonu iki kat fazla rapor edilmiştir (4). Yirmibeş morbid obez (VKİ:48±1) olguda ise plazma apelin düzeyi zayıf insanlara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur [83].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta alımı

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2012 ve Kasım 2012 ayları arasında hemodinami laboratuvarında 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 $\geq$ %90 tıkanıklık saptanan toplam 132 (34 kadın, 98 erkek; ort. yaş: 63.5 ± 10.3 yıl) hasta alındı. Akut koroner sendrom, son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği (KY), iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (İDKMP), orta-ciddi kalp kapak hastalığı, daha önce revaskülarizasyon prosedürü geçirmiş olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik böbrek hastalığı (KBH), aktif infeksiyon ya da inflamasyon (vaskülitler ve otoimmün hastalıklar dahil), bilinen malignite varlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) 20'den küçük veya 30'dan büyük hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 07.03.2012 tarih ve 96 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapıldı. Bütün hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dl ve üstü olan veya oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan hastalar diyabetik; sistolik kan

basıncı 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üstü olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Aile öyküsü pozitifliği; birinci derece yakınlarından 55 yaşından önce erkekte ya da 65 yaşından önce kadında koroner arter hastalığı olması olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi.

3.1.2. Koroner anjiyografi

Bütün hastalarda Seldinger yöntemiyle femoral artere 6F kılıf yerleştirildi. Judkins tekniği ile koroner anjiyografi işlemi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılar kullanılarak görüntülendi. 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 vakalar hakkında bilgisi olmayan birbirinden bağımsız iki kişi tarafından Rentrop-Cohen sınıflamasına göre yapıldı [84].

Rentrop-Cohen sınıflamasına göre:

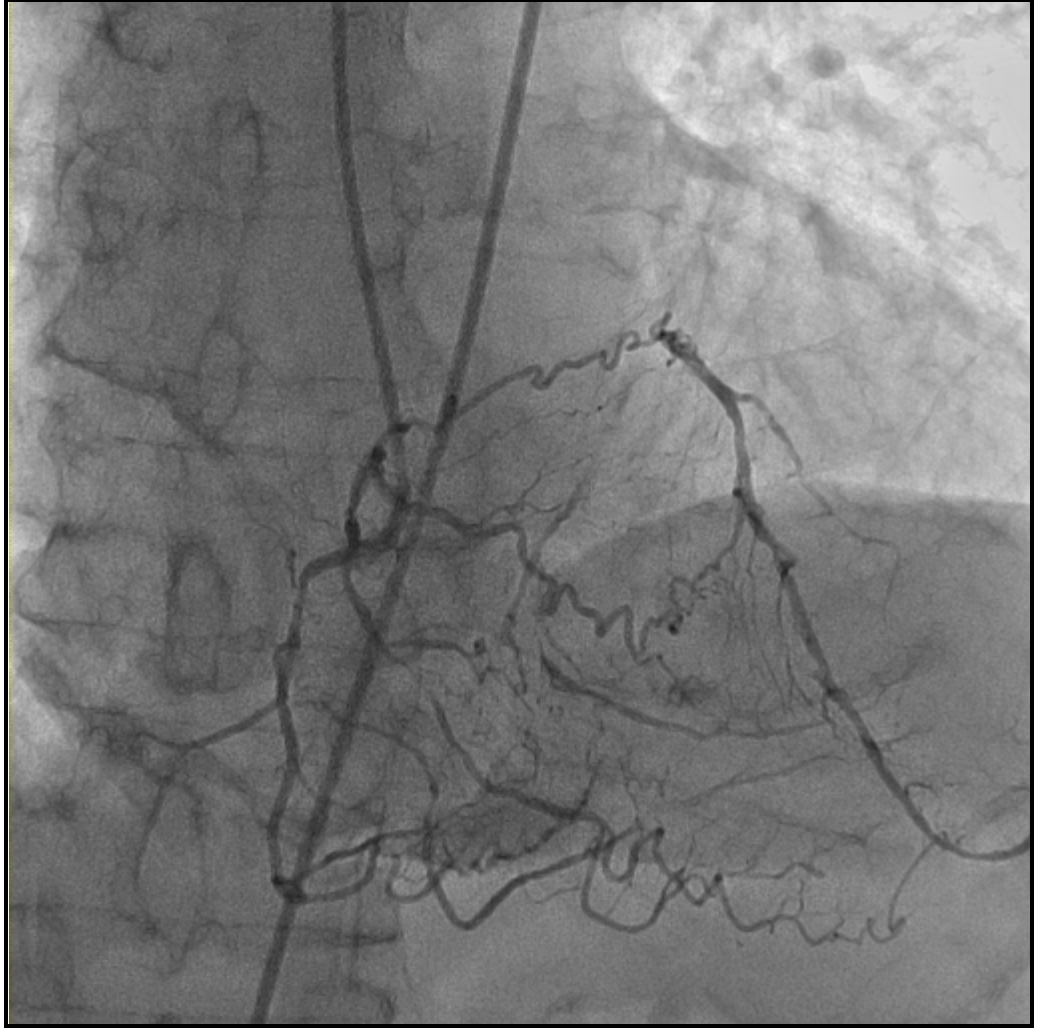
Grade 0: Hiç kollateral akım olmaması,

Grade 1: Tıkalı arterin sadece yan dallarının görüntülenip epikardiyal segmentin görüntülenememesi,

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

Grade 3: Epikardiyal segmentin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak değerlendirildi (Şekil 5).

Grade 0 ve 1 kötü, grade 2 ve 3 iyi kollateral gelişim olarak kabul edildi [85].



LAD (sol ön inen arter) ve CX (sirkumfleks) koroner arterleri tam tıkalı olan bir hastada RCA'ya (sağ koroner arter) kontrast madde enjeksiyonunu takiben LAD grade 3, CX ise grade 2 kollateraller ile retrograd doluyor

Şekil 5. LAD ve Cx'in kollateraller ile retrograd dolması

3.1.3. Rutin laboratuvar inceleme

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için kan alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarları'nda standart protokoller kullanılarak tam kan sayımı, tam kan biyokimyası ve lipid profili çalışıldı.

3.1.4. Apelin ve nitrik oksit (NO) ölçümü

Koroner anjiyografi öncesi bir gecelik aç kalan hastalardan antekübital venden apelin için EDTA'lı tüplere 4 ml, NO için de kırmızı vacutainer tüplerine 5 ml kan örnekleri alındı. Apelin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla EDTA'lı tüplere bir proteaz inhibitörü olan aprotinin 2.4 TIU (400µl) ilave edildi. Kanlar bekletilmeden 30 dakika içinde 1600 devir/dk 15 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum kısımlarına ayrıldı. Plazma ve serum örnekleri toplu halde çalışılmak üzere derin dondurucuya konulup -70 °C'de saklandı. Numunelerin toplanması bittikten sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya ve İmmünoloji Laboratuvarları'nda apelin, apelin-12 Elisa kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, USA) ile NO ölçümü ise nitrate/nitrite col. Assay kiti (Cayman Chemical, Michigan, USA) ile çalışıldı.

