T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CASTELLİ RİSK İNDEKSİ I-II VE ATEROJENİK KATSAYI GİBİ YENİ ATEROJENİK LİPİD İNDEKSLERİNİN CİDDİ KORONER ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARDA KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNİ ÖN GÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

Dr. Mehmet KUZUCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

CASTELLİ RİSK İNDEKSİ I-II VE ATEROJENİK KATSAYI GİBİ YENİ ATEROJENİK LİPİD İNDEKSLERİNİN CİDDİ KORONER ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARDA KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNİ ÖN GÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ

Dr. Mehmet KUZUCU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Pınar TÜRKER DUYULER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tezimin her aşamasında sabırla ve ilgiyle yol gösteren, vaktini ayıran değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Türker Duyuler'e,

Tez sürecimde yardımlarıyla hastalarımızın takibinde emeği geçen Doç. Dr. Serkan Duyuler ve Doç. Dr. Funda Başyiğit'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Eğitimim boyunca sonsuz katkıda bulunan, yetişmemi sağlayan, her daim yanımda hissettiğim başasistan, uzman abi ve ablalarıma,

Beş yıl boyunca beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, hoşgörü ve desteğini eksik etmeyen sevgili annem Seher Kuzucu, babam Cengiz Kuzucu ve kardeşim Ayşegül Avincal'e,

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık sürecim boyunca da desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Fatma Nur Kuzucu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Kuzucu

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI 4
2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ 18
2.3. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM 19
2.4. YENİ ATEROJENİK LİPİD İNDEKSLERİ 29
3. MATERYAL VE METOD 31
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇLAR 51
7. KAYNAKLAR 53
8. ÖZGEÇMİŞ 71
9. EKLER 72
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU 72

KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ALT : Alanin aminotransferaz

CFI : Kollateral akım indeksi

CX : Sirkumfleks arter

DM : Diabetes mellitus

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

GM-CSF : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HT : Hipertansiyon

hs-CRP : Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekülü-1

IFN-γ : İnterferon-gama

IL : İnterlökin

KABG : Koroner arter baypas greftleme

KAH : Koroner arter hastalığı

LAD : Sol ön inen arter

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LMCA : Sol ana koroner arter

MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein-1

ME **:** Miyokard enfarktüsü

MMP **:** Matris metalloproteinazlar

NF-kB **:** Nükleer faktör-Kappa B

NO **:** Nitrik oksit

PDA **:** Posterior desenden arter

PDGF **:** Trombosit kökenli büyüme faktörü

PKG **:** Perkütan koroner girişim

RCA **:** Sağ koroner arter

SNP **:** Tek nükleotid polimorfizmi

TG **:** Trigliserit

TGF-β **:** Dönüştürücü büyüme faktörü beta

TNF- α **:** Tümör nekroz faktör-alfa

VCAM-1 **:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Lipid kan düzeyleri 16
Tablo 4.1. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 35
Tablo 4.2. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 37
Tablo 4.3. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması 38
Tablo 4.4. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların aterojenik lipid indekslerinin karşılaştırılması 39
Tablo 4.5. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılması 39
Tablo 4.6. İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi 40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hastaların kollateral akımlarının rentrop derecelerinin dağılımı..... 36
Şekil 4.2. Castelli Risk İndeksi I ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki 41
Şekil 4.3. Castelli Risk İndeksi II ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki..... 42
Şekil 4.4. Aterojenik katsayı ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki 43

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılmaktadır. Çalışmamızda Castelli Risk İndeksi I-II ve aterojenik katsayı gibi yeni aterojenik lipid indekslerinin ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimini ön gördürücü değeri olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, Ekim 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan ciddi koroner arter darlığı olan 90 hasta alındı. Çalışmamızda kullanılan yeni aterojenik lipid indekslerinden birisi olan Castelli risk indeksi I, total kolesterol/HDL şeklinde hesaplandı. Castelli risk indeksi II, LDL/HDL şeklinde hesaplandı. Aterojenik katsayı ise (Total kolesterol – HDL) /HDL şeklinde hesaplandı. Rentrop sınıflandırmasına göre evre 0 ve evre 1 kötü koroner kollateral gelişen grup, evre 2 ve evre 3 ise iyi koroner kollateral gelişen grup olarak ayrıldı.

Bulgular: Çalışmamızda iyi kollateral gelişim grubunda 47 hasta, kötü kollateral gelişim grubunda 43 hasta yer aldı. Klinik özeliklerden miyokard enfarktüsü öyküsü ve kalp yetersizliği öyküsü, iyi kollateral gelişim grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.008). Gruplar arasında diğer klinik özelliklerinin karşılaştırılmasında, laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında ve hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ekokardiyografi bulgularından diyastolik çap, asendan aorta çapı ve interventriküler septum kalınlığı, iyi kollateral gelişim grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.027, p=0.001 ve p=0.023). Ekokardiyografi bulgularından ejeksiyon fraksiyonu ise kötü kollateral gelişim grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik asendan aorta çapının istatistiksel anlamlılığı (p=0.003) devam etti ve miyokard enfarktüsü öyküsü, kalp yetersizliği öyküsü ve ejeksiyon fraksiyonundaki istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim grupları arasında Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda asendan aorta çapı, iyi kollateral gelişim grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı, daha sonra yapılan çoklu değişkenli analiz sonucunda istatistiksel anlamlılığı devam etti. Asendan aorta çapı iyi koroner kollateral gelişimini ön gördürmek için bağımsız bir faktör olabilir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup çalışmaya alınan hasta sayısı azdır. Sonuçlar daha geniş kapsamlı, daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarla araştırılmalı ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Aterojenik katsayı, Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II, koroner arter hastalığı, koroner kollateral dolaşım, yeni aterojenik lipid indeksleri

ABSTRACT

Introduction and Aim: The Rentrop classification is used to evaluate coronary collateral circulation in patients with severe coronary artery stenosis. Our study aimed to determine whether new atherogenic lipid indices such as Castelli Risk Index I-II and atherogenic coefficient have predictive value for coronary collateral development in patients with severe coronary artery stenosis.

Materials and Methods: 90 patients with severe coronary artery stenosis who met the inclusion criteria for the study and underwent coronary angiography between October 2021 and May 2022 were included. Castelli risk index I, one of the new atherogenic lipid indices used in our study, was calculated as total cholesterol/HDL. Castelli risk index II was calculated as LDL/HDL. The atherogenic coefficient was calculated as (Total cholesterol – HDL) /HDL. According to Rentrop classification, patients divided into two groups; grade 0 and grade 1 as poor collateral development, grade 2 and grade 3 as good collateral development.

Results: In our study, there were 47 patients in the good collateral development group and 43 patients in the poor collateral development group. Among the clinical characteristics, history of myocardial infarction and heart failure were found to be significantly higher in the good collateral development group ($p = 0.004$ and $p = 0.008$, respectively). No statistically significant difference was detected when comparing other clinical features, laboratory findings, and medications used by the patients between the groups. Among the echocardiography findings, diastolic diameter, ascending aorta diameter and interventricular septum thickness were found to be significantly higher in the good collateral development group ($p = 0.027$, $p = 0.001$ and $p = 0.023$, respectively). Ejection fraction, one of the echocardiography findings, was found to be significantly higher in the poor collateral development group ($p<0.001$). No statistically significant difference was detected between the groups for Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II and atherogenic coefficient. When examined in multivariate logistic regression analysis, the statistical significance of ascending aorta diameter ($p = 0.003$) in predicting good collateral development

continued and the statistically significant difference in myocardial infarction history, heart failure history and ejection fraction was observed to disappear.

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found between good collateral development and poor collateral development groups for Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II and atherogenic coefficient. In our study, the diameter of the ascending aorta was found to be statistically significantly higher in the good collateral development group, and its statistical significance continued as a result of the multivariate analysis performed later. Ascending aorta diameter may be an independent factor to predict good coronary collateral development. Our study is a retrospective study and the number of patients included in the study is small. The results should be investigated in larger studies involving more patients and supported by prospective studies.

Key words: Atherogenic coefficient, Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, coronary artery disease, coronary collateral circulation, new atherogenic lipid indices

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, lökositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, hücre dışı matris bileşenleri, fibroblastlar ve lipidleri farklı oranlarda barındıran plaklara bağlı olarak gelişen, orta ve büyük arterlerin çok odaklı, ilerleyici darlık ve tıkanmalarına neden olan bir hastalıktır. Koroner arter lümeninin bir aterosklerotik plakla daralması veya tıkanması sonucu meydana gelen hastalıklara aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) denir (1). Ateroskleroz ve komplikasyonları dünya genelinde ölümlerin en başta gelen nedenlerinden biridir. Ateroskleroz gelişiminde sorumlu olan temel mekanizma endotel fonksiyonunun bozulmasıdır. Endotel fonksiyonunun bozulmasına yol açan nedenler ise ateroskleroz gelişiminde rol alan başlıca risk faktörleridir (2).

Gelişmiş ülkelerde KAH, tüm gelişmelere rağmen hala ilk sıradaki morbidite ve mortalite sebebidir. KAH prevalansı, her iki cinsiyette yaşla birlikte artış gösterir (3). 2015 yılı verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 7,4 milyon insanın KAH nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (4).

Koroner kollateral dolaşım, koroner arterlerde kan akışını bozan ciddi bir darlık veya tam tıkanıklık olduğu durumlarda, lezyonun distalinde kalan koroner arterin beslediği miyokard dokusunun canlılığını korumak için iskemik miyokard bölgesine kan akışını sağlamak amacıyla, lezyon olan koroner arterin kendi segmentleri arasında veya başka bir koroner arter arasında kronik, uyum sağlayıcı bir cevap olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanabilir (5). Akut koroner sendrom sırasında koroner kollateral dolaşımın varlığı potansiyel olarak ani kardiyak ölüm ve miyokard hücre kaybını azaltır, enfarkt alanının azalmasında pozitif katkı sağlar (6). Koroner kollateraller genellikle koroner arter darlığı %90 oluncaya kadar anjiyografik olarak görüntülenemezler. Koroner arterin tam tıkanması durumunda, kollateral arterler ileriye dönük akımın yaklaşık yarısını karşılarlar ve korunmuş alanlar oluşmasını sağlarlar (7).

Koroner kollateral dolaşımın patogenezinde gelişme basamakları sırası ile vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenezdir. Hipoksi, anjiyogenezin başlıca uyaranıdır. Arteriyogenez basamağı ise hipoksi ile uyarılmaz, başlıca uyarıcı faktör ise

kan akış gerilimidir. Tüm basamaklarda endotel hücreleri, adezyon molekülleri, çeşitli sitokinler ve kemokinler, çeşitli büyüme faktörleri, monositler ve diğer inflamatuar hücreler rol oynar (8).

Koroner kollateral arterlerin temel görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir. Ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada evre 0 ve evre 1 kötü koroner kollateral dolaşım, evre 2 ve evre 3 ise iyi koroner kollateral dolaşım olarak değerlendirilmiştir (9,10).

Düşük dansiteli lipoproteinin (LDL) KAH ile nedensel ilişkisi iyi bilinmektedir, ancak trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoproteinin (HDL) önemi belirsizdir (11). Yapılan bir çalışma sonucunda KAH için olay insidansı olan hastaların çoğunda normal HDL kolesterol seviyeleri saptandı, ayrıca farmakolojik müdahaleler ile HDL kolesterol artışının sürekli olarak KAH riskinin azalması ile ilişkili olmadığı sonucu görüldü (12). Yapılan son çalışmalar ışığında HDL dışı kolesterolün önemi ortaya koyuldu. Güncel kılavuzlar önderliğinde yapılan son çalışmalar ışığında, HDL olmayan kolesterol önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir (13). Yapılan bir çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre, TG'lerin KAH riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (14). Daha önce yapılan birçok çalışmanın sonuçlarının aksine 2019 yılında yayımlanan bir çalışmanın sonucunda, statin tedavisine rağmen yüksek TG düzeyleri olan hastalarda ek tedavi olarak verilen ikosapent etil ile plasebo karşılaştırılmış ve kardiyovasküler ölüm dahil olmak üzere iskemik olay riski ikosapent etil tedavisi alan grupta anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur (15).

Aterojenik plazma indeksi, pratikte çok sık ölçülen kan TG ve HDL düzeylerinin oranının logaritmik değeridir ve kardiyovasküler olaylar ve aterojeniteyi tahmin etmek için güçlü bir belirteç olarak uygulanmaktadır. Yeni aterojenik lipid indekslerinden olan Castelli risk indeksi I, total kolesterol/HDL şeklinde hesaplanır. Castelli risk indeksi II, LDL/HDL şeklinde hesaplanır. Aterojenik katsayı ise (Total kolesterol – HDL) /HDL şeklinde hesaplanır. Başka bir deyişle aterojenik katsayı, HDL olmayan kolesterollerin HDL kolesterole oranıdır, kardiyovasküler olay geliştirme riskini tahmin etmede kullanılan tanısal bir alternatiftir (16).

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi ile Castelli Risk İndeksi I-II ve aterojenik katsayı gibi yeni aterojenik lipid indekslerinin bir ilişkisi olup olmadığı araştırılmamıştır. Çalışmamızda Castelli Risk İndeksi I-II ve aterojenik katsayı gibi yeni aterojenik lipid indekslerinin ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimini ön gördürücü değeri olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Ateroskleroz, arterlerin tunika intima tabakasında lipidler, fibröz doku ve kanın diğer elemanlarının birikimlerinden doğan birtakım olayların kombinasyonu olarak tanımlanmıştır (17). Ateroskleroz, yıllar içerisinde yavaş ilerleme eğiliminde olan, bu nedenle genellikle yaşlıları etkileyen dejeneratif bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar başlıca dört grup altında değerlendirilebilir:

1) Aterosklerotik kalp hastalığı (miyokard enfarktüsü (ME), anjina pektoris, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm)
2) Serebrovasküler hastalıkları (inme ve geçici iskemik atak)
3) Periferik arter hastalığı
4) Aortik ateroskleroz (abdominal veya torasik aort anevrizması)

Bu aterosklerotik hastalıklardan birinin olması, diğerleri için artmış risk ile ilişkilidir (18).

Ateroskleroz zamanla dağılım gösterir. Genellikle onlarca yıllık gecikmeden sonra semptomlar ortaya çıkmaya başlar, karakteristik olarak kadın cinsiyette daha geç ortaya çıkar. Bu yavaş ilerlemeye ve uzun süren asemptomatik periyoda rağmen ateromun korkulacak komplikasyonları (ME ve inme) genellikle aniden ve öncesinde bir uyarı olmaksızın ortaya çıkar (19).

Aterosklerozun tam olarak anlaşılamayan bir yönü de bazı arterlerde daralma veya stenoza neden olması, bazı arterlerde ise genişleme veya ektaziye neden olmasıdır. Ateroskleroz, koroner arterlerde stenoza neden olmakta iken abdominal aortada ise yaygın olarak anevrizmaya neden olmaktadır (19).

Kalbi besleyen epikardiyal arterlerin aterosklerozu, KAH'ın en sık sebebidir. KAH da iskemik kalp hastalıklarının çok büyük bir kısmını oluşturur (20).

Kardiyovasküler hastalık nedeniyle kaybedilen yaşam yılı miktarı, akciğer kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri ve meme kanserinin toplamından daha fazladır. Her yıl yaklaşık 800.000 Amerika vatandaşı ME geçirmektedir. 45 yaş ve üstü

insanların %10,9'unun, 65 yaş ve üzeri insanların da %17'sinin KAH olduğu tahmin edilmektedir (21).

Verilere göre KAH, 2010 yılında yaklaşık 126,2 milyar dolar olarak tahmin edilen ve 2040 yılına kadar 177 milyar doları geçecek olması tahmin edilen sağlık hizmetleri için ayrılan bütçenin önemli bir kısmını oluşturur (22).

Dünya genelinde 2015 yılında kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile 17,7 milyon insanın vefat ettiği tahmin edilmektedir, bunların da yaklaşık 7,4 milyonu KAH sebebiyledir (4).

Türkiye'de 2018 yılı verilerine göre en sık mortalite nedeni dolaşım sistemi hastalıklarıdır ve dolaşım sistemi hastalıkları içinde de en sık ölüm nedeni iskemik kalp hastalığıdır. 2018 yılı içerisinde dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin en sık 75-84 yaş aralığında olduğu görülmüştür (23).

Normal arterler üç tabakalı bir yapıya sahiptir. En içte olan tabaka tunika intima tabakasıdır, genellikle bazal laminaya bitişik olan endotelyal hücreler olarak tanımlanır, ancak yetişkin insan intiması daha karmaşık ve heterojen yapı gösterir. Endotelyal tek tabaka, tip IV kolajen, fibronektin, laminin ve diğer molekülleri içeren bir bazal membran üzerinde bulunur. Yaşlanma ile insan arterleri, arteriyel düz kas hücreleri ve fibriller kolajen formlarını içeren gelişmiş bir intima geliştirir (24). Orta tabaka tunika medya olarak isimlendirilir, elastin açısından zengin hücre dışı matris katmanları ile iyi gelişmiş, eş merkezli düz kas hücre katmanlarına sahiptir. Tunika medya tabakası, tunika intima tabakasından internal elastik lamina ile ayrılırken en dış tabaka olan tunika adventisya tabakasından ise eksternal elastik lamina ile ayrılır (25). En dış tabaka olan tunika adventisya tabakası, vasa vasorum, sinir uçları, mast hücreleri ve fibroblastları içerir (26). Vasa vasorum, arter duvarının dış katmanlarına oksijen ve besin sağlama göreviyle, esas olarak büyük arterlerin adventisyal tabakasından kaynaklanan bir damar ağı oluşturur (27). Ortaya çıkan kanıtlar, mast hücrelerinin hayvan modellerinde aterom gelişiminde rol oynadığını öne sürmektedir; ancak insanlarda önemi henüz net değildir (28).

Aterosklerozun patolojik temeli, orta ve büyük arterlerin subendotelyal intimal tabakasına yerleşen plakların hızlanmış birikimidir. Bu süreç, ağırlıklı olarak LDL formundaki kolesterolün arterlerin intimal tabakasında birikiminden kaynaklanır. Bu

birikimin sonucunda arterlerde stenoz gelişir ve kan akışı ciddi bir şekilde azalır, doku hipoksisi gelişir (29).

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu üzerine başlar (30). Endotel hücreleri çeşitli nedenlerden dolayı hemostazı sürdürme yeteneklerini kaybettikten sonra arter duvarı, vazokonstriksiyona, lipid infiltrasyonuna, lökosit adezyonuna, trombosit aktivasyonuna ve oksidatif strese duyarlı hale gelir (31). Endotel disfonksiyonu, plak oluşumunun ilk aşaması olarak kabul gören yağlı çizgi oluşumunu indükler. Ayrıca plak oluşumundan aterosklerozun son aşamalarından olan plak yırtılmasına kadar geniş yelpazede önemli rol oynar (32). Artmış endotel disfonksiyonu aterogenezin erken göstergesi olarak kabul görür (33). Laminer akışın bozulması sonucu LDL'ler bu alanlarda daha uzun süre kalırlar ve türbülanslı akış fiziksel olarak endotel bütünlüğünün bozulmasına yol açar, sonuç olarak bu durum lökosit infiltrasyonunu kolaylaştırmış olur (34).

Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (35). NO, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından endotelyal hücrelerde L-argininden sentez edilir (36). Sigara, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri varlığında artan oksidatif stres sonucunda endotel hücrelerinden NO üretimi azalır (37). Oksidatif stres, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin (IL) 1 ve IL 6 gibi proaterojenik sitokinlerin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin sentezini ısı şok proteinlerinin aracılık ettiği nükleer faktör-Kappa B (NF-kB) aktivasyonu aracılığı ile arttırır. Bu aracılar, eNOS enzim aktivasyonunu ve sonuç olarak NO sentezini inhibe eder (38).

Taşınmada LDL'lerin endoteli difüzyon veya parasellüler olarak geçtiği kabul edilse de artık transsitozun LDL'lerin taşınmasında önemli rol oynadığı kabul görmüştür (39). Tutulan LDL partikülleri subendotelyal boşluğa girdikten sonra oksitlenir. Bilinen en yaygın modifikasyon LDL oksidasyonu olsa bile, ateroskleroz gelişimine katkı sağlayan glikozilasyon, asetilasyon ve agregasyon gibi çeşitli modifikasyon mekanizmaları tanımlanmıştır (40).

Monositler, yakalama, yuvarlanma ve göç gibi süreçler ile plağa girer ve her adım çok sayıda mekanizma tarafından düzenlenir. Özellikle modifiye edilmiş formundaki lipoprotein, proteoglikanca zengin intimada birikir ve burada monositler tarafından köpük hücre oluşturmak için alınır (41). MCP-1, monosit göçüne aracılık eden en bilinen kemokindir. MCP-1 esas olarak endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, intimanın monosit ve makrofajları tarafından üretilir ve ekspresyonu, doku hasarından veya proinflamatuar uyarandan sonra yukarı doğru düzenlenir ve dolaşımdaki monositlerin plazmadan intimaya trans endotelyal göçünü destekler (42). İntimaya girdikten sonra monositler proinflamatuar veya anti inflamatuar fenotiplerine dönüşebilen makrofajlara farklılaşır. Monositlerin intimaya artan göçü ve peşinden makrofajlara farklılaşması, aterosklerotik lezyonun büyümesini sağlayan çok sayıda köpük hücre oluşumuna neden olur (43). Çöpçü reseptörleri, apoptotik hücrelerin ve modifiye edilmiş lipoproteinlerin tanınması gibi işlevlere sahip olduklarından muhtemelen aterosklerozun farklı aşamalarında karmaşık rollere sahiptirler. Klasik LDL reseptörü yerine, çeşitli çöpçü reseptörlerinin köpük hücre oluşumunun özelliği olan aşırı lipid alımına aracılık ettiği görülmektedir. Birkaç aileye ait olan bu yüzey molekülleri, doğal lipoproteinlerden ziyade modifiye edilmiş lipoproteinlere bağlanır ve onların içselleştirilmesine katılır (44).

İnflamasyon, ateroskleroz gelişiminde doğrudan yer alan önemli bir patolojik süreçtir. Başlangıçta inflamasyon, LDL birikimine tepki gösteren arterlerin intimal tabakasındaki endotel hücreleri tarafından başlatılır. Endotel hücreleri, lökositleri aterosklerotik lezyonların odağına çeken IL 8, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin ve daha birçok çeşitli sitokin ve kemokinleri sekrete eder (45). Vasküler düz kas hücreleri, çeşitli T ve B lenfosit alt tipleri, dentritik hücreler, endotel hücreleri ve farklı makrofaj tipleri dahil olacak şekilde çeşitli hücre popülasyonları arterin etkilenen intimal tabakasındaki inflamatuar yanıtın gelişiminde rol alırlar (46). Antijen sunan hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler, endotel hücreleri), antijenin T lenfositler ile etkileşime girmesine izin verir, aktive olmuş T lenfositler aterogenezi modüle eden çok sayıda sitokin salgılayabilir. Aterosklerozda B lenfositlerin ve antikorların rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hümoral bağışıklık, aterojenik veya ateroprotektif özelliklere sahip olabilir (47).

Aterom başlangıcındaki erken olaylar öncelikle bozulmuş endotel fonksiyonu ve lökositlerin toplanması ve birikmesini içerirken, ateromun daha karmaşık plaklara dönüşümü aşaması düz kas hücrelerini içerir. Düz kas hücreleri, tunika intima tabakasından tunika medya tabakasına göç eder ve çoğalabilirler. Düz kas hücreleri daha sonra büyüyen aterosklerotik plakta hücre dışı matris birikimini teşvik ederek hücre dışı matrisi bölebilir ve genişletebilir. Böylece yağlı çizgi, bir lifli plağa dönüşür. Düz kas hücre çoğalmasına ek olarak, bu hücrelerin ölümü de aterosklerotik plak komplikasyonuna katılabilir (48). Hücre dışı matris, hücrelerin kendisinden ziyade, ilerlermiş bir aterosklerotik plak hacminin çoğunu oluşturur. Ateromda biriken başlıca hücre dışı matris makromolekülleri, interstisyel kolajenler (tip I ve III) ve çeşitli proteoglikanlardır. Elastin lifleri de ayrıca aterosklerotik plaklarda birikebilir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) düz kas hücreleri tarafından aşırı kolajen üretimi için uyaranlardır (49).

Fibröz başlık, arterin lümeniyle lümen tarafına göç etmiş düz kas hücrelerinden ve hücre dışı matristen oluşan aterosklerotik nekrotik çekirdek arasındaki subendotelyal bir bariyerdir. Fibröz başlık, nekrotik çekirdek için yapısal bir destek görevindedir (50). Göç eden ve çoğalan düz kas hücreleri ile hücre dışı matris bileşenleri plağı kaplayarak fibröz başlığı oluşturur. Kolajen içeriği, matris içeriği, kalınlık ve hücresel içerik gibi fibröz başlık özellikleri, plak stabilitesinin önemli göstergesidir (51).

Nekrotik çekirdek, azaltılmış destekleyici kolajen ile lipid yüklü az hücreli bölgeden oluşur. Aterosklerotik plak gelişirken, nekrotik çekirdeğin boyutu makrofaj ölümü ve apoptotik hücreleri ortadan kaldıran bir süreç olan bozulmuş eferositozun sonucu olarak artar. Bu olaylar sonucunda plağın hassasiyeti artmış olur (52).

Aterosklerotik plaklar büyüdükçe kendi mikro sirkülasyonlarını geliştirirler. Gelişen plakta mikro damar oluşumuna fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri katkıda bulunur. Mikro damarlar muhtemelen lökositlerin giriş ve çıkışlarını kolaylaştıran geniş bir yüzey alanı sağlar ve plağın büyümesine katkıda bulunur (53).

Aterom plak kalsifikasyonu, ilerlemiş aterosklerozun bir özelliğidir. Özellikle perisitler ve düz kas hücreleri osteoblast benzeri fenotiplere dönüşerek mineralize bir

matris oluşturma yetisi kazanır ve kemik dokuda olduğu gibi kalsiyum birikmesine neden olur (54).

Aterosklerotik sürecin evreleri genellikle yıllarca sürer ve uzunca süre semptomsuz seyreder, semptomlar genellikle lezyon başlangıcından onlarca yıl sonra başlar. Bununla birlikte birçok ME vakasında, akut olaydan önce genellikle bir semptom yoktur. Akut koroner sendromlar, ciddi darlık oluşturmayan plakların parçalanması sonucu oluşan trombüslerden kaynaklanabilir. Akut ME'lerin yaklaşık üçte ikisini oluşturan mekanizma, plak fibröz kapsülünün yırtılmasıdır. Diğer bir mekanizma da akut ME'lerin yaklaşık %25-30'unu oluşturan intimanın yüzeysel erozyonudur (55).

Fibröz kapsülün yırtılması, muhtemelen kapsülün üzerine çarpan kuvvetler ile kapsülün mekanik gücü arasındaki dengesizlik nedeniyledir. Mekanik gücün çoğunu kolajenin interstisyel formları sağlar, kolajen üretimini azaltan faktörler plağın fibröz kapsülünün tamir ve koruma yeteneğini bozabilir. Örneğin, T lenfosit kaynaklı sitokin interferon-gama (IFN-γ) düz kas hücrelerinden kolajen sentezini güçlü bir şekilde inhibe ederken, trombosit granüllerinden salınan PDGF ve TGF-β kolajen sentezini arttırabilir. Fibröz kapsülü oluşturan hücre dışı matris moleküllerinin artan katabolizması da kapsülün zayıflamasına yol açarak onu yırtılmaya duyarlı hale getirebilir (56). Makrofajlar tarafından salgılanan, hücre dışı matris makromoleküllerini yıkan enzim olan, matris metalloproteinazlar (MMP) ve plağın omuz bölgesindeki düz kas hücreleri fibröz başlıktaki kolajenleri yıkarak plağı yırtılmaya karşı duyarlı hale getirir (57).

Yüzeysel erozyonun altında yatan mekanizmalar fibröz kapsül yırtılması kadar ilgi görmemiştir. Yüzeysel erozyonla ilişkili lezyonlar bol miktarda proteoglikan ve glikozaminoglikan içerir, rüptüre plakların aksine lezyonlarda az sayıda makrofaj bulunur. Yüzeysel erozyonla karmaşık olan plaklar, birçok granülosit içeren trombüslere sahiptir. Son çalışmalar, toll benzeri reseptör 2'nin yüzeysel erozyona yatkınlık oluşturabilecek endotelyal değişikliklerde rol oynadığını göstermiştir (58).

Enfeksiyonların ateroskleroza neden olabileceği önermesine ilgi devam etmektedir. Önemli sayıda çalışma bazı bakteri (örneğin *Chlamydia pneumoniae*) ve virüslerin (örneğin sitomegalovirüs) ateroskleroz etyolojisinde rolünü desteklemiştir.

Ancak, çok sayıda klinik çalışma sonucunda aterosklerotik olaylar için ikincil korumada antibiyotiklerin faydası gösterilememiştir (59).

Yüksek gelirli ülkelerde 1970 yılından beri kardiyovasküler nedenli ölümlerde yaşa göre düzeltilmiş düşüş mevcuttur, bu durumun nedeni hem risk faktörlerinin iyileştirilmesi hem de gelişen tedavi yöntemleridir. Kardiyovasküler ölümlerde yaşa göre düzeltilmiş düşüşe en çok katkı sağlayan faktörler, sigarayı bırakmak, düşük kan basıncı ve düşük kolesterol seviyeleridir. Bu çalışmalar, kardiyovasküler risk faktörlerinin önlenmesi ve tedavi edilmesinin önemini ortaya koymuştur (60). Yapılan bir çalışma sonucunda yaklaşık on yıldır takip edilen kardiyovasküler hastalık ve ME vakalarının %70'inden fazlası değiştirilebilir risk faktörlerine bağlanabilir, bu sonuç daha önceki çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Bu çalışmada ME için en büyük risk faktörleri HDL olmayan kolesterol, HT, sigara, obezite ve DM olmuştur (61).

Kardiyovasküler sağlığı ömür boyu sağlamak birincil koruma için kritik role sahiptir. 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde daha az sigara kullanma, daha fazla fiziksel aktivite, daha düşük kan kolesterol seviyesi sağlanabildi. Özellikle genç yaş grubunda kardiyovasküler sağlığı teşvik etmek daha önemlidir (62).

Klinik öncesi aterosklerozun doğrudan görüntülenmesi, erken önleyici tedaviden fayda görecek yüksek riskli hastaları saptamada faydalı olabilir. Son yıllarda geliştirilen tekniklerden koroner arter kalsifikasyonu saptamak için yapılan bilgisayarlı tomografi ön plana çıkmıştır. Statinler başta olmak üzere koruyucu tedavilerin kullanımı konusunda kararsız kalındığı durumlarda koroner arter kalsifikasyonu saptamak fayda sağlayabilir. Koroner arter kalsifikasyonu ayrıca diyet, egzersiz, sigarayı bırakma gibi tedavilerden fayda görecek, ancak bunları yapması için isteği olmayan yüksek riski hastaları saptayabilir ve onları teşvik edebilir (63). Diğer bir görüntüleme yöntemi koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografidir. Yapılan çalışmalar sonucunda koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografinin yüksek riskli hastalarda ikincil korumada kullanılmasının, tıkayıcı KAH tanısını arttırabileceği, daha iyi hedef revaskülarizasyonu sağlayabileceği, daha yüksek tedavi seviyeleri ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir (64).

Sigara içmek, endotel disfonksiyonunun yanında kalp ve damarlar üzerinde zararlı etkilere sebep olabilen başlıca değiştirilebilir kardiyovasküler risk

faktörlerinden biridir. Hem aktif içicilik hem de pasif içicilik ciddi kardiyovasküler sorunlara sebep olabilir (65). Aktif sigara içmek, kardiyovasküler sisteme kronik olarak zarar vererek esasında koroner ateroskleroz ile ilgili geri dönüşü olmayan değişikliklere dönüşen yapısal lezyonlara neden olur. Pasif içicilik bozulmuş kardiyak performansa sebep olur ve bu durum iskemik kalp hastalığı olan kişiler için oldukça zararlı olabilir. Sigara ile artan oksidatif stres endotel kaynaklı NO biyoyararlanımını azaltır, vazodilatör yanıtta azalmaya neden olabilir (66).

Sigara içmek, koroner hastalık insidansını iki katına çıkarır, koroner nedenli ölümleri %50'den fazla arttırır, riskler yaş ve tüketilen sigara miktarı ile birlikte artar. Ayrıca sigara içmek, tekrarlayan ME, ani kardiyak ölüm, aort anevrizma rüptürü, semptomatik periferik arter hastalığı, iskemik ve hemorajik inme oranlarındaki artış ile ilişkilidir. Kadınlarda sigara içmek, oral kontraseptif kullanımı ile güçlendirilmiş etki gösterir ve kadınları ek olarak yüksek venöz tromboz riskine sokar. Sigara içenler, hiç sigara içmeyenlere göre en az on yıllık yaşam beklentisini kaybeder (67).

Sigara içmekle birlikte hem serum total kolesterol düzeyi hem de TG düzeyi artar, HDL seviyeleri azalır ve LDL seviyeleri artar. Sigara trombositleri harekete geçirerek trombüs oluşum riskini arttırır ve arterlerin iç yüzeyinde hasara yol açarak ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır, trombosit aktivasyon düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir, trombosit aktivasyonun bir aracısı olan fibrinojen sigara içenlerde artar. Sigara içmenin, homosistein ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi yeni tanımlanmış risk faktörlerini arttırdığı görülmüştür, ayrıca tip 2 DM gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de arttırdığı görülmektedir (68).

Sol ventrikül hipertrofisi, KAH, kalp kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyonun dahil olduğu disritmiler, inme ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere hayat boyu edinilen hemen hemen tüm farklı kardiyovasküler hastalıklar için en güçlü risk faktörlerinden biri HT'dir. Genel olarak, farklı Avrupa ülkelerinde HT prevalansı, yaşlanmayla birlikte kesin bir artışla birlikte, popülasyonun yaklaşık %30-45'i gibi görünmektedir (69). Küresel olarak, HT tahmini olarak yaklaşık bir milyar insanı etkilemektedir, sistolik kan basıncı ≥ 110-115 mm Hg olan insan sayısı ise yaklaşık 3,5 milyardır. HT, her beş ölümün yaklaşık birinden sorumludur ve kardiyovasküler ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur (70).