3.1.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sayısal değişkenler

aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki fark normal dağılımı olanlarda student-t testi, olmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farkı incelemek için ki-kare testi kullanıldı. İyi kollateralin bağımsız göstergeleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. p değerinin $<0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmamıza yaşları 33-85 arasında ve yaş ortalamaları 63.5 ± 10.3 yıl olan, 34'ü kadın (%26), 98'i erkek (%74) olmak üzere toplam 132 hasta alındı. Anjiyografik olarak Rentrop sınıflamasına göre grade 2 ve 3 kollaterali olanlar iyi (64 hasta), grade 0 ve 1 kollaterali olanlar ise kötü kollateral grubunu (68 hasta) oluşturdu. İyi kollaterali olanlar ile kötü kollaterali olanlar; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı gibi risk faktörleri ile ilaç kullanımı, kararlı anjina pektoris süresi (>2 ay) gibi klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta apelin, nitrik oksit ve diğer biyokimya verilerine bakıldı (Tablo 1,2).

Yaş ortalaması, kadın/erkek oranı ve vücut kitle indeksi iyi kollaterali olan ile kötü kollaterali olan gruplar arasında benzerdi (sırasıyla $p=0.153$, $p=0.837$, $p=0.561$). İyi kollateral grubunda iki ay veya daha uzun süreli kararlı angina pektoris öyküsü olanların ve aktif sigara içenlerin oranı fazlaydı. Kararlı angina pektoris için bu fark istatistiksel olarak anlamlıyken (%79.7 karşı %45.6 $p<0.001$) sigara için istatistiksel anlamlığa ulaşmadı (%46.2 karşı %29.1 $p=0.069$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ise iki grupta benzerdi (%56.4 karşı %59.5 $p=0.149$). Diğer risk faktörleri açısından her iki grup arasında hipertansiyon, diabetes mellitus ve aile öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların kullandıkları ACEİ/ ARB, diüretik, kalsiyum kanal blokeri, beta

bloker, statin, aspirin, klopidoğrel ve oral antidiyabetik oranları ve diğel bazal demografik özellikler bakımından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 1).

İyi kollaterali olan grupta plazma apelin düzeyi belirgin olarak daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (0.69 ± 0.2 ng/ml karşı 0.59 ± 0.2 ng/ml, $p<0.001$). Serum NO düzeyi açısından ise iki grup arasında fark yoktu (10.3 ± 11.0 karşı 10.2 ± 9.6 uM, $p=0.893$). İyi kollateral grubunda serum total kolesterol ve LDL-K düzeyi yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (total kolesterol için 215.5 ± 47.2 karşı 200.5 ± 40.5 mg/dl, $p=0.055$; LDL-K için 142.0 ± 47.6 karşı 127.3 ± 39.2 mg/dl, $p=0.057$). Serum ürik asit (SÜA) düzeyi iyi kollateral grubunda daha düşüktü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (5.4 ± 1.3 karşı 5.9 ± 1.3 mg/dl, $p=0.075$). Bunlar dışında diğel biyokimya değelri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların klinik özelliklerine göre dağılımı

	İyi kollateral n:64	Kötü kollateral n:68	p değeri
Yaş (yıl)	62.7±10.1	64.8±10.4	0.153
Cinsiyet (K/E), (%)	26/74	25/75	0.837
VKİ (kg/m ²)	26.7±2.0	26.5±2.1	0.561
LVEF (%)	56.4±9.2	59.5±8.7	0.149
Kararlı AP (>2ay), (%)	79.7	45.6	<0.001
Risk faktörleri (%)			
Hipertansiyon	71.9	76.5	0.546
Diabetes Mellitus	26.6	19.1	0.308
Sigara	46.2	29.1	0.068
Aile öyküsü	28.1	22.1	0.421
İlaç kullanımı (%)			
ACE-İ / ARB	46.9	45.6	0.882
Diüretik	18.8	26.9	0.269
KKB	20.3	19.1	0.863
Beta Bloker	35.9	23.5	0.118
Statin	25	16.2	0.209
Aspirin	51.6	38.2	0.124
Klopidogrel	9.4	4.4	0.258
Oral antidiyabetik	20.3	13.2	0.276

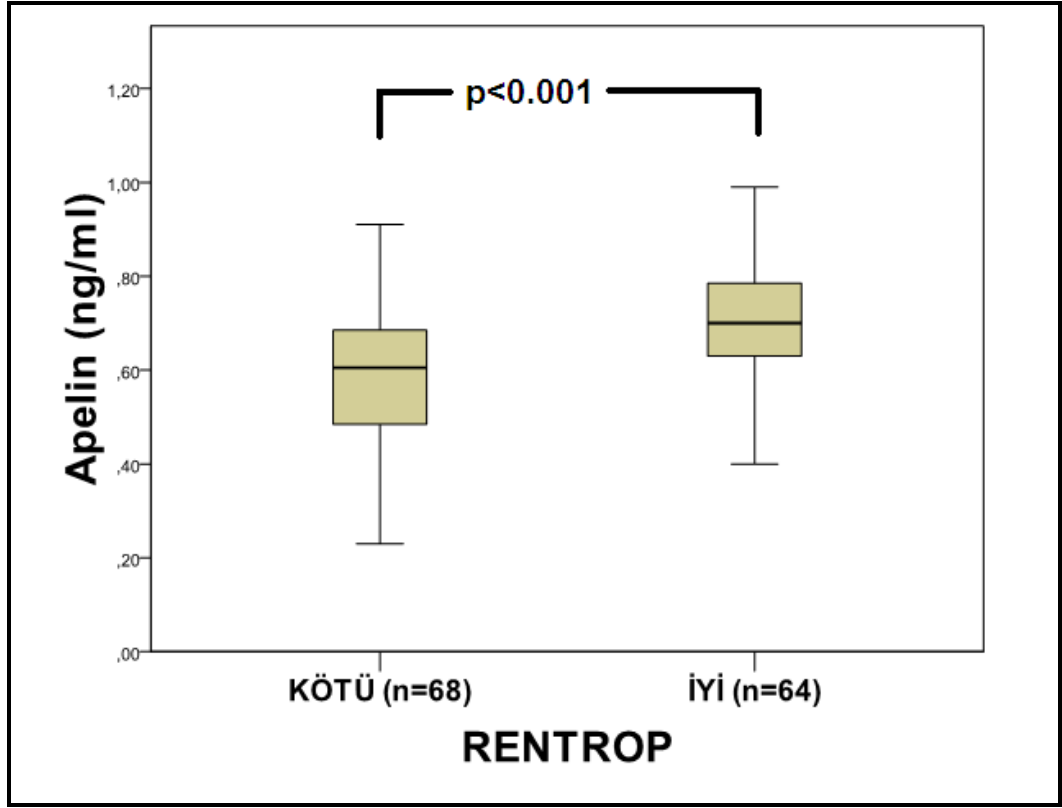
ort±SD: Ortalama ± standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Kararlı AP: Kararlı angina pectoris, ACE-İ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim/ Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri