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği, arteriyel HT'nin tanı ve tedavisine yönelik güncellenmiş ortak kılavuzlarında bir doktor ofisinde ölçüldüğünde HT tanımı için ≥ 140/90 mm Hg eşik değeri ortaya koymaktadır. Birkaç günün her birinde, ölçümler arasında 1-2 dakika olacak şekilde ve hasta otururken kan basıncı ölçülmeden önce 3-5 dakikalık ara verilerek en az üç ölçüm yapılmalıdır, kan basıncı ilk ölçüldüğünde her iki taraftan da ölçülmelidir, sonraki ölçümler her zaman daha yüksek değere sahip koldan yapılmalıdır. Teşhis, 24 saatlik ambulatuvar ölçüm veya otomatik evde kan basıncı ölçümleri ile doğrulanmalıdır, bu yöntemler ile elde edilen sonuçlar genellikle doktor ofisinde elde edilen sonuçlardan daha düşüktür. 24 saatlik ambulatuvar ölçüm, beyaz önlük HT'sinin veya maskelenmiş HT'nin varlığını doğrulamak için özellikle yararlıdır. Hem maskeli HT hem de beyaz önlük HT'sinde kardiyovasküler olay riski, olmayan kişilere göre daha yüksek olabilir (71).

Tedavi edilebilir bir ikincil HT nedeni, HT tanısı olanların yaklaşık %10-15'inde vardır. Temel tanısal değerlendirme bu olasılığı işaret ediyor ise hedefe yönelik ek değerlendirme yapılmalıdır. Hastaya kan basıncını yükseltebilecek ilaç ve madde alımı sorulmalıdır. İkincil HT nedenleri arasında, uyku apnesi, böbrek parankim hastalıkları, renal arter stenozu, hiperaldosteronizm, cushing sendromu, feokromasitoma, tiroid hastalıkları ve aort koarktasyonu yer alır (72).

Mevcut öneriye göre, hastanın kardiyovasküler riski ne kadar yüksekse kan basıncı o kadar iyi kontrol edilmeli ve medikal tedaviye o kadar erken başlanmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği yönergelerine göre, DM veya böbrek yetmezliği olanlar da dahil tüm hastaların kan basınçları başlangıçta 140/90 mm Hg değerinin altına düşürülmelidir. 18-65 yaş arası için hedef sistolik kan basıncı 120-130 mm Hg arasındadır, aynı hedef DM olan hastalar için de geçerlidir. Böbrek yetmezliği olan hastalar için sistolik kan basıncı hedefi ise 130-140 mm Hg aralığındadır, 65 yaş üzeri hastalar için de hedef sistolik kan basıncı böbrek yetmezliği olan hastalar gibidir. Yaştan bağımsız tüm hastalar için diyastolik kan basıncı hedefi 70-80 mm Hg aralığıdır (73).

İnsülin direnci ve DM başlıca kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde yer alır. DM olan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski, DM olmayan hastalara

göre 2 ila 4 kat artmıştır. Kardiyovasküler risk açısından DM'nin varlığı, 15 yıl yaşlanmak ile benzer risk oluşturur. Kan glukoz seviyesi kardiyovasküler risk ile korelasyon gösterir, yani glukoz seviyesi ne kadar yüksek seyir gösteriyor ise risk o derece fazladır. Dislipidemi, DM olan hastaların %70-80'inde sıklıkla bulunur, en çok TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü eşlik eder. Metabolik sendrom varlığında, olmayan hastalara göre DM riski beş kat artmıştır, KAH riski iki kat artmıştır (74).

Obezite tanımı olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği vücut kitle indeksi kullanılır, hesaplanırken kilogram cinsinden ağırlık, boyun metre cinsinden karesine bölünür. Vücut kitle indeksi 25-29,9 kg/m^2 arasında olanlar fazla kilolu olarak isimlendirilirler. Vücut kitle indeksi >30 kg/m^2 olduğunda ise obezite olarak değerlendirilir (75). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür, obez insanlar KAH için yüksek risk altındadır. Ek olarak HT, lipid bozuklukları, tip 2 DM, uyku apnesi, düşük yaşam kalitesi, osteoartrit, bazı kanserler, depresyon ve anksiyete ile de ilişkili bulunmuştur. Obezite ve artmış yağ dokusu, ateroskleroz patogenezini etkiler, çeşitli yollardan insülin direncine ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar (76).

Erken kardiyovasküler hastalık, ileri yaşta ortaya çıkan konvansiyonel hastalıktan ayırmak için genellikle kadınlarda 65 yaşından önce veya erkeklerde 55 yaşından önce ortaya çıkan klinik kardiyovasküler hastalığı ifade eder. Kardiyovasküler hastalık erken ölümleri tetiklediğinden, erken kardiyovasküler hastalık olay riski taşıyan bireylerin belirlenmesi çok önemlidir (77). 26 çalışmanın ortak sonuçları incelendiğinde, kardiyovasküler hastalık için pozitif bir aile öyküsü varlığında, çocuklarda 1,5-2 kat benzer bir risk artışı görüldüğü saptanmış ve en yüksek risklerin 50 yaşından önce anne öyküsü veya 55 yaşından önce baba öyküsü için gözlemlendiğini göstermiştir (78).

Yaş, kardiyovasküler işlevselliğin bozulmasında önemli bir rol oynar, yaşlı bireylerde kardiyovasküler hastalık riski artar. Ateroskleroz, ME, inme dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık prevalansının hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Amerikan Kalp Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek ve kadınlarda kardiyovasküler hastalık insidansının 40-59 yaş arasında yaklaşık %40, 60-79 yaş arasında yaklaşık %75 ve 80 yaş üstü bireylerde ise yaklaşık %86

olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle yaşlı bireyler, yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansı nedeni ile sağlık altyapısı için büyük bir yük oluşturur (79). Yaş, obezite ve DM de dahil olmak üzere herhangi bir başka kardiyak risk faktörünün gelişme olasılığındaki artışla ilişkili olduğundan kardiyovasküler hastalık için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Çoğu kardiyovasküler hastalık tipinin prevalansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaşlı bireyler arasında oldukça yüksektir. Amerikan Kalp Derneği'ne göre yaş ile birlikte HT prevalansında da artış gözlenmiştir, 75 yaş üstü kadınlarda %85,6 ve 75 yaş üstü erkeklerde %80 olarak görülmüştür. 60-79 yaş arası erişkinlerde erkeklerin %11,5'ine ve kadınların %4,2'sine ME tanısı konulmuştur (80).

Tarihsel araştırmaların çoğu, ME geçiren kadınların, erkeklere kıyasla olumsuz bir sonuca sahip olduğunu göstermiştir. ME sonrası ölüm oranlarının kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir, ayrıca ME komplikasyonları da kadınlarda daha sık görülmüştür. Bu durumların nedeni, kadınlarda atipik semptomların daha sık olabileceği ve bunun başvuru, tanı ve tedavide gecikmelere yol açabileceğinin düşünülmesidir. Yine aynı çalışmanın kronik koroner sendromlu hastalar için sonuçlarına göre kadınlarda daha az revaskülarizasyon oranı görüldü, kararlı anjinası olan kadınların daha yaşlı, DM ve HT hastası olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirildi (81).

Menopozun koroner kalp hastalığı üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin iskemik kalp hastalığı riskini azaltmadığı görülmüştür, bu tedavinin postmenopozal semptomları kısa süreli rahatlatması için kullanılması gerektiği önerilmiştir (82). Kadınlarda erken menopoz ve preeklampsi, kardiyovasküler riski standart risk faktörleri kadar arttırır. Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini arttıran diğer faktörler arasında erken menarş, polikistik over sendromu, gebeliğin hipertansif bozuklukları ve tekrarlayan kendiliğinden gebelik kaybı yer alır (83).

Fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına katkıda bulunan bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalar, artan fiziksel aktivitenin daha düşük vücut kitle indeksi, daha düşük vücut yağ yüzdesi ve daha

yüksek HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (84). Amerika'da 2008 yılında fiziksel aktivite yönergesi yayınlandı, 2018 yılında güncellendi ve yetişkinlere, haftada en az 150 ila 300 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya haftada en az 75 ile 150 dakika şiddetli aerobik aktivite veya bu iki durumun kombinasyonunu kapsayacak şekilde bir fiziksel aktivite yapılması önerildi. Ayrıca haftada en az iki gün kas güçlendirici aktiviteler önerildi. Mevcut veriler, fiziksel aktivitenin sadece normal vücut kitle indeksi olanlarda değil, aynı zamanda fazla kilolu ve obez olanlarda da kardiyovasküler riskleri azalttığını açıkça göstermiştir (85).

Kardiyovasküler hastalık için belirlenmiş risk faktörleri arasında diyet önemli bir yere sahiptir. Doymuş ve trans yağ asitleri total kolesterol ve LDL kolesterolü yükseltici etkiye sahipken, doymamış yağ asitleri düşürücü etkiye sahiptir. Diyet ile alınan antioksidanlar, LDL oksidasyonunu önleyebildiği için önemli olabilir, yapılan araştırmalar sonucunda bitkisel gıdalar ile alınan, güçlü antioksidan özelliğe sahip olan flavonların koroner kalp hastalığına karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Potasyum, kalsiyum, magnezyum açısından zengin ve düşük yağlı bir diyetin kan basıncını önemli bir ölçüde düşürdüğü görülmüştür (86). Karbonhidrat kalitesinin bir göstergesi, diyet lifinin miktarı ve türü ile işleme kapsamını içerir. Çalışmalar, yüksek lifli diyet alımının ve tam tahılların tip 2 DM ve KAH risklerinin daha düşük olması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (87). Akdeniz diyeti, yapılan incelemeler sonucunda koroner kalp hastalığı ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu bir etki gösterir. Bu diyette yüksek oranda tam tahıllar, meyveler, sebzeler, baklagiller, kabuklu yemişler, balık tüketimi, zeytinyağının ana yağ olarak kullanılması, doymamış yağ asidi alımının doymuş yağ asidi alımından daha yüksek olması, ılımlı süt ve süt ürünleri tüketimi ve düşük et ve et ürünleri tüketimi yer alır (88).

Depresyon, stres, kaygı, öfke, düşmanlık ve sosyal izolasyon gibi psikososyal faktörler sürekli olarak kardiyovasküler risk faktörleri ile (tütün kullanımı, fiziksel aktivite, diyet, obezite, DM, kan basıncı gibi) ilişkilendirilmiştir. Özellikle depresyon, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite gelişimi ile ilişkilidir, ayrıca bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda depresyon prevalansı daha yüksektir. Sağlıklı kişilerde depresyon, KAH geliştirme riskini neredeyse iki katına çıkarır. Majör depresyon, KAH olan hastalarda daha kötü sonlanım ile ilişkilidir (89). Zihinsel stres, kardiyovasküler hastalıkların kaynağı

olarak kabul görmüştür. Hem iş stresi hem de özel yaşam stresi, %60'a varan oranda daha yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Hayat boyu psikolojik strese maruz kalmak, kardiyovasküler hastalığı olanlarda morbidite ve mortalite riskini arttırır (90).

Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG ile değerlendirilen standart lipid testi, kardiyovasküler risk tahmini ve yönetimi için kullanılan bir testtir. Genellikle kolesterol (özellikle LDL kolesterol veya HDL olmayan kolesterol) ne kadar yüksek ise, kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler hastalık riski de o derece yüksektir. Standart lipid testi, en doğru sonucu vermesi için 8-12 saatlik açlık süresinin ardından yapılmalıdır. Yapılan birçok çalışma sonucunda açlık lipid ölçümünün genel kardiyovasküler risk taraması için yeterliliği doğrulanmıştır (91).

Lipid düzeyleri için 2001 yılında standart bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Lipid kan düzeyleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (92).

Tablo 2.1. Lipid kan düzeyleri

	Total kolesterol (mg/dl)	**LDL kolesterol (mg/dl)**	**HDL kolesterol (mg/dl)**	**TG (mg/dl)**
En uygun		<100		
Normal	<200	100-129	<40	<150
Sınırda yüksek	200-239	130-159	40-59	150-199
Yüksek	≥240	160-189	≥60	200-499
Çok yüksek		≥190		≥500

Yüksek LDL kolesterol seviyesine ek olarak, arterlerin LDL partikülüne maruz kalmasını yansıttığı için, yüksek LDL'ye ömür boyu birikmiş maruziyet, LDL ile ilişkili kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisidir. Ortalama olarak LDL kolesterolü %1 oranında düşürmek, yaklaşık %1 kardiyovasküler risk düşüşü anlamına gelir (93). Statinler ile ilgili 27 çalışmanın meta analizinde, LDL kolesterolde her 1 mmol/litre (39 mg/dl) düşüş, ortalama 4,9 yıllık takip süresi boyunca majör

kardiyovasküler olaylarda %21 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Statinler ile uzun süreli tedavinin güvenli olduğu, klinik olarak yan etki riskinin düşük olduğu, uzun süreli tedavinin kanser insidansında artış veya kardiyovasküler olmayan ölümlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (94).

Gözlemsel veriler, HDL kolesteroldeki her 1 mg/dl artışın, özellikle koroner olaylar olmak üzere toplam kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık %2-3 düşürdüğünü göstermektedir. Ancak HDL kolesterol, kardiyovasküler riski güçlü ve ters bir şekilde gösterirken, bu klinik bir fayda sağlamamıştır, yapılan son çalışmalar sonucunda HDL kolesterolü yükseltmeye rağmen kardiyovasküler olaylarda herhangi bir düşme gözlemlenmemiştir (95). HDL olmayan kolesterol ölçümü, kardiyovasküler riskin en güçlü lipid bazlı belirleyicisi arasındadır, ölçüm kolaylığı vardır, ek maliyet gerektirmez. Güncel kılavuzlar eşliğinde yapılan son çalışmalar sonucunda, HDL olmayan kolesterol önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir (13).

Plazma TG'leri, genellikle obezite, insülin direnci, DM veya metabolik sendromu olan hastalarda yüksektir. Mevcut kılavuzlar, TG'ler için bir hedef değer belirlememektedir, pankreatit açısından yüksek risk taşıyan hastalar haricinde medikal olarak TG azaltıcı tedaviler genel olarak önerilmemektedir. Birtakım çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre, TG düşürücü tedavilerin genel olarak hiçbir kardiyovasküler veya mortalite faydası bulunamamıştır (96).

Lipoprotein a, hs-CRP, homosistein, fibrinojen, miyeloperoksidaz seviyesi, ayak bileği-kol indeksi ve karotis intima kalınlığı KAH için yeni tanımlanan risk faktörleri arasındadır (97). Lipoprotein a, aterojenik, inflamatuar ve trombotik etkiler dahil olmak üzere birçok yol ile muhtemelen kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunur. Homosistein yüksekliği bulunan hastalarda erken arteriyel ve venöz tromboz riski çok yüksektir. Bu durumun nedeni olabilecek mekanizmalar, endotel fonksiyon bozukluğu, LDL kolesterolün hızlandırılmış modifikasyonu, arteriyel vazodilatasyonda azalma, trombosit aktivasyonu ve oksidatif strestir (98).

Ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda inflamasyonun rolü iyi bilinmektedir, inflamatuar belirteçler arasından hs-CRP, tarama ve risk değerlendirmede kullanımı ve statin tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanımı nedeni ile dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar, hs-CRP'nin, LDL kolesterol seviyeleri

düşük olsa bile, ME, inme, periferik arter hastalıkları ve ani koroner ölüm riskini iyi tahmin edebildiğini göstermektedir (99).

2.2. KORONER ARTER ANATOMİSİ

Koroner arterler, aortun ilk dallarıdır ve genellikle valsalvanın üç aortik sinüsünün ikisinden çıkar. İnsanların onda dokuzunda ventriküllerin diyafragmatik yüzeyinin çoğunu besleyen sağ koroner arter (RCA), aort kökünün sağ ön yüzeyinin üst kısmında, sağ koroner aortik sinüsten çıkar. Çoğu zaman bu sinüste iki arteriyel delik bulunur, ikinci delik en sık olarak konal artere yol açar, ancak bazen sinüs nod arterine yol açar (100). Aortik sinüsten çıktıktan sonra RCA, sağ atriyoventriküler oluğu işgal eder. İlk kısmı, ventriküler kütlenin sağ kenarına uzanır ve burada akut marjinal arter dalını verir ve birkaç atriyal dalı kranial yüzeyinden köken alır. Daha sonra RCA, triküspit kapağın girişini çevreleyerek kardiyak düğüm noktasına kadar uzanır. Bu seyir boyunca arter, sağ ventrikülün diyafragmatik yüzeyini besleyen sağ alt ventriküler dallara yol açar. Popülasyonun onda dokuzunda RCA, alt interventriküler arteri ve atriyoventriküler nod arteri oluşturur, ardından sol ventrikülün diyafragmatik yüzeyinin bir bölümünü beslemeye devam eder. Bu düzenlemeye RCA hakimiyeti denir. Alt interventriküler arter, diğer adı ile posterior desenden arter (PDA), bireylerin onda dokuzunda RCA'dan çıkar, onda birinde ise sirkumfleks arterden (CX) köken alır (101).

Sol ana koroner arterin (LMCA) ana gövdesi genellikle sol koroner aortik sinüsten, sinotubüler sırtın biraz altından çıkar, ancak RCA gibi yüksek çıkışa sahip olabilir. Aortik sinüsten çıkarken, sol atriyal apendiks ile pulmoner gövde arasında konumlanarak transvers sinüsün sol kenarına girer. Uzunluğu yaklaşık 1-2 cm, çapı ortalama 4-6 mm arasındadır. LMCA seyri sırasında daha sonra sol ön inen arter (LAD) ve CX dallarına ayrılır (101).

Kalbin ön-üst, sternokostal yüzeyinde ortaya çıkan ve ön interventriküler oluğa girmek için pulmoner gövdenin tabanı etrafında kıvrılan LAD, LMCA'nın ana dallarından biridir. Daha sonra apekse doğru ilerler, bazen apeks etrafında devam eder ve alt interventriküler oluk içinde uzanım gösterir. LAD hem sağ hem de sol ventrikül duvarının apikal kısımlarını besler. İnişi sırasında, sternokostal yüzeyi beslemek için kalbin sol kenarına doğru keskin açılarda ortaya çıkan diyagonal arter dallarını verir.

İnterventriküler septum ve atriyoventriküler iletim sisteminin önemli bileşenlerini beslemek için septal arter dallarını verir. LAD toplamda miyokardın büyük bölümünü besleyen arterdir (102).

Sol atriyoventriküler olukta ilerleyerek ana gövdeden arkaya doğru seyir gösteren CX, LMCA'nın diğer dalıdır. Çoğu kişide, geniş marjinal arter dallarını vermeden önce, sol atriyoventriküler oluk için nispeten kısa bir mesafe boyunca seyreder. Bununla birlikte, insanların yaklaşık onda birinde CX, atriyoventriküler nodu besleyen arterin ortaya çıktığı kalbin düğüm noktasına ulaşır ve sağ ventrikülün diyafragmatik yüzeyini beslemek için daha ileriye de uzanabilir. Bu duruma sol koroner hakimiyeti denir. CX seyri boyunca, sol ventrikülün yan ve arka duvarlarını ve mitral kapağın ön-yan papiller kasını besleyen ventriküler dallara yol açar (103).

2.3. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Koroner kollateraller, iskemi nedeni ile tehlikeye giren kalp kasına alternatif bir kan kaynağıdır. KAH olmayan bireyler arasında, %20-25 oranında kısa süreli vasküler oklüzyon sırasında miyokard iskemisini önleyen önceden oluşturulmuş kollateral arterler vardır. Bu tür anastomozların belirleyicileri, düşük kalp hızı ve arteriyel HT'nin olmamasıdır (104).

Kısa bir oklüzyon sırasında miyokard iskemisini önleyen kollateral arterler, KAH olan her üç hastadan birinde bulunur. Koroner oklüzyon sırasında miyokard iskemisini önlemek için yeterli kollateral akış, açık arterden geçen normal akışın %20-25'i kadardır. KAH olan hastalarda iyi gelişmiş koroner kollateral arterler, ME'leri hafifletir ve sağkalımı arttırır. KAH olan hastaların yaklaşık %20'si perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas greftleme (KABG) ile revaskülarize edilemez, koroner kollateral varlığı ve kollateral büyümenin teşviği, bu hastalarda önemli bir tedavi stratejisidir (105).

Amsterdam'dan Richard Lower tarafından, 1669 yılında, sağ ve sol koroner arterler arasındaki anastomozların ilk tanımı, anjina semptomunun keşfinden bağımsız olarak gerçekleşti (106). 1757 yılında da anatomist Albrecht von Haller yapısal koroner anastomozları tanımladı (107). KABG veya PKG geçiren hastalarda gerçek canlı koroner kollateral ölçümleri ilk kez 1970'li yıllarda yapılmıştır (108). Normal

kalplerde, lümeni 20-350 mikron arasında değişen çok sayıda anastomoz damarlar tespit edildi. Bu damarlar, ana damarların uç dallarında daha az sıklıkta ve daha az belirgin olmak koşuluyla birlikte genellikle tirbuşon şeklindeydi. Bu damarların ortalama uzunluğu 1-2 santimetre arasındaydı (109).

Büyük oranda embriyonik faz ile sınırlı olan vaskülogenez, olgunlaşmamış vasküler sistemin ilk oluşumudur, bu sayede mezoderm hücreleri, ilkel kan adacıkları oluşturmak için bir araya gelen hemanjiyoblastlara dönüşürler. İç hücre popülasyonu hematopoetik öncüllere dönüşürken, dış hücre popülasyonu ise kan hücrelerini oluşturan ilkel endotel hücrelerine dönüşürler. Bu vasküler pleksus daha sonra karmaşık, organize ve birbirine bağlı bir ağa dönüşür (110).

Anjiyogenez, var olan kılcal damarların çoğaldığı ve yeni kılcal damar ağlarının oluştuğu süreçtir. Hipoksi, hipoksi ile uyarılabilir genlerin ekspresyonunu başlatan azalmış lokal oksijen gerilimi ile anjiyogenezi yönlendiren önemli bir uyarıcıdır. Pek çok gen, en önemlisi VEGF olmak üzere, hipoksi ile uyarılabilir genlerin kontrolü altındadır. VEGF endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir (111).

Arteriyogenez, önceden var olan arteriollerin fonksiyonel damarlara dönüşmesi ve yeniden şekillenmesi anlamına gelir. 30-50 mikron iç çaplı bu önceden var olan arterioller, kendi boyutlarının 25 katından daha büyük arterlere dönüşebilir. Arteriyogenez hipoksi ile indüklenmez, fiziksel kuvvetler ve en önemlisi de kan akış gerilimi ile indüklenir (112).

Uygun bir arteriyojenik ortamda, mekanoreseptör aktivasyonu ve ardından hücre içi düzenleyici yolların regülasyonu sonuç olarak, VCAM-1, ICAM-1, TGF-β, MCP-1 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de dahil olmak üzere bir dizi endotel hücresinden türetilmiş proteinin ekspresyonunun artmasına sebep olur (112).

Yüksek kan akış gerilimi, inflamasyon ve reaktif oksijen türleri VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerinin artmasına neden olur. Bu artan adezyon molekülleri sonucunda, lökositlerin trans endotelyal göçü ve endotel hücresine yapışması ile yüksek kan akış gerilimine yanıt olarak hücre içi değişiklikleri kontrol eden mekanoreseptör aktivasyonu gerçekleşir (113).

Artmış kan akış gerilimi koşulları altında TGF-β, farklı hücre tipleri tarafından ifade edilir. MCP-1, TNF- α, IL 1 ve FGF gibi sitokinlerin ekspresyonunu arttırır ve ayrıca düz kas hücrelerinin kontraktil fenotipini ve MMP üretimini teşvik eder (114).

Monositler, çekilme, yapışma ve aktivasyonun ardından, inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve MMP üretimi yolu ile arteriyel büyümeyi uyaran makrofajlara farklılaşırlar. Bu inflamatuar sitokinlerden birisi olan TNF- α, makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından salgılanır, hücre adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu ile IL 8 ve MCP-1 gibi kemokinlerinin salgılanması dahil olmak üzere pleiotropik immün modülatör fonksiyonları harekete geçirerek arteriyogenezde rol alır (115).

Vasküler hedef hücreler üzerinde etkileri olan FGF ve VEGF, anjiyojenik heparin bağlayıcı peptitlerdir, bu peptitler vaskülogenez, aterogenez ve hasara cevap olarak vasküler yeniden şekillenmede kritik rol alırlar. Aktive edilmiş makrofajlar, FGF-reseptör 1'in aktivasyonu yolu ile endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını indükleyen FGF'yi eksprese eder. Arteriyogenezde FGF'den ziyade FGF reseptörünün rolü daha önemlidir. VEGF, anjiyogenezin en önemli aracılarından biridir, ancak arteriyogenezdeki rolü tartışmalıdır. VEGF asıl olarak hipoksi ile uyarılır ve düz kas hücre göçü ile monosit kemotaksisini indükler (116),

Ağırlıklı olarak makrofajlar tarafından eksprese edilen GM-CSF muhtemelen monosit ve makrofajların yaşam döngüsünün uzamasındaki etkisi ile arteriyogenezde rol alır, ayrıca MCP-1 etkisini arttırır. MMP, makrofajlar tarafından salgılanan ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinden sorumlu başlıca proteolitik enzimlerdir, bu sayede büyüyen kollateral damar için ek alan yaratırlar, ayrıca anjiyostatin ve endostatin gibi peptitler üzerine etki ederek kollateral oluşumunda rol alabilirler. eNOS enzimi kısmen kan akışının neden olduğu mekanik faktörler tarafından yönetilir ve kollateral damarlarda yükseldiği bulunmuştur, bu nedenle NO'nun kan akış gerilimini düzenlemede önemli bir rolü vardır (112).

Monositler dışındaki inflamatuar hücrelerin de arteriyogenez ve kan akış gerilimi üzerine etkileri bilinmektedir, örneğin nötrofiller arteriyogenezin erken evrelerinde endotel hücrelerine doğrudan etkileri yoluyla rol oynarlar, ayrıca VEGF ekspresyonunu arttırırlar. T hücrelerinin de salgıladıkları sitokinler aracılığı ile bu

süreçte önemli rolleri vardır. Doğal öldürücü hücrelerin arteriyogenezi başlatmada rol oynadığı bilinmektedir. Mast hücreleri ise TGF-β ve FGF aracılığıyla düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir, MCP-1 ve TNF- α salınmasını arttırarak monosit kemotaksisi ve farklılaşmasını sağlayabilir, GM-CSF salınımı ile de monosit yaşam süresini uzatabilir, tüm bu etkilerin sonucu olarak da arteriyogenezi destekleyebilir (117).

Genel olarak arteriyogenez süreci üç aşamaya ayrılır. Bu aşamalar başlangıç, büyüme ve olgunlaşma aşamalarıdır. Her aşama, fiziksel güçlerin etkileşimini, lökosit alımını, hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesini ve çok sayıda büyüme ve sinyal kaskatını içerir. Endotel hücrelerinin deneyimlediği fiziksel kuvvetlerde değişiklik, kollateral damar büyümesinin tetiklenmesinde önemli bir başlangıç uyarısıdır (118).

Birinci aşama olan başlangıç aşaması ilk 24 saati kapsar. Bu aşama, artan kan akışını kolaylaştıran önceden var olan kanalların pasif genişlemesidir. Artan kan akış hızı ve kan akış gerilimi sonucunda endotel hücreleri aktive olur, bazal membranı parçalayan ve hücre dışı matrisi çözen proteolitik enzimler salgılanır, bu endotel hücrelerinin göçü için farklı bir süreçtir (118).

İkinci aşama olan büyüme aşaması 1 gün ile 3 hafta arasında olur. Bu aşama inflamasyon ve hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Birkaç hafta içinde çoğalan endotel ve düz kas hücreleri dairesel ve uzunlamasına tabakalar halinde kendi aralarında dizilirler. Bu ilk iki aşamada kollateral kanalların lümen çapları yaklaşık 10 kat artar (119).

Üçüncü aşama olan olgunlaşma aşaması 3 hafta ile 6 ay arasında sürer. Bu aşamada birçok büyüme faktörü tarafından uyarılan hücresel proliferasyon olur ve hücre dışı matris birikiminin artmasına bağlı damar duvar kalınlığı artar. Bu aşama sonucunda üç tabakalı olgun kollateral damar yaklaşık 1 mm çapına ulaşır. Düz kas hücre yapısına sahip olgun kollateraller dilatasyon ve konstrüksiyon ile cevap verebilen kalın duvarlı ve dar lümeni olan yapılardır (120).

Koroner kollateral dolaşım, epikardiyal koroner arterleri birbirine bağlar ve KAH olan hastalarda da olmayan hastalarda da mevcuttur. Bu kollateral arterler, epikardiyal koroner arter stenozu durumunda yeniden şekillenme ve genişleme potansiyeline sahiptir ve tehlike altındaki kalp kasına alternatif bir kan kaynağı sağlar. ST yükselmeli ME geçiren hastalarda, daha küçük enfarktüs boyutu, akut enfarktüsten

sonra kardiyak fonksiyonun korunması, enfarktüs sonrasında ventrikül dilatasyonunda azalma ve enfarktüs sonrası anevrizma oluşumunda azalma ile ilgili olarak kollaterallerin koruyucu bir işlevi olduğu gösterilmiştir. Tüm bunlara rağmen koroner kollateral dolaşımın mortalite üzerindeki etkisi daha az nettir (121). 12 çalışmanın meta analiz sonuçları, koroner kollateral dolaşımın iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkisi olduğunu göstermiştir, düşük kollaterali olan hastalar artmış mortalite riskine sahiptir ve daha yakından izlenmesi gereklidir. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda koroner kollateralin değerlendirilmesi, risk sınıflandırılması için faydalı bilgiler sağlar. Yüksek derecede kollateral damar gelişimi olan hastaların düşük derecede kollateral damar gelişimi olan hastalara göre %36 daha düşük ölüm riskine sahip olduğu gösterilmiştir. (122).

Tek bir koroner arteri tamamen tıkalı olan hastalarda koroner kollateral dolaşımın miyokard canlılığına etkisini araştıran bir çalışmaya göre, koroner kollateral dolaşımı olan hastalarda olmayanlara göre, miyokard canlılığı daha fazla saptandı, toplam perfüzyon defekti boyutu daha az tespit edildi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek ve diyastol sonu sol ventrikül hacimleri daha düşük olarak saptandı (123). Yapılan başka bir çalışmanın sonucuna göre, koroner kollateral dolaşım varlığı, kollateral değerlendirmek için kullanılan yöntemden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttı. Bu çalışmaya göre kollateral akım indeksinin (CFI) kantitatif parametresi tarafından elde edilen kollateral fonksiyonu, hayatta kalmanın güvenilir bir tahmincisidir (124).

Tıkanıklığın oluşma hızı, koroner kollateral gelişimindeki önemli faktörlerdendir. Aterosklerotik plak uzun bir süre boyunca ilerlediğinde kollateral gelişimi daha iyi olur. Koroner kollateral gelişimindeki bir başka belirleyici ise tıkanıklığın şiddetidir. Tıkanıklık ne kadar fazla ise kollaterallerin görüntülenme ihtimali de o derece fazladır (125). Tıkanıklık seviyesi %80 olduğu zaman kollateral gelişimi başlar, kollaterallerin koroner anjiyografide görüntülenebilmesi için ise tıkanıklığın en az %90 olması gerekmektedir. Tıkanıklık ne kadar fazlaysa kollaterallerin görüntülenebilme olasılığı o kadar fazladır. Seyrek olarak gözlense de önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilir. Lezyonun yeri kollateral gelişimi için bir başka faktördür. Çalışmalar, koroner

lezyonun proksimal yerleşiminin kollateral gelişimi için daha etkili bir uyaran olduğunu göstermiştir (126).

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, ME önce anjina varlığında iyi gelişmiş kollateral insidansı %57 iken, anjina yokluğunda bu oran %26 olarak bulunmuştur. Anjina şikayetinin süresinin ve şiddetinin kollateral damar gelişim derecesi ile ilişkisi gösterilmiştir (127). Benzer şekilde bir başka çalışmanın sonucunda da anjinanın zamanı ve şiddeti ile koroner kollateral damar gelişim derecesi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (128).

Bazı çalışmalar sigara içmenin, koroner arter tıkanıklığı durumunda iskemi ve nekrozu hafifletecek iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır, iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım da daha küçük enfarktüs boyutu ve daha az ölümle sonuçlanır (129).

Yapılan bir çalışmada, koroner kronik total tıkanıklık olan hastalarda tıkayıcı uyku apnesinin koroner kollateraller ve mortalite üzerine etkisi incelenmiştir, çalışmaya 948 hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak, kronik total tıkanıklık olan hastalarda belgelenmiş tıkayıcı uyku apnesi varlığı, bağımsız olarak daha güçlü koroner kollateraller ve daha düşük mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (130).

Metabolik sendromun koroner kollateral damarların gelişimini olumsuz etkileyen faktörlerden birisi olduğu gösterilmiştir (131). Tavşanlarla yapılan bir çalışma sonucunda, hiperkolesterolemi olan tavşanlarda iskemiye yanıt olarak kollateral damar gelişiminin kontrol grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir (132). Yüksek kan basıncı kan akış gerilimini arttırır. Kan akış gerilimi arteriyogenez için en önemli faktör olduğundan, bir hipotez HT'nin kollateral büyümeyi teşvik ettiğidir. Bununla birlikte, HT aynı zamanda vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir, muhtemelen arteriyel yeniden şekillenmeyi azaltır ve kollateral arter büyümesini inhibe eder. 237 hasta üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada, hastalarda yüksek kan basıncı ile koroner kollaterallerin kapsamı arasında ters bir ilişki bulunmuştur (133).

Arteriyojenik yanıtta yaşın önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan iki farklı çalışmanın sonuçları tutarlıydı ve genç grupta yaşlı gruba göre daha iyi gelişmiş bir kollateral dolaşım olduğu görülmüştür, kollateral prevalansı yaşlanma ile azalmış olarak bulunmuştur (134,135).

Son zamanlarda, deneysel ve klinik çalışmalarda, kollateral gelişimini etkileyen genetik faktörleri belirlemek için çaba gösterilmiştir. Kollateral arter büyümesinin genetik belirleyicileri hakkındaki gözlemlerin çoğu, arka bacak iskemisinin deneysel modellerinden türetilmiştir. Lee ve arkadaşları, farelerde addüktör kasından ribonükleik asit çıkardılar ve femoral arter ligasyonundan sonra 12.000 genin diferansiyel ekspresyonunu incelediler. Plasental büyüme faktörü, MCP-1 ve sistein açısından zengin protein-61 gibi birtakım anjiyogenez ile ilgili gen, sahte gruba kıyasla femoral arter ligasyon grubunda farklı şekilde yukarı regüle edildi. Ayrıca anjiyostatik etki gösterdiği düşünülen genlerde de (IFN-γ ile indüklenebilen protein-10 ve monokin, MMP-12) femoral arter ligasyon grubunda önemli bir yukarı regülasyon bulundu. Farklı gen kümeleri arasında, inflamatuar yanıtla ilişkili genler kümesi yukarı regüle edilen en büyüğüydü. Her iki grupta da yukarı regüle edilmiş olmasına rağmen genler, sahte gruba kıyasla femoral arter ligasyon grubunda daha uzun süreyle daha yüksek ekspresyon seviyeleri göstermiştir (136).