Tablo 2. Grupların biyokimya verilerine göre dağılımı

	İyi kollateral n:64	Kötü kollateral n:68	p değeri
Biyokimya			
Hemoglobin (g/dl)	14.2±1.5	14.0±1.2	0.235
Beyaz küre (mm ³)	7.5±1.4	7.2±1.7	0.221
Platelet (10 ³ /mm ³)	235.2±59.4	237.0±65.2	0.867
MPV (fL)	8.9±1.2	8.7±0.9	0.198
Kreatinin (mg/dl)	0.85±0.2	0.87±0.2	0.468
AKŞ (mg/dl)	101.9±18.4	99.8±20.1	0.427
Ürik asit (mg/dl)	5.4±1.3	5.9±1.3	0.075
Total kolesterol (mg/dl)	215.5±47.1	200.5±40.5	0.055
HDL-K (mg/dl)	44.4±18.7	42.6±12.8	0.989
LDL-K (mg/dl)	142.0±47.6	127.3±39.2	0.057
Trigliserit (mg/dl)	158.9±77.5	153.4±73.5	0.595
Apelin (ng/dl)	0.69±0.2	0.59±0.2	<0.001
Nitrik oksit (uM)	10.3±11.0	10.2±9.6	0.893

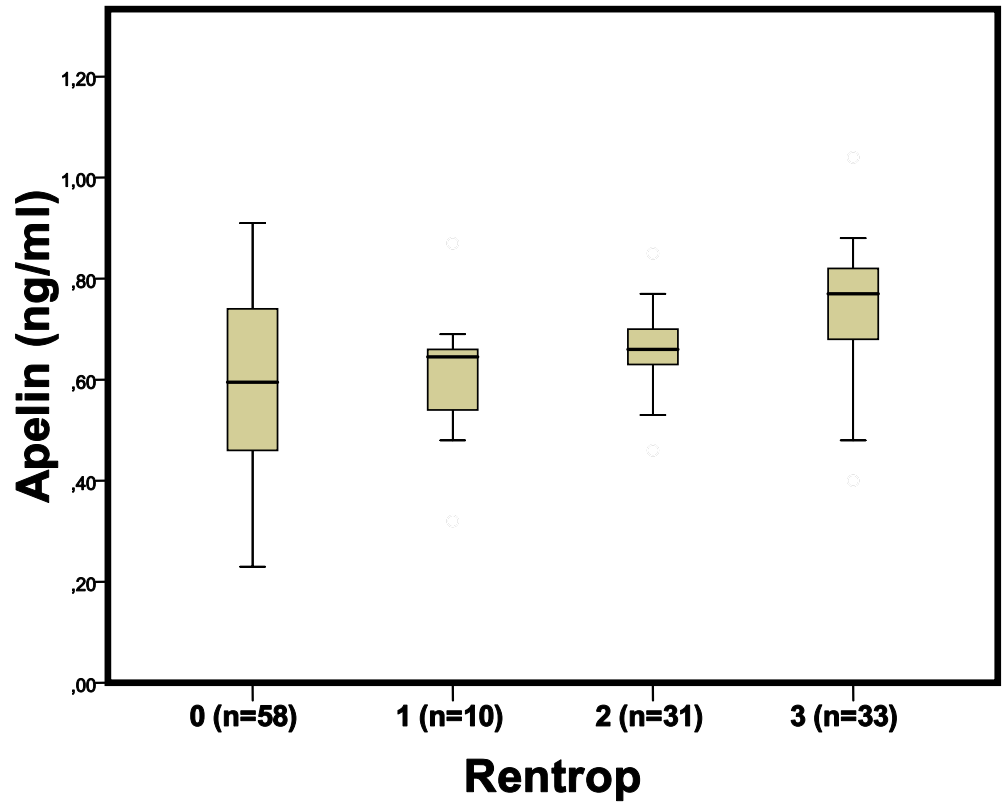
MPV: Ortalama platelet hacmi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Çalışmaya alınan hastaların plazma apelin düzeyi kötü kollateral grubunda 0.59±0.2 ng/ml, iyi kollateral grubunda ise 0.69±0.2 ng/ml olarak saptandı. İyi kollateral grubunda plazma apelin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001), (Şekil 6).



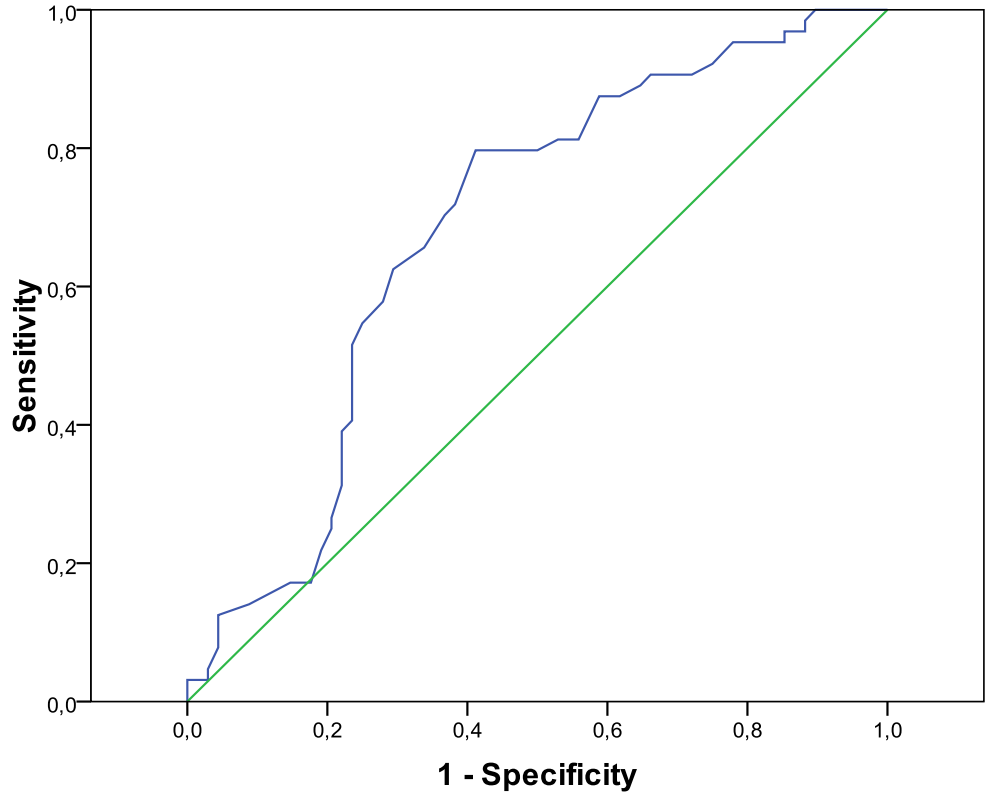
Şekil 6. İyi ve kötü kollateral gruplarındaki plazma apelin düzeylerinin karşılaştırılması ($p < 0.001$)