Yabani tip farelerde, arka bacak kaslarındaki kollateral arterlerde CD44 ekspresyonunun güçlü bir şekilde arttığı bulundu. Zayıf kollateral gelişimi olanlarda CD44 ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır. CD44 glikoproteinleri, büyüme faktörü aktivasyonunun düzenlenmesinin yanında lökositler için bir reseptör işlevi görür (137). 226 hastadan oluşan bir kohortta, kollateral oluşumu üzerinde potansiyel etkisi olan dokuz adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlandı. Bu SNP'ler, inflamasyon ile ilgili genleri yansıtıyordu (138). Son zamanlarda deneysel olarak doğrulanan başka bir faktör olan galektin-2, zayıf kollaterali olan hastalarda aşırı eksprese edilir ve bu faktörün dışarıdan uygulaması fare arka bacak modelinde arteriyojenik tepkide güçlü bir azalmaya yol açar (139).

Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, dayanıklılık egzersiz programı, normal damarlara ve hatta programa başlamadan önce PKG geçirmiş olan önceden daralmış arterlere koroner kollateral beslenmeyi arttırmıştır (140). Verani ve arkadaşları, egzersiz ve kollateral damar gelişimi ilişkisini incelemek için talyum-201 egzersiz sintigrafisini kullandı. Bu gözlemsel çalışmada, 16 hastanın koroner kollateral dolaşımı, ön sintigrafi ve 12 haftalık egzersiz programı kullanılarak değerlendirildi. Genel olarak, girişim öncesi ve sonrası benzer kardiyak iş yüklerinde miyokard perfüzyonunda anlamlı bir değişiklik kaydedilmedi, bu da kollateral damar

gelişiminde önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir (141). Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, egzersize yanıt olarak CFI'nın arttığını göstermiştir. CFI ayrıca farklı egzersiz türlerine ve yoğunluklara yanıt olarak artan kollateral fonksiyonunu göstermek için kullanılmıştır. Sonuç olarak farklı modaliteler, süreler ve yoğunluklar üzerindeki egzersizin koroner kollateral gelişim üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (140,142,143).

Nitratlar venöz dönüşte, kardiyak boyutta ve sol ventrikül basıncında azalmaya neden olarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Ayrıca, iskemi ile ilişkili koroner arter veya koroner kollateral damarların vazodilatasyonuyla tehlike altındaki miyokarda giden koroner kan akışını arttırabilir (144). Yapılan bir çalışmada, iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan ve olmayan iki grup arasında nitratların koşu bandı egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisi karşılaştırıldı. İyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan grupta hem egzersiz süresi hem de maksimal hız-basınç ürünü %25 ve %27 oranında önemli ölçüde arttı, izosorbid dinitratın bu olumlu etkisi, kollateral dolaşımın artmasına bağlanabilir. Bu çalışmadaki göze çarpan bulgu, isosorbid dinitratın koşu bandı egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisinin kollateral dolaşımı iyi gelişmiş hastalarda olmayanlara göre daha belirgin olmasıdır. Sonuç olarak, stabil eforlu anjinası olan hastalarda, koşu bandı kapasitesinin nitratlarla önemli ölçüde artması, iyi gelişmiş kollaterallerin varlığını öngörebilir (145).

Yapılan bir çalışmada, düşük kalp hızının, insanlarda koroner kollateral damar gelişimi ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda, kalp hızı 50 atım/dk altında olan hasta grubunda kalp hızı 60 atım/dk ve üzerinde olan hasta grubuna göre önemli ölçüde daha fazla oranda kollateral geliştirdiği gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, tıkayıcı KAH olan hastalarda düşük kalp hızı ile kollateral damarların büyümesi arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (146).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, endotel fonksiyonunu olumlu yönde etkiler. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, doku dağılımı yüksek bir ACE inhibitörü olan kinaprilin, VEGF ile aynı ölçüde anjiyogenezi desteklediği ortaya konulmuştur (147).

Stabil KAH olan 500 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, statinlerin koroner kollateral akım üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur (148).

Büyüme faktörleri içerisinde kollateral gelişiminde en çok rolü olan iki faktör VEGF ve FGF'dir. KAH nedeni ile koroner anjiyografi yapılan hastalarda ölçülen intrakoroner VEGF ve FGF seviyeleriyle doğrudan ölçülen CFI seviyesinin ilgisi olduğu gösterilmiştir (149). Sıçanlarda ME sonrası kollateral büyüme üzerine yapılan bir çalışmada, anti-VEGF nötralize edici antikor ile VEGF'in fonksiyonları engellendiğinde, kollateral büyüme eksikliği oluştuğu ve anti-VEGF grubunda koroner akışta artış olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca kontrol grubunda güçlü bir vazodilatör tedavi ile kollateral büyümeye bağlı koroner akışta artış meydana gelirken, anti-VEGF grubunda bu etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, VEGF'in koroner kollateral büyüme ile ilgili olduğu düşünülmektedir (150).

Hiperglisemi, endotel fonksiyonunda, vasküler düz kas hücre çoğalmasında ve damar duvarı ile dolaşımdaki hücreler arası etkileşimde değişikliklere yol açar. Bu işlemler, kollateral damar oluşumunda önemlidir, bu nedenle hipergliseminin bir etkisi makul görünmektedir. Abaci ve arkadaşları, geniş bir KAH kohortunda DM'nin koroner kollateral damar gelişimi üzerine etkisini açıklamıştır. 306 hasta kollateral arter oluşumu için Rentrop sınıflandırmasına göre analiz edildi. DM olmayan hastalara göre DM olan hastalarda koroner kollateral damar gelişiminin ciddi biçimde bozulduğu görüldü (151). Bir başka çalışmada ise, KAH var olup, DM olan ve olmayan toplam 690 hasta arasında, koroner kollateral damar gelişimi Rentrop sınıflandırması kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda, DM olan hastaların DM olmayanlara göre daha sık evre 3 kollateral dolaşıma sahip olduğu bulundu. Alt grup analizine göre ise özellikle 55 yaşın altındaki DM olan erkeklerde daha yaygın koroner kollateral damar gelişimi görüldü (152). Başka bir çalışmada, DM olan ve olmayan ilerlermiş iskemik kalp hastalığı olan toplam 140 hastada koroner kollateral damar gelişiminin derecesi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, koroner lezyonların boyutu ne olursa olsun, DM olan hastaların DM olmayan hastalara göre daha az gelişmiş koroner kollateral dolaşıma sahip olduğu görüldü (153). Başka bir çalışmada, KAH olan 230 hastada prediyabetin koroner kollateral dolaşım üzerine etkisi araştırıldı, koroner kollateral dolaşım değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanıldı. Çalışma sonucunda, kötü koroner kollateral dolaşım, prediyabeti olan hastalarda daha yüksek olarak bulundu (154). Bununla birlikte, daha

doğru ve kantitatif CFI ölçümleri kullanan bir çalışma, DM olan ve olmayan hastalar arasında kollateral fonksiyonunda hiçbir fark olmadığını ortaya koymuştur (155).

Koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için farklı teknikler ve yöntemler kullanılmıştır. 1974 yılında yapılan bir çalışmada fonksiyonel koroner kollateral ölçümü yapılmıştır. Safen ven baypas geçiren hastalarda nitrogliserinden önce ve sonra retrograd akım ve periferik koroner basınç ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışma ile, baypas sonrası koroner kollateral dolaşımın anjiyografik olarak görünümü ile fonksiyonel performansı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (108).

Rentrop ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda, koroner kollateral dolaşımı sınıflandırmak için bir sistem geliştirmişlerdir. Koroner anjiyografi ile kollateral kanalların doldurulmasını derecelendirmek için kullanılan Rentrop sınıflandırmasına göre (156);

- Evre 0: Herhangi bir kollateral kanalının görünür şekilde doldurulması yok
- Evre 1: Güçlükle görülebilen kollateral akım var. Tıkalı arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmente ulaşan herhangi bir boyanma yok
- Evre 2: Kısmi kollateral akım var. Kontrast madde geçişi vardır, ancak epikardiyal arter tamamıyla görüntülenemez
- Evre 3: Tam kollateral akım var. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal arterler rahatlıkla görülebilir.

Yapılan birçok çalışmada evre 0 ve evre 1 kötü koroner kollateral gelişim, evre 2 ve evre 3 ise iyi koroner kollateral gelişim olarak değerlendirildi (9,10,157).

Isınma fenomeni veya yürüme fenomeni hastanın öyküsü alınırken kolayca elde edilebilen, iyi gelişmiş koroner kollaterallerin varlığı için oldukça özgül bir bilgidir. Bununla birlikte, yaygınlığı düşüktür ve buna bağlı olarak iyi gelişmiş kollateralleri tespit etme duyarlılığı sınırlıdır (158).

Kollateral değerlendirmek için kullanılan oklüzyon sırasında anjina ve oklüzyon sırasında elektrokardiyogram (EKG) değerlendirmek kolay ve masrafsızdır, risk sınıflandırması için kullanılabilir (158).

Koroner tıkayıcı basınç ölçümlerine dayanan koroner kollateral fonksiyonunun kantitatif değerlendirilmesi için bir yöntem açıklanmıştır, CFI ismi verilen bu yöntem, bir dakikalık proksimal koroner balon oklüzyonu sırasında elde edilen santral venöz basıncın koroner tıkayıcı ve aort basıncına oranıdır (159). Basınçtan türetilen CFI ölçümü, nicel bir ölçüm olup çoğu arterde uygulanabilir ve sağlam basınç ölçümleri verir, ancak masraflıdır, karmaşık anatomide yeterince iyi değildir ve potansiyel diseksiyon riski vardır, risk sınıflandırması ve klinik çalışmalar için uygundur ve mevcut altın standart yöntemdir (158).

Pozitron emisyon sintigrafisi veya miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (EKO) ile elde edilen kollateral perfüzyon ölçümü, kronik total oklüzyon için girişimsel olmayan bir değerlendirme imkânı sağladı. Bu tekniğin zayıf yönleri ise karmaşık prosedür, değişken görüntü kalitesi ve operatöre bağlılıktır (158). Bir çalışmada, yakın zamanda ME geçiren hastalarda koroner kollaterallerin fonksiyonel önemini değerlendirmek için miyokardiyal kontrast EKO kullanıldı ve sonuç olarak bu yöntemin kollateral akışı ölçmek ve kollaterallerin fonksiyonel önemini değerlendirmek için kullanılabileceği düşünüldü (160). Bir çalışmada ise kollateral damar gelişimini değerlendirmek için talyum-201 sintigrafisi kullanılmıştır (141).

2.4. YENİ ATEROJENİK LİPİD İNDEKSLERİ

Yapılan bir meta analiz sonucuna göre, TG'nin, HDL kolesterol konsantrasyonu ayarlandıktan sonra bile KAH riskinin artışı ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Erkeklere göre kadınlarda risk daha fazladır (161). Daha sonra yapılan çalışmaların meta analizlerine göre de yüksek tokluk TG düzeylerinin ME ve iskemik inme ile kuvvetli bir şekilde ilişkisi olduğu ve mortaliteye neden olabileceği ortaya konuldu (162–165). 2009 yılında yapılmış büyük katılımlı bir çalışmada, artmış tokluk TG seviyelerinin iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, HDL kolesterol için düzenleme yapıldıktan sonra zayıfladı ve HDL dışı kolesterol (LDL kolesterol ve birleştirilen atıklar) için bir düzenleme yapıldıktan sonra, TG'lerden ziyade kalan parçacıklardaki kolesterol içeriğinin asıl olarak iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu fikrine varıldı (166).

Birçok çalışmaya göre, düşük plazma HDL seviyelerinin ME ve inme gibi kardiyovasküler olayların güçlü, tutarlı ve bağımsız bir öngörücüsü olduğu

doğrulanmıştır (167–169). Bununla birlikte, statin tedavisinin arka planında HDL kolesterolün terapötik olarak yükselmesi, kardiyovasküler hastalık üzerinde beklenen yararlı etkileri göstermez (95,170). Ayrıca büyük ölçekli çalışmalar hem kardiyovasküler hastalık hem de genel mortalitenin aşırı yüksek HDL kolesterol seviyelerinde paradoksal olarak arttığını ortaya koymaktadır, bu gözlem HDL kolesterol yükseltme denemelerinin olumsuz sonuçlarını açıklayabilir. (171,172).

Framingham risk skoru, aterojenik plazma indeksi, Castelli risk indeksi gibi bireysel lipoprotein kolesterol konsantrasyonlarına dayanan oluşturulmuş indeksler, kardiyovasküler olaylar için bireysel lipid risk faktörlerinden (TG, HDL, LDL, HDL dışı kolesterol gibi) daha iyi ön gördürücüler olabilir (173). Aterojenik plazma indeksi, klinikte çok sık ölçülen kan TG ve HDL düzeylerinin oranının logaritmik değeridir ve küçük partiküllü LDL düzeyi ile bağlantılıdır, kardiyovasküler olaylar ve aterojeniteyi tahmin etmek için güçlü bir belirteç olarak uygulanmaktadır (16). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yüksek bir aterojenik plazma indeksinin zayıf kollateral oluşumu ile ilgili bağımsız bir faktör olabileceği düşünülmektedir (174). Benzer şekilde, Castelli risk indeksi de kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (175,176). Bu indeks, geçen yüzyılın sonunda William Castelli tarafından bildirildi (177).

Yeni aterojenik lipid indekslerinden birisi olan Castelli risk indeksi I, total kolesterol/HDL şeklinde hesaplanır. Castelli risk indeksi II, LDL/HDL şeklinde hesaplanır. Aterojenik katsayı ise (Total kolesterol – HDL) /HDL şeklinde hesaplanmaktadır (16). Başka bir ifadeyle aterojenik katsayı, HDL olmayan kolesterollerin HDL kolesterole oranıdır, kardiyovasküler olay geliştirme riskini tahmin etmede kullanılan tanısal bir alternatiftir (16).

Geleneksel olmayan lipid oranları ve indeksleri, kardiyovasküler hastalıklar ile pozitif olarak ilişkilidir, bu oranlar çeşitli kardiyovasküler olayları tahmin etmede yardımcı olabilir. Tüm aterojenik indeksler, ek maliyet gerekmeksizin otomatik analitik cihazlarda basit matematiksel formüller kullanılarak kolayca hesaplanabilir (178).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi kardiyoloji kliniğinde Ekim 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan hastalar üzerinde, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınan izinle gerçekleştirildi.

Araştırma retrospektif, kesitsel ve gözlemsel bir çalışma olarak yapıldı. Çalışmamızda, kliniğimizde Ekim 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan hastalar değerlendirildi. Çalışmamızda çeşitli lipid indekslerinin ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimini ön gördürücü değeri olup olmadığını araştırdık.

Elektif şartlarda yapılmış olan sağ-sol selektif koroner anjiyografide majör koroner arter damarında %95 ve üzeri darlık olan toplam 90 stabil koroner arter hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların koroner kollateral gelişimleri Rentrop sınıflandırmasına göre değerlendirilerek iyi kollateral gelişen ve kötü kollateral gelişen hastalara gruplandırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Yaş> 18 yıl
- Elektif şartlarda yapılan sağ-sol selektif koroner anjiyografide majör koroner arter damarında> %95 darlık olup TIMI anterograd akımı <2 olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Akut Koroner Sendromlar
- Koroner bypass cerrahisi geçirenler
- Ciddi kapak hastalığı olanlar
- Romatizmal hastalığı olanlar
- Kanser hastaları
- GFR<15 ml/dk
- Ciddi karaciğer yetersizliği
- Serebrovasküler olay hikâyesi olanlar
- Atriyal fibrilasyonu olanlar
- İleri evre kalp yetersizliği olanlar

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, sigara kullanım öyküsü, eşlik eden hastalıklar öyküsü, kullanılan ilaçlar öyküsü, laboratuvar parametreleri (Başlıca total kolesterol, LDL, HDL, TG, glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), elektrolitler, hemogram), EKO bulguları ve Rentrop sınıflandırmasına göre koroner kollateral gelişim durumları yer aldı.

Rentrop sınıflandırmasına göre evre 0 ve evre 1 kötü koroner kollateral gelişen grup, evre 2 ve evre 3 ise iyi koroner kollateral gelişen grup olarak değerlendirildi.

Antihipertansif tedavi alan ve/veya arteriyel kan basıncı sistolik 140 mm Hg ve/veya diyastolik 90 mm Hg'nin üzerinde olan hastalara HT tanısı konuldu. Antidiyabetik ilaç kullanan ve/veya açlık plazma glukozu >125 mg/dL olan hastalara DM tanısı konuldu. Total kolesterol >200 mg/dL, LDL >130 mg/dL, TG >150 mg/dL olan ve/veya lipid düşürücü tedavi alan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edildi. Aktif olarak sigara içen veya son bir yıl içinde sigarayı bırakan hastalar sigara içen olarak kabul edildi. Kalp yetersizliği öyküsü, güncel kılavuzlarda yer alan kalp yetersizliği tanı kriterlerini karşılamasına göre kabul edildi.