Kollateral gelişimleri Rentrop sınıflamasına göre yapılan hastalar, Rentrop derecelerine göre dört alt gruba ayrıldı. Gruplar plazma apelin düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında plazma apelin düzeyi ile Rentrop akım derecesi arasında anlamlı bir ilişki izlendi. Plazma apelin düzeyi Rentrop 0 grubunda 0.59 ± 0.17 ng/ml, 1 grubunda 0.61 ± 0.14 ng/ml, 2 grubunda 0.65 ± 0.12 ng/ml, 3 grubunda ise 0.73 ± 0.13 ng/ml olarak bulundu. Plazma apelin yüksekliğiyle Rentrop derecesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$), (şekil 7).



Şekil 7. Hastaların Rentrop derecesine göre plazma apelin düzeylerinin kutu-nokta grafiği ile gösterilmesi

ROC eğrisinde iyi kollateral gelişimini öngörmeye apelin 0.625 ng/ml değeri için; sensitivitesi %80, spesifitesi ise %59 olarak saptadık. Eğri altında kalan alan: 0.684 ng/ml (şekil 8).



Şekil 8. İyi kollateral gelişimini öngörmeye plazma apelin için ROC Curve (Eğri altında kalan alan: 0.684 ng/ml).

Koroner kollateral gelişiminde etkili olabilecek faktörler tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendi. Anlamlı olarak tespit edilen kararlı angina pectoris varlığı (>2 ay), sigara içme, serum LDL-K, ürik asit ve total kolesterol düzeyleri ile plazma apelin düzeyi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Kararlı angina pectoris varlığı (OR 4.072; CI %95 1.178-14.070; $p=0.026$), sigara içme (OR 4.442; CI %95 1.114-17.709; $p=0.035$) ve yüksek apelin düzeyinin (OR 5.582; CI %95 1.517-20.545; $p=0.01$) iyi kollateral arter gelişiminin bağımsız öngörücüleri olduğunu saptadık (Tablo 3).

Tablo 3. İyi koroner kollateral dolaşımın varlığı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	p değeri	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Kararlı AP	0.026	4.072 (1.178-14.070)
Sigara	0.035	4.442 (1.114-17.709)
Ürik asit	0.076	0.637 (0.387-1.049)
Total kolesterol	0.304	0.984 (0.954-1.015)
LDL	0.231	1.019 (0.988-1.051)
Apelin	0.010	5.582 (1.517-20.545)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan kalbinde iyi gelişmiş kollateral damarların varlığı miyokard iskemisi ve infarktüsüne karşı kalbi korumakta, infarktüs sonrasında daha az Q dalgalı MI, sol ventrikül anevrizması, kalp yetmezliği gelişmesini sağlayarak hastane içi ve uzun dönem prognozu olumlu yönde etkilemektedir [4-6]. Kollateral gelişimi yeni kapillerlerin tomurcuklanması ile karakterize olan “anjiyogenez” ya da doğumdan itibaren normal kalplerde mevcut olan fakat işlev görmeyen interkoroner anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşması (yeniden şekillenmesi) ile karakterize olan “arteriyogenez” yoluyla olmaktadır [9]. Arteriyogenez ile oluşan damarlar vazomotor fonksiyonlara sahip üç katmanlı damar yapısına sahip olmaları nedeniyle anjiyogenez ile oluşan ve sadece besin alışverişi yapabilen ince kapillerlere göre miyokardı iskemiyeye karşı korumada daha üstündürler [9,29]. Bu nedenle kollaterallerin faydalı etkilerinin daha çok arteriyogenez mekanizmasıyla oluşan damarlardan kaynaklandığı sanılmaktadır.

Kollaterallerin varlığı miyokardı iskemiyeye karşı korurken diğer yandan ilerlemiş ve ciddi koroner arter hastalığının da işareti olabilir [40]. Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, bu durumda kollateral gelişiminin derecesini hangi faktörlerin etkilediği tam olarak ortaya konulamamıştır [86]. Akut gelişen koroner darlık sonrası kollaterallerin oluşum sürecinin tamamlanması için üç ile beş hafta sürenin geçmesi gerekmektedir [87]. Bu sebeplerle son bir ay içerisinde miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmamıza alınmamıştır.

Angina pektoris 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 [49]. Piek ve ark. [88] angina süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu öne sürmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da kollateral dolaşımın, infarktüs öncesi angina pektoris olan hastalarda anginası olmayanlara göre daha iyi geliştiği gösterilmiştir [51,89]. Bizim çalışmamızda da kollateral gelişimi iyi olan grupta 2 aydan uzun angina pektoris varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 1). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de angina pektorisin kollateral gelişimi için bağımsız bir öngörücü olduğunu saptadık (OR 4.040; CI %95 1.169-13.960; $p=0,027$), (Tablo 3). Angina varlığının iskeminin bir bulgusu olduğu ve iskeminin şiddet ve süresinin kollateral gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülürse koroner arter hastalarında süregen angina varlığında kollateral gelişiminin daha iyi olacağı öngörülebilir. Ayrıca akut miyokard infarktüsü sonrası anginanın varlığı da canlı miyokard dokusunun indirek bir göstergesidir. Koroner kollateralleri iyi gelişmiş hastalarda infarktüs sonrası canlılığın daha iyi korunduğu ve canlı kalan bu bölgenin de anginaya yol açması nedeniyle akut miyokard infarktüsü sonrası anginalı hastalarda daha iyi kollateral gelişimi beklenilebilir.

Sigara kardiyovasküler hastalık ve akut miyokard infarktüsü için riski iyi bilinen bir faktördür [98,99]. Tütün 4.000'den fazla kimyasal madde içerdiğinden ve kronik hipoksiye neden olduğundan koroner kollateral üzerinde etkili olma

ihtimali yüksektir. Ayrıca nikotinin, endotel hücrelerinde mevcut olan endojen nikotinik kolinerjik yolak aracılığıyla kuvvetli bir anjiyogenik ajan olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [100,101]. Başka bir çalışmada nikotinin arteriyogenezi artırdığı aynı zamanda akut iskemi yaparak anjiyogenezi ve kollateral gelişimini de artırdığı gösterilmiştir [102]. Kornowski ve ark. yaptıkları çalışmada sigara ile koroner kollateral arasında bir ilişki saptamamışlardır [103], ancak Koerselman ve ark. elektif perkütan koroner girişim yapılan 242 hastayı kapsayan çalışmalarında kollateral olan grupta sigara içme oranının daha fazla olduğunu saptamışlar ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%41 karşı %21 $p<0.01$) [104]. Bizim çalışmamızda da kollateral gelişimi iyi olan grupta sigara içme oranı daha yüksekti (%46.2 karşı %29.1 $p=0.068$), (Tablo 1) ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sigaranın, kollateral gelişimi için angina pectoris gibi bağımsız bir öngörücü olduğunu saptadık (OR 4.446; CI %95 1.117-17.701; $p=0,034$), (Tablo 3). Bizim çalışmamız koroner kollateral ile sigara ilişkisini araştırmak için tasarlanmadığından hasta sayısı yetersizdir. Bu ilişkiyi araştırarak daha çok sayıda hastayı içeren başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat çalışmamızın sonucunda koroner arter hastalarında koroner kollateral gelişimi yönünden nikotin ile ilgili yeni tedavi stratejileri geliştirilebileceği spekülasyonu yapılabilir.

Apelin, farelerin ve insanların subkutan yağ dokusundaki adipositlerde tespit edilmiştir [81]. Yağ dokusundaki apelin ekspresyonu çeşitli obez fare modellerinde de çalışılmış ve yağ dokusu artışı ile meydana gelen apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma apelin

konsantrasyonu, zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2-4 kat daha fazladır. Bu durum adipoz dokunun plazma apelin düzeyi için bir kaynak olduğunu düşündürmektedir [81]. İlmli düzeyde obez (VKİ:31-34) olan insanlarda, yaş grubu aynı obez olmayan (VKİ:20-24) insanlara nazaran plazma apelin konsantrasyonu iki kat fazla rapor edilmiştir (4). Yirmibeş morbid obez (VKİ:48±1) olguda ise plazma apelin düzeyi zayıf insanlara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur [83]. Bu yüzden vücut kitle indeksi (VKİ), 20'nin altında veya 30'un üzerinde olan hastalar ile insülin kullanan diyabetik hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamızda VKİ; iyi kollateral gelişen grupta 26.7±2.0 kg/m², kötü kollateral grubunda 26.5±2.1 kg/m² olup istatistiksel fark yoktu (p=0.561), (Tablo 1).

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 [90]. DM'nin kollateral gelişime etkisi üzerine ise farklı görüşler vardır. Melinodis ve ark. [91] diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre koroner kollateral damar gelişim oranını daha yüksek bulurken Zbinden ve ark. [92] diyabetes mellitüsü olanlarla olmayanları karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki hasta grubu arasında kollateral akım yönünden anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bunların aksine Abacı ve ark. yaptıkları çalışmada 205 diyabetik ve en az 1 koroner arterde %75'in üzerinde darlık tespit edilen hastaları, 250 diyabetik olmayan ve yine en az 1 koroner arterde %75'in üzerinde darlık tespit edilen kontrol grubu ile koroner kollateral derecesi açısından karşılaştırmışlardır. Hastaların kollateral

derecesi Rentrop-Cohen kriterlerine göre yapılarak her hastanın toplam kollateral skoru belirlenmiştir. Her iki grupta bazal demografik veriler ve koroner darlıkların ciddiyeti benzer bulunsa da diyabetik hasta grubunda ortalama hastalıklı damar sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla (1.58 ± 0.68 karşı 1.42 ± 0.65 $p=0.005$) bulunurken kollateral skoru ise daha düşük (2.41 ± 2.20 karşı 2.60 ± 2.39 $p=0.034$) bulunmuştur [93]. Bunun diyabete bağlı bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle NOS aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [93,94]. Bu sonuçla ilgili olarak Schaper, DM’de anjiyogenez artarken arteriyogenezin azaldığını ileri sürmüştür [94]. Çalışmamızdaki 132 hastanın sadece 30’unda DM mevcuttu ve DM sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (%26.6 karşı %19.1 $p=0.308$), (Tablo 1). Bu sonucun hasta sayısının az olması, insülin kullanan hastaların dışlanması ve anjiyogenez ile oluşan damarların koroner anjiyografi ile gösterilememiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Landmesser ve ark. yaptıkları çalışmada, statinlerin eNOS aktivitesini artırarak endotelial öncül hücrelerin hareketini kolaylaştırdığı ve miyokardiyal neovaskülarizasyonu artırdığını göstermişlerdir [95]. Yapılan diğer çalışmalarda da statin tedavisinin kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır [96,97]. Bizim çalışmamızda da statin kullanımı iyi kollateral grubunda daha fazla (%25 karşı %16.2 $p=0.209$) bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonucun diğer çalışmalardan farklı çıkması; çalışmamızda statin dozları ve kullanım süresinin belirsizliğinden ve hasta sayının azlığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca serum total kolesterol ve

LDL-K düzeyi de iyi kollateral grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı. (sırasıyla $p=0.055$, $p=0.057$), (Tablo 2). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de serum total kolesterol ve LDL-K düzeyinin kollateral gelişimi için bağımsız bir öngörücü olmadığını da saptadık (sırasıyla $p=0.304$; $p=0.231$), (Tablo 3).

Ürik asit pürin oksidatif metabolizmasının son ürünü olup [105] serum ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler risk ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir [106,107]. Aynı zamanda ürik asitin endotel disfonksiyonu, mikroalbüminüri, karotis intima-media kalınlığı, yüksek oksidatif stres ve bozulmuş nitrik oksit yanıtı ile ilişkili olarak ateroskleroza neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [108-111]. Kasapkara ve ark. 175 ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsülü (NSTEMI) hastayı kapsayan çalışmalarında kötü koroner kollaterali olan grupta ($n=112$) iyi koroner kollaterali olan gruba ($n=59$) kıyasla serum ürik asit düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlar (6.5 ± 1.1 karşı 5.5 ± 1.7 mg/dl, $p=0.028$) [112]. Duran ve ark. da toplam 224 akut koroner sendromlu hastada yaptıkları çalışmalarında kötü koroner kollaterali olan grupta ($n=167$) iyi koroner kollaterali olan gruba ($n=57$) kıyasla serum ürik asit düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır [$6.0(2.8-12.7)$ karşı $5.3(2.9-9.8)$ mg/dl, $p=0.003$] [113]. Bizim çalışmamızda da iyi kollateral grubuna kıyasla kötü kollateral grubunda serum ürik asit düzeyi (SÜA) daha yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (5.4 ± 1.3 karşı 5.9 ± 1.3 mg/dl, $p=0.075$), (Tablo 2). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de serum ürik asit düzeyinin

kollateral gelişimi için bağımsız bir öngörücü olmadığını gördük ($p=0.076$), (Tablo 3).