Çalışmamızda kullanılan yeni aterojenik lipid indekslerinden birisi olan Castelli risk indeksi I, total kolesterol/HDL şeklinde hesaplandı. Castelli risk indeksi II, LDL/HDL şeklinde hesaplandı. Aterojenik katsayı ise (Total kolesterol – HDL) /HDL şeklinde hesaplandı ve bu lipid indekslerinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi olup olmadığı incelendi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Niceliksel değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (25-75. yüzdelik dilim) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi. Gruplar niceliksel değişkenler açısından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (varyansların normalliği ve homojenliği) kontrol edildi. Niceliksel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği Levene testi ile test edildi. Parametrik test varsayımları sağlanırken grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi, parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Grupların kategorik değişkenler açısından

karşılaştırılmasında ise ki-kare veya Fisher kesin testi kullanıldı. Daha sonra tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşan ($p<0.1$) parametreler iyi kollateral gelişimini ön gördürecek değişkenleri belirlemek için çoklu değişkenli (multivaryant) analize dahil edildi. Regresyon analizinde veriler %95 güven aralığında ve risk oranı (Odds ratio) ile sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 90 hasta iyi kollateral ve kötü kollateral gelişimine sahip olmalarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

İyi kollateral gelişimine sahip hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 60.02±10.85, kötü kollateral gelişimine sahip olan hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 61.16±7.86 idi. İyi kollateral gelişimine sahip toplam 47 hasta bulunmakta olup 7'si (%14.9) kadın, 40'ı (%85.1) erkekti. Kötü kollateral gelişimine sahip 43 hasta bulunmakta olup 11'i (%25.6) kadın, 32'si (%74.4) erkekti.

İyi kollateral gelişim grubundaki hastaların 17'sinde (%36.2) diyabet, 38'inde (%80.9) hipertansiyon, 36'sında (%76.6) hiperlipidemi, 13'ünde (%27.7) ME öyküsü, 11'inde (%23.4) stent öyküsü, 10'unda (%21.3) kalp yetersizliği öyküsü vardı ve 38 hastada (%80.9) sigara içme durumu bulunmaktaydı.

Kötü kollateral gelişim grubundaki hastaların 23'ünde (%53.5) diyabet, 34'ünde (%79.1) hipertansiyon, 39'unda (%90.7) hiperlipidemi, 2'sinde (%4.7) ME öyküsü, 11'inde (%25.6) stent öyküsü, 1'inde (%2.3) kalp yetersizliği öyküsü vardı ve 32 hastada (%74.4) sigara içme durumu bulunmaktaydı.

İyi kollateral gelişen gruptaki 47 hastanın 17'si (%36.2) Rentrop sınıflandırmasına göre evre 2, 30'u (%63.8) evre 3 olarak sınıflandırıldı. Kötü kollateral gelişen gruptaki 43 hastanın 36'sı (%83.7) Rentrop sınıflandırmasına göre evre 0, 7'si (%16.3) evre 1 olarak sınıflandırıldı.

İyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim grupları arasında demografik özelliklerde (yaş, cinsiyet) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

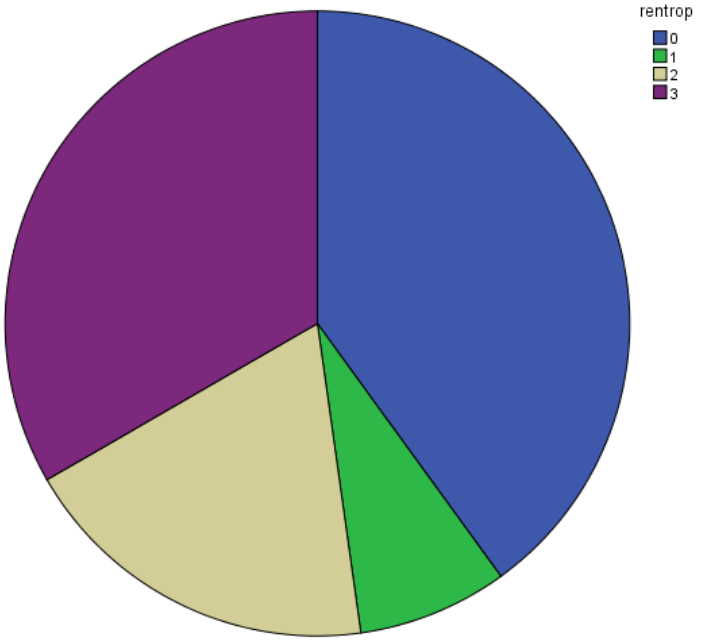
İki grup arasındaki klinik özelliklerden ME öyküsü ve kalp yetersizliği öyküsünde istatistiksel olarak anlamlı fark (sırası ile p=0.004 ve p=0.008) olduğu görüldü, diğer klinik özelliklerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.1. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik ve klinik özellikler	İyi kollateral(n=47)	Kötü kollateral(n=43)	p
Yaş, yıl (ortalama ± standart sapma)	60.02±10.85	61.16±7.86	0.566
Cinsiyet, n (%) kadın /n (%) erkek	7 (14.9) /40 (85.1)	11 (25.6) /32 (74.4)	0.205
Diyabet, n (%)	17 (36.2)	23 (53.5)	0.099
Hipertansiyon, n (%)	38 (80.9)	34 (79.1)	0.833
Sigara, n (%)	38 (80.9)	32 (74.4)	0.442
Hiperlipidemi, n (%)	36 (76.6)	39 (90.7)	0.093
Miyokard enfarktüsü öyküsü, n (%)	13 (27.7)	2 (4.7)	**0.004**
Stent öyküsü, n (%)	11 (23.4)	11 (25.6)	0.810
Kalp yetersizliği öyküsü, n (%)	10 (21.3)	1 (2.3)	**0.008**
Rentrop 0 kollateral, n (%)	0	36 (83.7)	
Rentrop 1 kollateral, n (%)	0	7 (16.3)	
Rentrop 2 kollateral, n (%)	17 (36.2)	0	
Rentrop 3 kollateral, n (%)	30 (63.8)	0	

Kısaltmalar: n, sayı; %, yüzde

Hastaların kollateral akımlarının rentrop derecelerinin dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların kollateral akımlarının rentrop derecelerinin dağılımı

İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

İyi kollateral gelişim grubunda TG düzeyi ortalaması 189 (119-258) mg/dL, kötü kollateral gelişim grubunda TG düzeyi ortalaması 143 (109-194) mg/dL olarak bulunmuştur, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,07). İki grup arasında diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.2. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulgusu	Iyi kollateral(n=47)	Kötü kollateral(n=43)	p
Glukoz, mg/dL	97 (89-147)	104 (91-153)	0.324
Üre, mg/dL	36.49+12.73	34.67+8.96	0.440
Kreatinin, mg/dL	1.00+0.32	0.91+0.16	0.106
ALT, U/L	31.6+20.2	27.5+12.3	0.243
Sodyum, mEq/L	139.5+2.5	138.7+3.6	0.204
Potasyum, mEq/L	4.38±0.46	4.42±0.40	0.663
Total Protein, g/L	69.79±4.91	69.20±4.62	0.673
Albümin, g/L	44.47±3.86	44.65±2.72	0.855
Total kolesterol, mg/dL	194.3±48.1	192.6±50.2	0.876
LDL, mg/dL	116.5±42.4	115.4±39.1	0.900
HDL, mg/dL	41.5±11.2	41.9±11.2	0.860
TG, mg/dL	189 (119-258)	143 (109-194)	0.070
Beyaz kan küresi, $10^3/mm^3$	7.782±1.835	7.745±1.702	0.921
Nötrofil, $10^3/mm^3$	4.756±1.426	4.811±1.480	0.855
Lenfosit, $10^3/mm^3$	2.169±0.753	2.142± 0.624	0.855
Monosit, $10^3/mm^3$	0.474±0.142	0.4602±0.149	0.653
Hemoglobin, g/dL	14.3±1.7	14.0±1.6	0.439
Platelet, $10^3/mm^3$	248±68	253±51	0.678

Kısaltmalar: ALT, Alanin aminotransferaz; HDL, Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, Düşük dansiteli lipoprotein; TG, Trigliserit; n, sayı; %, yüzde

İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların EKO bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

İyi kollateral gelişim grubunda diyastolik çap ortalaması 4.88±0.44 cm, kötü kollateral gelişim grubunda diyastolik çap ortalaması 4.68±0.33 cm olarak görülmüştür ve iki grup arasında diyastolik çap için istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.027) saptanmıştır.

İyi kollateral gelişim grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması %50.5±9.6, kötü kollateral gelişim grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması %57.2±5.5 olarak görülmüştür ve iki grup arasında ejeksiyon fraksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.001$) saptanmıştır.

İyi kollateral gelişim grubunda asendan aorta çapı ortalama 3.60±0.41 cm, kötü kollateral gelişim grubunda asendan aorta çapı ortalama 3.35±0.27 cm olarak görülmüştür ve iki grupta asendan aorta çapı için istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,001$) saptanmıştır.

İyi kollateral gelişim grubunda interventriküler septum kalınlığı ortalama 1.19±0.19 cm, kötü kollateral gelişim grubunda interventriküler septum kalınlığı ortalama 1.10±0.15 cm olarak görülmüştür ve iki grupta interventriküler septum kalınlığı için istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,023$) saptanmıştır.

Diğer EKO bulgularının karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.3. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Ekokardiyografi bulgusu	Iyi kollateral(n=47)	Kötü kollateral(n=43)	p
Diyastolik Çap, cm	4.88±0.44	4.68±0.33	**0.027**
Ejeksiyon Fraksiyonu, %	50.5±9.6	57.2±5.5	**<0.001**
Asendan aorta çapı, cm	3.60±0.41	3.35±0.27	**0.001**
Aortik velosite, m/sn	1.34±0.25	1.40±0.27	0.253
İnterventriküler septum kalınlığı, cm	1.19±0.19	1.10±0.15	**0.023**
Arka duvar kalınlığı, cm	1.08±0.16	1.06±0.14	0.543

Kısaltmalar: n, sayı; %, yüzde

İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların aterojenik lipid indekslerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.4. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların aterojenik lipid indekslerinin karşılaştırılması

Aterojenik lipid indeksleri	Iyi kollateral(n=47)	Kötü kollateral(n=43)	p
Castelli Risk İndeksi I	4.92±1.54	4.82±1.59	0.791
Castelli Risk İndeksi II	2.95±1.30	2.89±1.07	0.803
Aterojenik katsayı	3.90±1.49	3.79±1.57	0.789

İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5. İyi kollateral ve kötü kollateral gelişimi olan hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılması

Kullandığı ilaç	Iyi kollateral(n=47)	Kötü kollateral(n=43)	p
Aspirin, n (%)	45 (95.74)	41 (95.3)	1.000
ADP reseptör inhibitörü, n (%)	5 (10.6)	9 (20.9)	0.178
Beta blokör, n (%)	41 (87.23)	35 (81.4)	0.445
ACE inhibitörü, n (%)	27 (57.4)	20 (46.5)	0.300
ARB, n (%)	9 (19.1)	11 (25.5)	0.463
Spironolakton, n (%)	3 (6.4)	1 (2.3)	0.618
Diüretik, n (%)	18 (38.3)	14 (32.5)	0.570
SGLT-2 inhibitörü, n (%)	6 (12.8)	4 (9.3)	0.742
İnsülin, n (%)	6 (12.8)	7 (16.3)	0.636
Statin, n (%)	42 (89.4)	40 (93.0)	0.716

Kısaltmalar: ACE, Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ADP, Adenozin difosfat; ARB, Anjiyotensin reseptör blokörü; SGLT-2, Sodyum Glukoz Ko-Transporter Tip 2; n, sayı; %, yüzde

İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

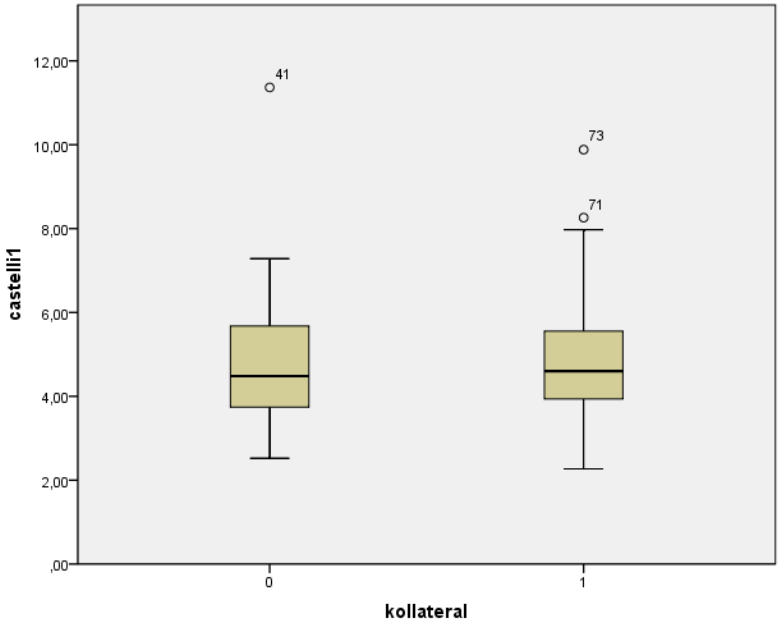
Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşan ($p<0.1$) parametreler iyi kollateral gelişimini ön gördürecek değişkenleri belirlemek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik asendan aorta çapının istatistiksel anlamlılığı ($p=0.003$) devam etti. Asendan aorta çapı için %95 güven aralığı 2.774-156.751 olarak, odds ratio değeri ise 20.853 olarak saptandı.

İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında ME öyküsü, kalp yetersizliği öyküsü ve ejeksiyon fraksiyonundaki istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür.

Tablo 4.6. İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi

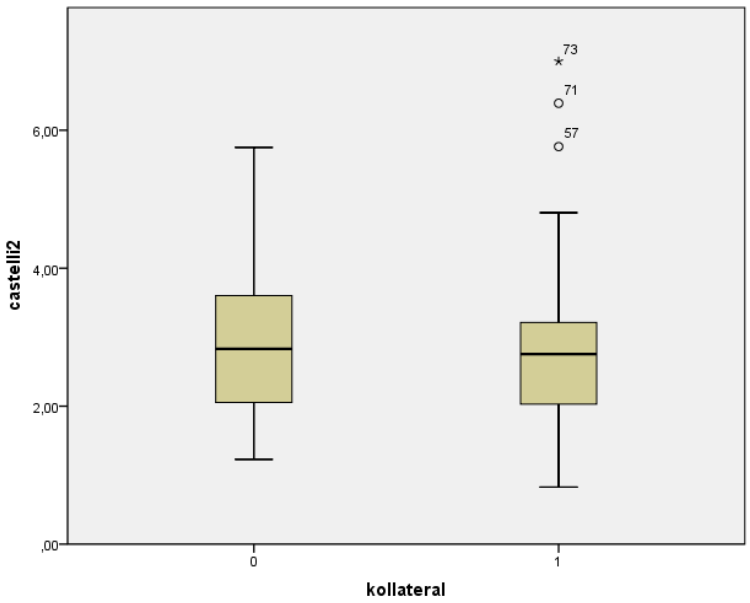
Değişkenler	Odds Ratio	%95 güven aralığı	P
Miyokard enfarktüsü öyküsü	0.219	0.034-1.426	0.112
Trigliserit Düzeyi	1.000	0.997-1.004	0.902
Ejeksiyon fraksiyonu	0.895	0.790-1.022	0.100
Asendan aorta çapı	**20.853**	**2.774-156.751**	**0.003**
Kalp yetersizliği öyküsü	1.830	0.029-116.717	0.776
Hiperlipidemi	3.577	0.756-16.919	0.108
Diabetes mellitus	2.252	0.738-6.875	0.154

Castelli Risk İndeksi I ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Şekilde, Castelli Risk İndeksi I için iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim gruplarında minimum değer, birinci çeyreklik, ortanca değer, üçüncü çeyreklik ve maksimum değer yer almaktadır.



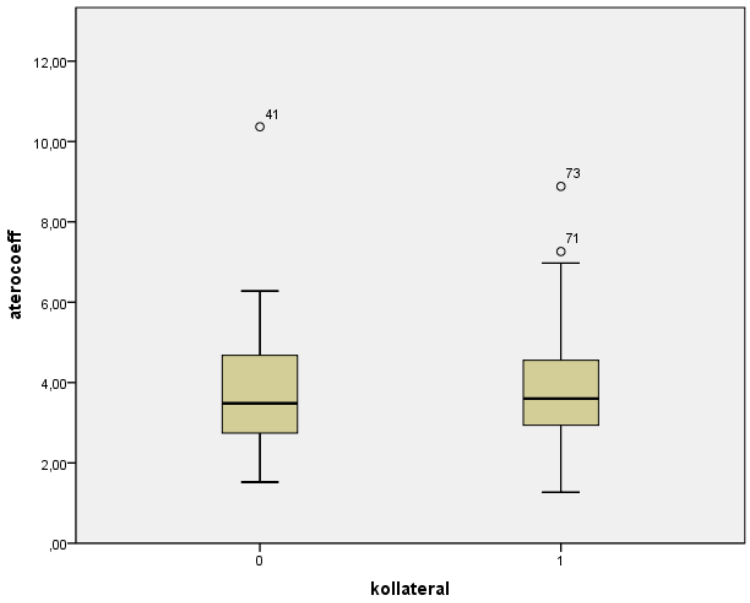
Şekil 4.2. Castelli Risk İndeksi I ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki

Castelli Risk İndeksi II ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Şekilde, Castelli Risk İndeksi II için iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim gruplarında minimum değer, birinci çeyreklik, ortanca değer, üçüncü çeyreklik ve maksimum değer yer almaktadır.



Şekil 4.3. Castelli Risk İndeksi II ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki

Aterojenik katsayı ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Şekilde, aterojenik katsayı için iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim gruplarında minimum değer, birinci çeyreklik, ortanca değer, üçüncü çeyreklik ve maksimum değer yer almaktadır.