Koroner kollateral gelişiminde; distale kan sunan damarların daralması sonucu oluşan gradienti ve mekanik kuvvetler ile miyokardiyal iskeminin tetiklediği biyokimyasal sinyaller olan büyüme faktörleri etkin rol oynamaktadır. Bununla birlikte hastalar arasında aynı koroner darlık ve miyokardiyal iskemiye rağmen kollaterallerin gelişimi açısından farklılık olması, darlık ve iskemi yanında ek bazı faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir.

Apelin peptidinin özellikle anjiotensin II ile olan benzerliği nedeni ile birçok çalışmada öncelikli olarak kardiyovasküler etkinliği üzerinde durulmuştur [70,74,78,79]. Apelinin pozitif inotropik etkinliği olduğu [74] , nabız sayısını arttırdığı, sağlam endotelde nitrik oksit kaynaklı vazodilatasyon yaparken hasarlı endotelde vazokonstrüksiyona yol açtığı [70,73]; kalp yetmezliğinin erken evrelerinde artarken, ileri evre kalp yetmezliklerinde azaldığı tespit edilmiştir[77,78]. Ayrıca diğer çalışmalarda apelin ve onun reseptörü olan APJ'nin anjiyogenezden sorumlu olduğu gösterilmiştir [16-23]. Tiani ve ark. parsiyel portal ven ligasyonu ile portal hipertansiyon oluşturulan ratlarda ($n=18$) apelin ve APJ reseptör salınımının arttığı ve bu artışın splenik anjiyogenez ve portosistemik kollateral gelişimini nitrik oksitten bağımsız olarak artırdığını saptamışlardır [80]. Çalışmada portal hipertansiyon oluşturulan ratların yarısına ($n=9$) spesifik apelin reseptör antagonisti olan F13A, diğer yarısına ($n=9$) da plasebo verilmiş. F13A verilip apelin/APJ blokajı yapılan grupta plasebo grubuyla kıyaslandığında; splenik neovaskülarizasyon %52, portosistemik kollateraller

%35 oranında azaldığı, aynı zamanda VEGF, PDGF ve angiopoetin-2'nin de azaldığı gösterilmiştir [80]. Bu bilgilerden yola çıkarak apelinin koroner kollateral dolaşımının gelişiminde de etkisinin olabileceğini düşündük. Bilimsel kaynakları taradığımızda bugüne kadar koroner kollateral dolaşımı ile apelin ilişkisini inceleyen bir çalışmanın yapılmadığını gördük. Koroner arter hastalarında plazma apelin düzeyi ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda iyi kollateral grubunda plazma apelin düzeyini 0.69 ± 0.2 ng/dl, kötü kollateral grubunda ise 0.59 ± 0.2 ng/dl olarak saptadık. İyi kollateral grubundan plazma apelin düzeyi belirgin olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$), (Şekil 6). Hastalar Rentrop sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında da plazma apelin düzeyi ile Rentrop derecesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardı. Plazma apelin düzeyi Rentrop 0 grubunda 0.59 ± 0.17 ng/ml, 1 grubunda 0.61 ± 0.14 ng/ml, 2 grubunda 0.65 ± 0.12 ng/ml, 3 grubunda ise 0.73 ± 0.13 ng/ml olarak bulduk ($p < 0.001$), (şekil 7). Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizinde apelinin kollateral gelişimi için bağımsız bir öngörücü olduğunu saptadık (OR 5.476; CI %95 1.484-20.201; $p = 0,011$), (Tablo 3). ROC eğrisinde iyi kollateral gelişimini öngörmede apelin 0.625 ng/ml değeri için; sensitivitesi %80, spesifitesi %59 olarak bulundu. Eğri altında kalan alan ise 0.684 ng/ml olarak saptadık (şekil 8).

Nitrik oksit (NO), L-argininden endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile üretilir [33]. Nitrik oksitin hem anjiyogenik hem de antianjiyogenik olduğu düşünülmektedir. Jones ve ark. yaptıkları çalışmada NO'nun düşük

düzeyde anjiyogenez oluşumunu uyarırken yüksek düzeyde bu yanıtı inhibe ettiğini göstermişlerdir [114]. Tiani ve ark. portal hipertansiyon oluşturulan ratlarda apelin ve APJ reseptör salınımının artışı ve bu artışın splenik anjiyogenez ve portosistemik kollateral gelişimini nitrik oksitten bağımsız olarak artırdığını saptamışlardır [80]. Bizim çalışmamızda iyi kollateral ile kötü kollateral grupta serum nitrik oksit düzeyleri benzerdi (10.3 ± 11.0 karşı 10.2 ± 9.6 uM, $p=0.893$) (Tablo 2). Bu da apelinin koroner kollateral gelişimini nitrik oksitten bağımsız olarak etkilediğini göstermektedir. Çalışmamız apelinin koroner kollateral gelişimindeki varlığını ortaya koymasına karşın hangi mekanizmalar ile bu sürece katkı sağladığını göstermemektedir. Apelinin kendisi veya etkisi bir kısım biokimyasal maddeler veya sitokinlerle artıyor veya azalıyor olabilir. Sitokinlerin salınım zamanları ve miktarları kollateral gelişim sürecinde önemli olduğundan apelinin de hangi sırada ve miktarda etkin olduğunun araştırılması gerekmektedir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bu alanda bir ilktir. Apelinin kollateral gelişimi üzerindeki olumlu etkisini göstermemiz gelecekte koroner veya diğer damarlar için kollateral gelişimini artıran antiiskemik ve prognostik tedavi stratejileri içinde apelinin de yer almasını sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular koroner arter hastalarında apelinin koroner kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

6. 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 Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. İstanbul, Temmuz 2003.
3. Gonçaves LM. Angiogenic growth factors: potential new treatment for acute myocardial infarction? Cardiovasc Res 2000; 45:294-302
4. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaga J, et al. Influence of collateral circulation on inhospital death from anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 512-8
5. Güleç S, Özdemir AO, Maradit-Kremers H, Dinçer I, Atmaca Y, Erol Ç. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development. Eur J Clin Invest 2006; 36: 369-75
6. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. Eur Heart J 2007; 28: 278-91
7. 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; 94: 610-3.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102: 431-45.
12. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factor and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996; 131: 379-84.
13. 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.
14. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
15. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial cells. *Regul Pept* 2004; 118: 119-125.
16. Kasai A, Shintani N, Oda M, Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 395–400.
17. Cleaver, O., Tonissen, K.F., Saha, M.S., Krieg, P.A. Neovascularization of the *Xenopus* embryo. *Dev. Dyn* 1997; 210: 66–77.
18. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008; 22: 4146-4153.

19. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006; 296: 177–189.
20. Kojima, Yoko; Quertermous, Thomas (Editorial). Apelin-APJ Signaling in Retinal Angiogenesis *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2008; 28: 1717–1722.
21. Seaman, S., Stevens, J., Yang, M.Y., Logsdon, D., Graff-Cherry, C., and St Croix, B. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007; 11: 539-554
22. Wang, Z., Greeley, G.H. Jr, and Qiu, S. Immunohistochemical localization of apelin in human normal breast and breast carcinoma. *J. Mol. Histol* 2008; 39: 121-124
23. Kälén, RE., Kretz, MP., Meyer, AM., Kispert, A., Heppner, FL., and Brändli, AW. Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis. *Dev. Biol* 2007; 305: 599-614
24. Popma JJ. Coronary Arteriography and Intravascular Imaging. In: Libby P., Bonow RO., Mann DL., Zipes DP., Braunwald E. (Eds.). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eighth edition Saunders Elsevier 2008; Chapter 20: 465-500.
25. 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.
26. Canty JM. Coronary Collateral Circulation. In: Libby P., Bonow RO., Mann DL., Zipes DP., Braunwald E. (Eds.). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eighth edition Saunders Elsevier 2008; Chapter 48: 1167-94.

27. 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.
28. Schaper W and Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 835-7.
29. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 507-21.
30. Heilmann C, Beyersdorf F and Lutter G. Collateral growth: cells arrive at the construction site. *Cardiovascular Surgery* 2002; 10: 570-8.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Diamond SL, Eskin SG, McIntire LV. Fluid flow stimulates plasminogen activator secretion by cultured human endothelial cells. *Science* 1989; 243: 1483-5.

36. Canty JM. Coronary Collateral Circulation – Angiogenesis. In: Libby P., Bonow RO., Mann DL., Zipes DP., Braunwald E. (Eds.). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth edition Saunders Elsevier 2008; Chapter 48: 1167-94.
37. Fujita, M, Sasayama, S, Ohno, A, et al. Importance of angina for development of collateral circulation. Br Heart J 1987; 57:139.
38. Tayebjee, MH, Lip, GY, MacFadyen, RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. QJM 2004; 97: 259.
39. Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. Jpn Circ J 1994; 151: 65.
40. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation (Review). ACC Current J 1997; 17-21.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964; 9: 18-23.
50. 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.
51. 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.
52. Schaper W. Influence of physical exercise on coronary collateral blood flow in chronic experimental two-vessel occlusion. *Circulation* 1982; 65: 905-12.
53. Marcus ML. The coronary circulation. In: Marcus ML (Ed.). *The coronary Circulation in Health And Disease*. New York, Mc Graw-Hill Book Co.1983 pp.221-41.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Charley R, Cohen M. The role of coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am heart J* 1993; 126: 937-45.
58. 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.
59. 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.
60. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989; 117: 290-5.
61. Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels. *Cathet Cardivasc Diagn* 1983; 9: 333-7.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit* 2006; 12(6): 112-119.
67. O’dowd BE, Heiber M, Chan A. A human gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-360.
15. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial cells. *Regul Pept* 2004; 118:119-125.
68. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231-236.
69. Burnell LM, Johnston CL, Tikellis C, Cooper ME. ACE 2, a new regulator of the renin angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:166-169.
70. Lee DK, Chang R, Nguyen T. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.

71. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan receptor in conscious rats. *Eur J Pharm* 2003; 470: 171-175.
72. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y. Regulatory roles for APJ, a seven transmembrane receptor related to angiotensin type-1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 274-279.
73. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. A novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255-1260.
74. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002; 91: 434-440.
75. 17. Berry MF, Pirolli TJ, Burdick J, Morine KJ, Gardner TS, Woo Yj, (2004). Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl): 187-193.
76. Ashley EA, Powers J, Chen MM. The endogenous peptide potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 73-82.
77. Chen MM, Ashley EA, Deng DX. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432-1439.
78. Foldes G, Harkay F, Szokodi I. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480-485.
79. Elinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27(2): 222-226.

80. Tiani C, Garcia-Pras E, Mejias M, de Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J, Fernandez M. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 50(2): 296-305
81. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
82. Wei L, Hou X, Tatemoto K, Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 122: 46-51.
83. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7–13.
84. 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.
85. Koerselman J, Yolanda VDG, Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 2507-11.
86. 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.
87. 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.

88. Piek JJ, Van Leibergeren RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiografik and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. J am Coll Cardiol. 1997; 29: 275-82.
89. 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.
90. Abbott RD, Donohue RP, Kannel WB, Wilson PF. The impact of diabetes on survival following myokardial infarction in men vs women the framingham study. JAMA 1988; 3456-60.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 152. Schapper W (Editorial). Collateral Circulation and Diabetes. Circulation 1999; 99: 2224-6.
95. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2004; 110: 1933-9.

96. Pourati I, Kimmelstiel C, Rand W, Karas RH. Statin use is associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries. *Am Heart J* 2003; 146: 876-81.
97. Sata M, Nishimatsu H, Suzuki E, Sugiura S, Yoshizumi M, Ouchi Y, Hirata Y, Nagai R. Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-Co A reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia. *FASEB J* 2001; 15: 2530-2
98. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46(1): 11–29.
99. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290(1): 86–97.
100. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med* 2004; 36(1): 33–40.
101. Heeschen C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* 2002; 110(4): 527–36.
102. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(3): 489–96.
103. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2003;14(1):61–4.
104. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y; SMART Study Group. Coronary collateral circulation: the effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis* 2007; 191(1): 191-8

105. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010; 62(2): 170-180.
106. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404–2410.
107. Kaya MG, Uyarel H, Akpek M, Kalay N, Ergelen M, Ayhan E, et al. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109: 486–491
108. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1276–1282.
109. Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okay K, Yazici HU, Cengel A. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2008; 197: 159–163.
110. Topsakal R, Kaya MG, Duran M, Gunebakmaz O, Dogan A, Inanc T, et al. The relation between microalbuminuria and coronary collateral vessels development in patients with unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 431–434.
111. Vasquez-Vivar J, Santos AM, Junqueira VB, Augusto O. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem J* 1996; 314: 869–876.
112. Kasapkara HA, Topsakal R, Yarlioglues M, Yarlioglues G, Dogdu O, Ardic I et al. Effects of serum uric acid levels on coronary collateral circulation in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2012 Nov; 23(7): 421-5.

113. Duran M, Ornek E, Murat SN, Turfan M, Vatankulu MA, Ocak A et al. High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome. *Angiology* 2012 Aug; 63(6): 472-5
114. Jones MK, Tsugawa K, Tarnawski AS, Baatar D. Dual actions of nitric oxide on angiogenesis: possible roles of PKC, ERK, and AP-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 520 –528.

ÖZET

PLAZMA APELİN DÜZEYİ İLE KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Koroner kollateral varlığı ya da yokluğu akut iskemi sırasında hayati önem taşımaktadır. Anjiyogenez koroner kollateral oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Apelinin potent bir anjiyogenik faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak literatürde koroner kollateral gelişimi ile ilişkisine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, koroner arter hastalığı olan hastalarda plazma apelin düzeyi ile koroner kollateral dolaşımı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza koroner anjiyografi yapıp koroner arterlerin proksimal veya orta segmentinde $\geq$ %90 tıkanıklık saptanan toplam 132 (34 kadın, 98 erkek; ort. yaş: 63.5 ± 10.3 yıl) hasta alındı. Kollateral gelişimi Rentrop-Cohen sınıflamasına göre yapıldı. 2 veya 3. derece kollaterali olanlar iyi kollateral grubunu (64 hasta), 0 veya 1. derece kollaterali olanlar da kötü kollateral grubunu (68 hasta) oluşturdu.

Bulgular: İyi kollateral grubunda plazma apelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksekti (0.69 ± 0.2 ng/dl karşı 0.59 ± 0.2 ng/dl, $p < 0.001$). Serum nitrik oksit (NO) düzeyi ise iki grupta benzerdi (10.3 ± 11.0 uM karşı 10.2 ± 9.6 uM, $p = 0.893$). İyi kollateral grubunda iki ay veya daha uzun süreli kararlı angina pectoris öyküsü olanlarda fark istatistiksel olarak anlamlıyken (%79.7 karşı

%45.6 $p<0.001$) sigara için istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (%46.2 ile %29.1 $p=0.069$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kararlı angina pectoris varlığı (OR 4.072; CI %95 1.178-14.070; $p=0.026$), sigara içme (OR 4.442; CI %95 1.114-17.709; $p=0.035$) ve yüksek apelin düzeyinin (OR 5.582; CI %95 1.517-20.545; $p=0.01$) iyi kollateral arter gelişiminin bağımsız öngörücüleri olduğunu saptadık.

Sonuç: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla yüksek plazma apelin düzeyinin iyi koroner kollateral gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Apelinin kollateral gelişimi üzerindeki olumlu etkisini göstermemiz gelecekte koroner kollateral gelişimini artıran antiiskemik ve prognostik tedavi stratejileri içinde apelinin de yer almasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Apelin, anjiyogenezis, kollateral dolaşım, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA APELIN LEVEL AND CORONARY COLLATERAL CIRCULATION

Objective: The presence or absence of **coronary** collaterals is of vital importance during acute ischemia. Angiogenesis play an important role in coronary collateral vessel formation. In previous studies it is shown that apelin is a potential angiogenetic factor. But in these studies there is no data about apelin and coronary collateral circulation relationship. In our study our aim is to investigate the relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease.

Methods: One hundred and thirty two patients with stable angina pectoris who were performed coronary angiography and in which more than %90 obstruction detected in the proximal or medial segments of coronary arteries are included to our study (34 females, 98 men; average age: $63,5 \pm 10,3$ years). Coronary collateral degree was graded according to the Rentrop-Cohen classification. Patients with grade 2 or 3 collateral degree were included in the good collateral group (64 patients) and the patients with grade 0 or 1 collateral degree were included in the poor collateral group (68 patients).

Results: The plasma apelin level was significantly higher in the good collateral group (0.69 ± 0.2 ng/dl vs 0.59 ± 0.2 ng/dl, $p < 0.001$). The serum nitric oxide (NO)

level were similar between two groups (10.3 ± 11.0 uM vs 10.2 ± 9.6 uM, $p=0.893$). Patients who have extended stabile angina pectoris for 2 months or longer and current smoking were higher in the good collateral group. This finding was statistically significant for stabile angina pectoris (%79.7 vs %45.6 $p<0.001$), but not for current smoking (%46.2 vs %29.1 $p=0.069$). In multivariate analysis stabile angina pectoris (OR 4.072; CI %95 1.178-14.070; $p=0.026$), smoking (OR 4.442; CI %95 1.114-17.709; $p=0.035$) and plasma apelin level (OR 5.582; CI %95 1.517-20.545; $p=0.01$) were independent predictors of well-developed coronary collaterals.

Conclusions: To best of our knowledge our study is the first investigation that shows higher plasma apelin level is related to better coronary collateral development. Demonstration of favorable affects of apelin on good collateral development may lead to include apeline in the antiischemic and prognostic treatment strategies which increases collateral development.

Key words: Apelin, angiogenesis, collateral circulation, coronary artery disease

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-soyadı: Mehmet Kadri Akboğa

Doğum tarihi ve yeri: 01/09/1984, Diyarbakır

Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor

Yazışma adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü,
Beşevler, Ankara

Telefon: 05446989821

E-mail: mkakboga@yahoo.com

2. EĞİTİM

DERECE	ÜNİVERSİTE - FAKÜLTE	BİTİRME YILI
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008
Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü	2013

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2008 -2013	Araştırma Görevlisi	Kardiyoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

4. YABANCI DİL: İngilizce

5. YAYIN BİLGİLERİ

1. Turfan M, Duran M, Poyraz F, YaylaC, **Akboga MK**, Sahinarslan A, Tavil Y, Pasaoglu H, Boyaci B. Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2013 Jan;24(1):29-32. PMID: 23232249
2. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, **Akboga MK**, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. Can J Cardiol. 2011 Nov; 27(6): 773-8. PMID:21920695
3. **Akboga MK**, Sahinarslan A, Akyel A, Tavil Y, Boyaci B. Fungal endocarditis involving rheumatic mitral valve in a young man (Case report). Journal of Cardiology Case (2011) 4, e55-e57
4. Tavil Y, **Akboga MK**. . The Effects of Obstructive Sleep Apnea on Cardiovascular System (Review). Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2010;3(1):92-101

Poster

1. Açıkgöz E, Yayla E, Şahinarslan A, Candemir M, Yazıcı E, **Akboga MK**. Romatoid artritli bir hastada sağ ve sol ventrikül içerisinde trombüs ve koroner artere embolizasyon sonucu gelişen miyokard infarktüsü. (28. TKD kongresi)

2. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, **Akboga MK**, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. (27. TKD kongresi)
3. **Akboga MK**, Sahinarslan A, Akyel A, Tavit Y, Boyaci B. Fungal endocarditis involving rheumatic mitral valve in a young man. (27. TKD kongresi)
4. Akyel A, Topal S, Yayla Ç, **Akboga MK**, Şahinarslan A, Tavit Y, Elbeğ Ş, Arslan M, Çengel A. Diyabetik hastalarda asimetric dimetilargininin ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişki. (27. TKD kongresi)
5. Taçoş GA, **AkbogaMK**, Yayla Ç, Özdemir M, Yalçın R, Boyacı B, Çengel A. Statin tedavisinin 12 derivasyonlu EKG’de P dalga parametreleri ve total atriyal iletim zamanı üzerine etkisi. (27. TKD kongresi)