Şekil 4.4. Aterojenik katsayı ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Koroner kollateral arterlerin temel görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir. Ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada evre 0 ve evre 1 kötü koroner kollateral gelişim, evre 2 ve evre 3 ise iyi koroner kollateral gelişim olarak değerlendirilmiştir (9,10). Çalışmamızda da hastaların koroner kollateral gelişimlerini Rentrop sınıflandırmasına göre değerlendirilerek iyi kollateral gelişen ve kötü kollateral gelişen hastalara gruplandırdık.

Nakae ve arkadaşlarının 102 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, koroner arter hastalığı olan hastalarda yaşın kollateral gelişimi etkileyip etkilemediği değerlendirilmiş olup genç grupta (65 yaş altı), yaşlı gruba (65 yaş ve üzeri) göre daha iyi gelişmiş bir kollateral dolaşım olduğu görülmüştür (p=0.003), kollateral prevalansı yaşlanma ile azalmış olarak bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda, iyi kollateral gelişimine sahip hastaların yaş ortalaması 60.02, kötü kollateral gelişimine sahip olan hastaların yaş ortalaması 61.16 olarak saptandı ve iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim grupları arasında yaş için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Chigogidze ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu bir çalışmada iskemik kalp hastalığı olanlarda koroner kollateral dolaşımda cinsiyet farklılıkları araştırılmak için son 10 yılda konu ile alakalı yayınlanan makaleler taranmıştır, çalışmanın sonucunda koroner kollateral dolaşımda cinsiyet farklılıkları açısından bir sonuç elde edilememiştir (179). Bizim çalışmamızda, iyi kollateral gelişimine sahip toplam 47 hasta bulunmakta olup 7'si (%14.9) kadın, 40'ı (%85.1) erkekti, kötü kollateral gelişimine sahip 43 hasta bulunmakta olup 11'i (%25.6) kadın, 32'si (%74.4) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Abaci ve arkadaşları, KAH olan hastalarda DM'nin koroner kollateral damar gelişimi üzerine etkisini araştırmıştır, ortalama Rentrop skoru DM grubunda 2,41±2,20, kontrol grubunda ise 2,60±2,39 olarak bulunmuştur, karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra, DM grubundaki skor, DM olmayan gruptan önemli ölçüde

farklı olarak bulunmuştur (P=0.034). DM olmayan hastalara göre DM olan hastalarda koroner kollateral damar gelişiminin ciddi biçimde bozulduğu görülmüştür (151). Başka bir çalışmada Melidonis ve arkadaşları KAH olan 690 hastada DM olan ve DM olmayan hastalarda koroner kollateral dolaşımı inceledi, kollateral gelişimi Rentrop sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Çalışma sonucunda DM olan hastaların, DM olmayan hastalara göre daha çok Rentrop evre 3 kollateral dolaşıma sahip olduğu saptanmıştır (%13.2'ye karşı %8.5, p<0,01) (152). Guzel ve arkadaşları KAH olan 451 hastayı Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral grubuna ayırdı, çalışma sonucunda DM, kötü kollateral grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (174). Zbinden ve arkadaşları, koroner kollateral değerlendirmek için daha doğru ve kantitatif CFI ölçümlerini kullandıkları bir çalışma sonucunda, DM olan ve olmayan hastalar arasında kollateral fonksiyonunda hiçbir fark olmadığını ortaya koymuştur (155). Bizim çalışmamızda ise, iyi kollateral gelişim grubundaki toplam 47 hastanın 17'sinde (%36.2) DM, kötü kollateral gelişim grubundaki toplam 43 hastanın 23'ünde (%53.5) DM var idi ve iki grup arasında DM için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.099).

Koerselman ve arkadaşları, çoğunluğu erkek 237 hasta üzerinde Rentrop sınıflandırılması göre değerlendirilen koroner kollateral gelişimi üzerine HT'nin etkisini araştırdı. Çalışma sonucunda hastalarda yüksek kan basıncı ile koroner kollateral gelişimi arasında ters bir ilişki bulunmuştur (133). Bizim çalışmamızda ise, iyi kollateral gelişim grubundaki toplam 47 hastanın 38'inde (%80.9) HT, kötü kollateral gelişim grubundaki toplam 43 hastanın 34'ünde (%79.1) HT var idi ve iki grup arasında HT için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Koerselman ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, KAH olan 242 hastada koroner kollateral gelişiminin sigara ve alkol ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda mevcut sigara içiminin koroner kollateral varlığı ile pozitif ilişkili olduğu sonucu bulunmuştur (129). Aksi olarak başka bir çalışma sonucunda ise, kötü kollateral grubunda sigara içmek anlamlı olarak daha yüksek (p<0.001) bulunmuştur (174). Bizim çalışmamızda iyi kollateral gelişimine sahip toplam 47 hasta bulunmakta olup bunların 38'i (%80.9) sigara içmekteydi, kötü kollateral gelişimine sahip 43 hasta bulunmakta olup bunların 32'si (%74.4) sigara içmekteydi ve iki grup arasında sigara için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Celebi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma sonucunda, 212 hasta kollateral gelişimi için Rentrop sınıflandırmasına göre gruplandırıldı. İyi kollateral grubunun %30.6'sında, kötü kollateral grubunun %43.1'inde hiperlipidemi vardı. İki grup arasında hiperlipidemi için istatistiksel olarak anlamlı (p=0.028) fark bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada kötü kolleteral gelişimi ile ilişkili faktörlerin DM ve hiperlipidemi olduğu bulunmuştur (9). Benzer şekilde 449 hasta ile yapılan bir başka çalışma sonucunda da kötü kollaterali olan stabil KAH hastalarında, iyi kollaterali olan stabil KAH hastalarına kıyasla daha yüksek DM ve hiperlipidemi sıklığı var olarak bulunmuştur (180). Bizim çalışmamızda ise iyi kollateral gelişim grubundaki toplam 47 hastanın 36'snde (%76.6) hiperlipidemi, kötü kollateral gelişim grubundaki toplam 43 hastanın 39'unda (%90.7) hiperlipidemi var idi ve iki grup arasında hiperlipidemi için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.093). Ayrıca DM ve hiperlipidemi için iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında da istatistiksel olarak anlamsız olarak tespit edildi. Çalışmamızda, örnek verilen diğer çalışmalardan farklı olarak DM ve hiperlipidemi için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmama nedeni, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının diğer çalışmalara kıyasla daha az olması olabilir.

İyi gelişmiş koroner kollateral arterler, KAH olan hastalarda ME'leri hafifletir ve sağkalımı arttırır. KAH olan hastaların yaklaşık %20'si PKG veya KABG ile tedavi edilemez, bu durumda koroner kollaterallerin varlığı öneme sahiptir (105). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH olan 106 hasta Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral gruplarına ayrıldı. Iyi kollateral gelişim grubunda geçirilmiş ME öyküsü anlamlı olarak (p=0.006) daha fazla bulunmuştur (181). Çalışmamızda iyi kollateral gelişim grubunda %27.7, kötü kollateral gelişim grubunda ise %4.7 hastada ME hikayesi bulunmaktaydı ve iki grup arasında ME öyküsünde istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.004) olduğu görüldü. Daha sonra yapılan iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında ise ME öyküsü için istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür (p=0.112, %95 güven aralığı=0.034-1.426). Koroner kollateral dolaşım varlığının ME geçiren hastalarda sağkalımı arttırdığı göz önüne alındığında, çalışmamızda iyi kollateral gelişim grubunda daha fazla olan ME geçirme öyküsü bulunan hasta olması bu sebepten kaynaklanıyor olabilir.

Keeley ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kollateral gelişimine göre sınıflandırılan gruplar arasında kalp yetersizliği öyküsü oranları benzer bulunmuştur (182). Çalışmamızda iyi kollateral gelişim grubunda %21.3, kötü kollateral gelişim grubunda ise %2.3 hastada kalp yetersizliği hikayesi bulunmaktaydı ve iki grup arasında kalp yetersizliği öyküsünde istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.008) olduğu görüldü. Daha sonra yapılan iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında ise kalp yetersizliği öyküsü için istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür (p=0.776, %95 güven aralığı=0.029-116.717). Çalışmamızda iyi kollateral gelişim grubundaki hastalarda kötü kollateral gelişim grubundaki hastalara kıyasla daha fazla ME öyküsü ve daha fazla kalp yetersizliği öyküsü bulunması, geçirilmiş ME sonrası kollaterallerin varlığı sayesinde hayatta kalmanın artması, ancak bunun kalp yetersizliği olarak sonuçlanması ile açıklanabilir.

Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG ile değerlendirilen standart lipid testi, kardiyovasküler risk tahmini ve yönetimi için kullanılan bir testtir. Genellikle kolesterol (özellikle LDL kolesterol veya HDL olmayan kolesterol) ne kadar yüksek ise, kısa ve uzun vadeli kardiyovasküler hastalık riski de o derece yüksektir. Yapılan birçok çalışma sonucunda açlık lipid ölçümünün genel kardiyovasküler risk taraması için yeterliliği doğrulanmıştır (91).

Kelesoglu ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu bir çalışmada stabil KAH olan toplam 449 hasta, Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral gelişen ve kötü kolleteral gelişen gruplara ayrıldı. Laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında, kötü kollaterali olan grupta nötrofil ve platelet düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Buna karşılık, lenfosit düzeyi ise kötü kollaterali olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer laboratuvar bulgularında anlamlı fark saptanmamıştır (180). Kadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 151 hasta Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral gelişim gruplarına ayrıldı. HDL düzeyi, iyi kollateral grubunda anlamlı olarak daha yüksekti, buna karşılık TG düzeyi ise kötü kollateral grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (183). Yan ve arkadaşları KAH olan 92 hastayı Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral olarak gruplandırdı. Total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (184). Celebi ve arkadaşlarının çalışmasında laboratuvar sonuçları

karşılaştırıldığında, total kolesterol ve LDL kötü kollateral grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Sırası ile p=0,015 ve p=0,037). Kreatinin, beyaz kan küresi, platelet ve hemoglobinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (9). Guzel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, glukoz düzeyi, TG düzeyi ve total kolesterol düzeyi kötü kollateral grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p=0.019) saptandı (174). Bizim çalışmamızda, TG düzeyi iyi kollateral gelişim grubunda daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.07). Diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda statin kullanan hasta sayısının her iki grupta da fazla olmasının lipid testlerini (total kolesterol, LDL, HDL ve TG) etkileyebileceğini ve dolayısı ile gruplar arasında lipid testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına neden olabileceğini düşündük. Ek olarak çalışmamızda laboratuvar bulgularında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Altin ve arkadaşları KAH olan 187 hastayı Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral gruplarına ayırdı. Ejeksiyon fraksiyonu, iyi kollateral grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.04) (185). Daha sonraki yıllarda yapılmış olan iki farklı çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır (9,174). İki farklı çalışmanın sonucunda ise, iyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında ejeksiyon fraksiyonu değerleri benzer saptanmıştır (157,180). Bizim çalışmamızda ise, ejeksiyon fraksiyonu kötü kollateral gelişim grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.001). Bu farklılık, çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının daha az olması ile veya iyi kollateral gelişim grubumuzdaki hastalarda daha çok kalp yetersizliği ve geçirilmiş ME öyküsü bulunması ile açıklanabilir. Daha sonra yapılan iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında ise ejeksiyon fraksiyonu için istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür (p=0.1, %95 güven aralığı=0.790-1.022).

Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, iyi kollateral ve kötü kollateral gruplarında asendan aorta çapı benzer olarak bulunmuştur (181). Bizim çalışmamızda ise asendan aorta çapı, iyi kollateral gelişen grupta anlamlı olarak daha büyüktü (p=0.001). İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli

lojistik regresyon analizinde bakıldığında asendan aorta çapının istatistiksel anlamlılığı (p=0.003) devam etti. Asendan aorta çapı için %95 güven aralığı 2.774-156.751 olarak, odds ratio değeri ise 20.853 olarak saptandı. Asendan aorta çapı, iyi koroner kollateral gelişimini ön gördürmek için bağımsız bir faktör olabilir, bu konunun araştırılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ornek ve arkadaşları, KAH olan 332 hastayı Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral ve kötü kollateral gruplarına ayırdı. Hastaların kullandıkları ilaçlara bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (186). Ek olarak diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (9,157,174,180). Bizim çalışmamızda da hastaların kullandıkları ilaçlar için iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ve bu sonuç örnek verilen önceki çalışmalarla korelasyon göstermektedir.

Geleneksel olmayan lipid oranları ve indeksleri, çeşitli kardiyovasküler olayları tahmin etmede yardımcı olabilir. Tüm aterojenik indeksler, ek maliyet gerekmeksizin otomatik analitik cihazlarda basit matematiksel formüller kullanılarak kolayca hesaplanabilir (178). Yakın zamanda yapılan bir çalışma sonucunda, yüksek bir aterojenik plazma indeksinin zayıf kollateral oluşumu ile ilgili bağımsız bir faktör olabileceği düşünülmektedir (174). Yine yakın zamanda Akbuğa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum albümin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan prognostik beslenme indeksinin stabil KAH olan hastalarda koroner kollateral gelişimini ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Bu çalışma, prognostik beslenme indeksinin koroner kollateral gelişiminin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (187). Bhardwaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, aterojenik plazma indeksi, Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayı gibi oranların KAH açısından yüksek riskli kişileri belirlemek için kullanılabileceği gösterilmiştir (16).

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi ile Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayının bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda literatürde yapılmış olan ilk çalışma özelliği göstermektedir. Çalışmamız sonucunda Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik

katsayı için iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.791, p=0.803 ve p=0.791). Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif, tek merkezli, kesitsel bir çalışmaydı ve hasta sayısı azdı. Bununla birlikte merkezimiz volüm yükü yüksek referans bir merkezdir. Ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi ile Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayının bir ilişkisinin olup olmadığı daha geniş kapsamlı, daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarla araştırılmalı ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza alınan, koroner anjiyografi sonucunda ciddi koroner arter darlığı olan, 90 hasta Rentrop sınıflandırmasına göre iyi kollateral gelişim ve kötü kollateral gelişim gruplarına ayrıldı. İyi kollateral grubunda 47 hasta, kötü kollateral grubunda 43 hasta bulunmaktaydı. İyi kollateral gelişim grubundaki hastaların yaş ortalaması 60.02±10.85, kötü kollateral gelişim grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.16±7.86 idi. İyi kollateral grubundaki hastaların %14.9'u kadın, %85.1'i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kötü kollateral grubundaki hastaların %25.6'sı kadın, %74.4'ü erkek hastalardan oluşmaktaydı.

İyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında demografik özelliklerde (yaş, cinsiyet) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

İki grup arasındaki klinik özelliklerden ME öyküsü ve kalp yetersizliği öyküsünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü, diğer klinik özelliklerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında EKO bulgularından diyastolik çap, ejeksiyon fraksiyonu, asendan aorta çapı ve interventriküler septum kalınlığı için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü, diğer EKO bulgularının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında hastaların kullandıkları ilaçların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İyi kollateral ve kötü kollateral grupları arasında Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II ve aterojenik katsayı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında ME öyküsü, kalp yetersizliği öyküsü ve ejeksiyon fraksiyonundaki istatistiksel anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür.

Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde bakıldığında iyi kollateral gelişimini ön gördürmeye yönelik asendan aorta çapının istatistiksel anlamlılığı devam etti. Asendan aorta çapı, iyi koroner kollateral gelişimini ön gördürmek için bağımsız bir faktör olabilir, bu konunun araştırılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Schwartz, C. J., Valente, A. J., Sprague, E. A., Kelley, J. L., & Nerem, R. M. (1991). The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clinical cardiology*, *14*(S1), 1-16.

2. Hennekens, C. H. (1998). Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*, *97*(11), 1095-1102.

3. Kaya, M. G., Uyarel, H., Akpek, M., Kalay, N., Ergelen, M., Ayhan, E., ... & Gibson, C. M. (2012). Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *The American journal of cardiology*, *109*(4), 486-491.

4. WHO. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs).

5. Cohen, M. V. (1978). The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *American Heart Journal*, *95*(3), 396-404.

6. Koerselman, J., de Jaegere, P. P., Verhaar, M. C., Grobbee, D. E., van Der Graaf, Y., & SMART Study Group. (2005). Prognostic significance of coronary collaterals in patients with coronary heart disease having percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*, *96*(3), 390-394.

7. Wechsler, A. S. (1977). Development of coronary collateral circulation. *Annual Review of Medicine*, *28*(1), 341-348.

8. Semenza, G. L. (2007). Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *Journal of cellular biochemistry*, *102*(4), 840-847.

9. Celebi, S., Celebi, O. O., Berkalp, B., Aydogdu, S., & Amasyali, B. (2020). Blood group types O and Non-O are associated with coronary collateral circulation development. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *26*, 1076029619900544.

10. Xie, S. L., Li, H. Y., Deng, B. Q., Luo, N. S., Geng, D. F., Wang, J. F., & Nie, R. Q. (2011). Poor coronary collateral vessel development in patients with mild to moderate renal insufficiency. *Clinical Research in Cardiology*, *100*, 227-233.

11. White, J., Swerdlow, D. I., Preiss, D., Fairhurst-Hunter, Z., Keating, B. J., Asselbergs, F. W., ... & Holmes, M. V. (2016). Association of lipid fractions with risks for coronary artery disease and diabetes. *JAMA cardiology*, *1*(6), 692-699.

12. Pérez-Méndez, Ó., Pacheco, H. G., Martínez-Sánchez, C., & Franco, M. (2014). HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure?. *Clinica Chimica Acta*, *429*, 111-122.

13. Rana, J. S., Boekholdt, S. M., Kastelein, J. J., & Shah, P. K. (2012). The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*, *14*, 130-134.

14. Do, R., Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Gao, C., Peloso, G. M., ... & Adair, L. S. (2013). Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature genetics*, *45*(11), 1345-1352.

15. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., ... & Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, *380*(1), 11-22.

16. Bhardwaj, S., Bhattacharjee, J., Bhatnagar, M. K., Tyagi, S., & Delhi, N. (2013). Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. *Int J Pharm Biol Sci*, *3*(3), 359-64.

17. Wilson, P. W. (1994). Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *American journal of hypertension*, *7*(7_Pt_2), 7S-12S.

18. Lee, A. J., Price, J. F., Russell, M. J., Smith, F. B., Van Wijk, M. C. W., & Fowkes, F. G. R. (2004). Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*, *110*(19), 3075-3080.

19. Libby, P., DiCarli, M., & Weissleder, R. (2010). The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets. *Journal of Nuclear Medicine*, *51*(Supplement 1), 33S-37S.

20. Stühlinger, M. C., Conci, E., Haubner, B. J., Stocker, E. M., Schwaighofer, J., Cooke, J. P., ... & Metzler, B. (2007). Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular research*, *75*(2), 417-425.

21. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 143(8), e254–e743.

22. Odden, M. C., Coxson, P. G., Moran, A., Lightwood, J. M., Goldman, L., & Bibbins-Domingo, K. (2011). The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *The American journal of medicine*, *124*(9), 827-833.

23. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626.

24. Nakashima, Y., Chen, Y. X., Kinukawa, N., & Sueishi, K. (2002). Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Archiv*, *441*, 279-288.

25. Lin, C. J., Staiculescu, M. C., Hawes, J. Z., Cocciolone, A. J., Hunkins, B. M., Roth, R. A., ... & Wagenseil, J. E. (2019). Heterogeneous cellular contributions to elastic laminae formation in arterial wall development. *Circulation research*, *125*(11), 1006-1018.

26. Witter, K., Tonar, Z., & Schöpper, H. (2017). How many layers has the adventitia?–Structure of the arterial tunica externa revisited. *Anatomia, histologia, embryologia*, *46*(2), 110-120.

27. Heistad, D. D., Marcus, M. L., Larsen, G. E., & Armstrong, M. L. (1981). Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *240*(5), H781-H787.

28. Kovanen, P. T., & Bot, I. (2017). Mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease–Activators and actions. *European journal of pharmacology*, *816*, 37-46.

29. Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circulation research*, *124*(2), 315-327.

30. Hermida, N., & Balligand, J. L. (2014). Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins. *Antioxidants & redox signaling*, *20*(8), 1216-1237.

31. Verma, S., & Anderson, T. J. (2002). Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, *105*(5), 546-549.

32. Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1568.

33. Berenji Ardestani, S., Eftedal, I., Pedersen, M., Jeppesen, P. B., Nørregaard, R., & Matchkov, V. V. (2020). Endothelial dysfunction in small arteries and early signs of atherosclerosis in ApoE knockout rats. *Scientific Reports*, *10*(1), 15296.

34. Kang, H., Cancel, L. M., & Tarbell, J. M. (2014). Effect of shear stress on water and LDL transport through cultured endothelial cell monolayers. *Atherosclerosis*, *233*(2), 682-690.

35. Landmesser, U., Hornig, B., & Drexler, H. (2000). Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 26, No. 5, pp. 529-537).

36. Aggio, A., Grassi, D., Onori, E., D'Alessandro, A., Masedu, F., Valenti, M., & Ferri, C. (2013). Endothelium/nitric oxide mechanism mediates vasorelaxation and counteracts vasoconstriction induced by low concentration of flavanols. *European journal of nutrition*, *52*, 263-272.

37. Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*, *120*(4), 713-735.

38. Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology*, *5*, 1-18.

39. Zhang, X., Sessa, W. C., & Fernández-Hernando, C. (2018). Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *5*, 130.

40. Van Den Boogert, M. A., Larsen, L. E., Ali, L., Kuil, S. D., Chong, P. L., Loregger, A., ... & Holleboom, A. G. (2019). N-glycosylation defects in humans lower low-density lipoprotein cholesterol through increased low-density lipoprotein receptor expression. *Circulation*, *140*(4), 280-292.

41. Jinnouchi, H., Guo, L., Sakamoto, A., Torii, S., Sato, Y., Cornelissen, A., ... & Finn, A. V. (2020). Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*, 1919-1932.

42. Lin, J., Kakkar, V., & Lu, X. (2014). Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*, *20*(28), 4580-4588.

43. Bobryshev, Y. V. (2006). Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron*, *37*(3), 208-222.

44. PrabhuDas, M. R., Baldwin, C. L., Bollyky, P. L., Bowdish, D. M., Drickamer, K., Febbraio, M., ... & El Khoury, J. (2017). A consensus definitive classification of scavenger receptors and their roles in health and disease. *The Journal of Immunology*, *198*(10), 3775-3789.

45. Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., Myasoedova, V. A., & Orekhov, A. N. (2018). Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Experimental and Molecular Pathology*, *104*(2), 114-124.

46. Ranjit, N., Diez-Roux, A. V., Shea, S., Cushman, M., Seeman, T., Jackson, S. A., & Ni, H. (2007). Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives of Internal Medicine*, *167*(2), 174-181.

47. Ketelhuth, D. F., & Hansson, G. K. (2016). Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circulation research*, *118*(4), 668-678.

48. Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation research*, *118*(4), 692-702.

49. Nakashima, Y., Wight, T. N., & Sueishi, K. (2008). Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovascular research*, *79*(1), 14-23.

50. Chamié, D., Wang, Z., Bezerra, H., Rollins, A. M., & Costa, M. A. (2011). Optical coherence tomography and fibrous cap characterization. *Current cardiovascular imaging reports*, *4*, 276-283.

51. Anlamlert, W., Lenbury, Y., & Bell, J. (2017). Modeling fibrous cap formation in atherosclerotic plaque development: stability and oscillatory behavior. *Advances in Difference Equations*, *2017*, 1-15.

52. Linton, M. F., Babaev, V. R., Huang, J., Linton, E. F., Tao, H., & Yancey, P. G. (2016). Macrophage apoptosis and efferocytosis in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Journal*, *80*(11), 2259-2268.

53. Camaré, C., Pucelle, M., Nègre-Salvayre, A., & Salvayre, R. (2017). Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox biology*, *12*, 18-34.

54. Demer, L. L., & Tintut, Y. (2008). Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*, *117*(22), 2938-2948.

55. Crea, F., & Libby, P. (2017). Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*, *136*(12), 1155-1166.

56. Libby, P. (2013). Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine*, *368*(21), 2004-2013.

57. Sukhova, G. K., Schönbeck, U., Rabkin, E., Schoen, F. J., Poole, A. R., Billinghurst, R. C., & Libby, P. (1999). Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*, *99*(19), 2503-2509.

58. Quillard, T., Franck, G., Mawson, T., Folco, E., & Libby, P. (2017). Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Current opinion in lipidology*, *28*(5), 434.

59. Campbell, L. A., & Rosenfeld, M. E. (2014). Persistent C. pneumoniae infection in atherosclerotic lesions: rethinking the clinical trials. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *4*, 34.

60. Mensah, G. A., Wei, G. S., Sorlie, P. D., Fine, L. J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P. G., ... & Gordon, D. (2017). Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circulation research*, *120*(2), 366-380.

61. Yusuf, S., Joseph, P., Rangarajan, S., Islam, S., Mente, A., Hystad, P., ... & Dagenais, G. (2020). Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10226), 795-808.

62. Angell, S. Y., McConnell, M. V., Anderson, C. A., Bibbins-Domingo, K., Boyle, D. S., Capewell, S., ... & Warner, J. J. (2020). The American Heart Association 2030 impact goal: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, *141*(9), e120-e138.

63. Greenland, P., Blaha, M. J., Budoff, M. J., Erbel, R., & Watson, K. E. (2018). Coronary calcium score and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(4), 434-447.

64. SCOT-Heart Investigators. (2018). Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, *379*(10), 924-933.

65. Doyle, J. T., Dawber, T. R., Kannel, W. B., Kinch, S. H., & Kahn, H. A. (1964). The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease: the second report of the combined experience of the Albany, NY, and Framingham, Mass, studies. *Jama*, *190*(10), 886-890.

66. Morrow, J. D., Frei, B., Longmire, A. W., Gaziano, J. M., Lynch, S. M., Shyr, Y., ... & Roberts, L. J. (1995). Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers—smoking as a cause of oxidative damage. *New England Journal of Medicine*, *332*(18), 1198-1203.

67. Siasos, G., Tsigkou, V., Kokkou, E., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Vlachopoulos, C., ... & Tousoulis, D. (2014). Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Current medicinal chemistry*, *21*(34), 3936-3948.

68. Erhardt, L. (2009). Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, *205*(1), 23-32.

69. Cooney, M. T., Dudina, A. L., & Graham, I. M. (2009). Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*, *54*(14), 1209-1227.

70. Forouzanfar, M. H., Liu, P., Roth, G. A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., ... & Murray, C. J. (2017). Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama*, *317*(2), 165-182.

71. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, *39*(33), 3021-3104.

72. Charles, L., Triscott, J., & Dobbs, B. (2017). Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *American family physician*, *96*(7), 453-461.

73. Tocci, G., Presta, V., Ferri, C., Redon, J., & Volpe, M. (2020). Blood pressure targets achievement according to 2018 ESC/ESH guidelines in three European excellence centers for hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, *27*, 51-59.

74. Vesa, C. M., Popa, L., Popa, A. R., Rus, M., Zaha, A. A., Bungau, S., ... & Zaha, D. C. (2020). Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Diagnostics*, *10*(5), 314.

75. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obesity research*, *6 Suppl 2*, 51S–209S.

76. Cercato, C., & Fonseca, F. A. (2019). Cardiovascular risk and obesity. Diabetol Metab Syndr, 11, 74-88.

77. O'Donnell, C. J. (2004). Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk: barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. *Circulation*, *110*(15), 2074-2076.

78. Weijmans, M., van der Graaf, Y., Reitsma, J. B., & Visseren, F. L. (2015). Paternal or maternal history of cardiovascular disease and the risk of cardiovascular disease in offspring. A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*, *179*, 409-416.

79. Yazdanyar, A., & Newman, A. B. (2009). The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clinics in geriatric medicine*, *25*(4), 563-577.

80. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 139(10), e56–e528.

81. Steg, P. G., Greenlaw, N., Tardif, J. C., Tendera, M., Ford, I., Kääb, S., ... & CLARIFY Registry Investigators. (2012). Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *European heart journal*, *33*(22), 2831-2840.

82. Banks, E., & Canfell, K. (2009). Invited commentary: hormone therapy risks and benefits—the Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *American journal of epidemiology*, *170*(1), 24-28.

83. Agarwala, A., Michos, E. D., Samad, Z., Ballantyne, C. M., & Virani, S. S. (2020). The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk. *Circulation*, *141*(7), 592-599.

84. Kruger, H. S., Venter, C. S., & Vorster, H. H. (2003). Physical inactivity as a risk factor for cardiovascular disease in communities undergoing rural to urban transition: The THUSA study: Cardiovascular topics. *Cardiovascular Journal of South Africa*, *14*(1), 16-23.

85. Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., ... & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, *320*(19), 2020-2028.

86. Kromhout, D. (2001). Diet and cardiovascular diseases. *The journal of nutrition, health & aging*, *5*(3), 144-149.

87. Zong, G., Gao, A., Hu, F. B., & Sun, Q. (2016). Whole grain intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*, *133*(24), 2370-2380.

88. Rosato, V., Temple, N. J., La Vecchia, C., Castellan, G., Tavani, A., & Guercio, V. (2019). Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of nutrition*, *58*, 173-191.

89. Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasure-Smith, N., ... & Wulsin, L. (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients

with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *129*(12), 1350-1369.

90. Kivimäki, M., & Steptoe, A. (2018). Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, *15*(4), 215-229.

91. Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., ... & Langlois, M. (2016). Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European heart journal*, *37*(25), 1944-1958.

92. Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*, *285*(19), 2486-2497.

93. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., ... & Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *139*(25), e1082-e1143.

94. Trialists, C. T. (2015). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*, *385*(9976), 1397-1405.

95. Aim-High Investigators. (2011). Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*, *365*(24), 2255-2267.

96. Keene, D., Price, C., Shun-Shin, M. J., & Francis, D. P. (2014). Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *Bmj*, *349*.

97. John, J. M., & Bhatt, D. L. (2007). Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart Journal*, *59*(1), 28-37.

98. Harjai, K. J. (1999). Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Annals of internal medicine*, *131*(5), 376-386.

99. Yousuf, O., Mohanty, B. D., Martin, S. S., Joshi, P. H., Blaha, M. J., Nasir, K., ... & Budoff, M. J. (2013). High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(5), 397-408.

100. Loukas, M., Groat, C., Khangura, R., Owens, D. G., & Anderson, R. H. (2009). The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, *22*(1), 114-128.

101. Lüdinghausen, M. (2003). The Clinical Anatomy of Coronary Arteries: 3 Tables.

102. Ogobuiro, I., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2018). Anatomy, thorax, heart coronary arteries.

103. Trivellato, M., Angelini, P., & Leachman, R. D. (1980). Variations in coronary artery anatomy: Normal versus abnormal. *Cardiovascular diseases*, *7*(4), 357.

104. Seiler, C., Stoller, M., Pitt, B., & Meier, P. (2013). The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *European heart journal*, *34*(34), 2674-2682.

105. Levin, D. C. (1974). Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*, *50*(4), 831-837.

106. Lower, R. (1974). *Tractatus de corde item de motu et colore sanguinis et chyli in eum transitu* (Vol. 4). Redmayne.

107. Von Haller, A. (1757). *Elementa physiologiae corporis humani* (Vol. 3). Sumptibus Marci-Michael Bousquet & Sociorum.

108. Goldstein, R. E., Stinson, E. B., Scherer, J. L., Seningen, R. P., Grehl, T. M., & Epstein, S. E. (1974). Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlations. *Circulation*, *49*(2), 298-308.

109. Baroldi, G., MANTERO, O., & SCOMAZZONI, G. (1956). The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circulation research*, *4*(2), 223-229.

110. Carmeliet, P. (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature medicine*, *6*(4), 389-395.

111. Tammela, T., Enholm, B., Alitalo, K., & Paavonen, K. (2005). The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovascular research*, *65*(3), 550-563.

112. Allahwala, U. K., Khachigian, L. M., Nour, D., Ridiandres, A., Billah, M., Ward, M., ... & Bhindi, R. (2020). Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvascular Research*, *132*, 104058.

113. Guray, U., Erbay, A. R., Guray, Y., Yilmaz, M. B., Boyaci, A. A., Sasmaz, H., ... & Kutuk, E. (2004). Poor coronary collateral circulation is associated with higher concentrations of soluble adhesion molecules in patients with single-vessel disease. *Coronary artery disease*, *15*(7), 413-417.

114. Risinger Jr, G. M., Updike, D. L., Bullen, E. C., Tomasek, J. J., & Howard, E. W. (2010). TGF-β suppresses the upregulation of MMP-2 by vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *298*(1), C191-C201.

115. Hoefer, I. E., Van Royen, N., Rectenwald, J. E., Bray, E. J., Abouhamze, Z., Moldawer, L. L., ... & Ozaki, C. K. (2002). Direct evidence for tumor necrosis factor-α signaling in arteriogenesis. *Circulation*, *105*(14), 1639-1641.

116. Lazarous, D. F., Shou, M., Scheinowitz, M., Hodge, E., Thirumurti, V., Kitsiou, A. N., ... & Unger, E. F. (1996). Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. *Circulation*, *94*(5), 1074-1082.

117. Ribatti, D. (2018). A new role of mast cells in arteriogenesis. *Microvascular Research*, *118*, 57-60.

118. Meisner, J. K., & Price, R. J. (2010). Spatial and temporal coordination of bone marrow-derived cell activity during arteriogenesis: regulation of the endogenous response and therapeutic implications. *Microcirculation*, *17*(8), 583-599.

119. Chilian, W. M., Mass, H. J., Williams, S. E., Layne, S. M., Smith, E. E., & Scheel, K. W. (1990). Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *258*(4), H1103-H1111.

120. Wolf, C., Cai, W. J., Vosschulte, R., Koltai, S., Mousavipour, D., Scholz, D., ... & Schaper, J. (1998). Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *30*(11), 2291-2305.

121. Seiler, C. (2010). The human coronary collateral circulation. *European journal of clinical investigation*, *40*(5), 465-476.

122. Meier, P., Hemingway, H., Lansky, A. J., Knapp, G., Pitt, B., & Seiler, C. (2012). The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European heart journal*, *33*(5), 614-621.

123. Sun, X. X., Li, S., Fang, W., Tian, Y. Q., Shen, R., Wei, H., & He, Z. X. (2021). Preserved myocardial viability in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery. *Journal of Nuclear Cardiology*, *28*, 2812-2822.

124. Seiler, C., Engler, R., Berner, L., Stoller, M., Meier, P., Steck, H., & Traupe, T. (2013). Prognostic relevance of coronary collateral function: confounded or causal relationship?. *Heart*, *99*(19), 1408-1414.

125. KANAZAWA, T. (1994). Coronary collateral circulation: its development and function. *Japanese circulation journal*, *58*(3), 151-165.

126. Cohen, M. A. R. C., & Rentrop, K. P. (1986). Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*, *74*(3), 469-476.

127. Fujita, M., Sasayama, S., Ohno, A., Nakajima, H., & Asanoi, H. (1987). Importance of angina for development of collateral circulation. *Heart*, *57*(2), 139-143.

128. Fulton, W. F. M. (1964). The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scottish Medical Journal*, *9*(1), 18-23.

129. Koerselman, J., Peter, P. T., Verhaar, M. C., Grobbee, D. E., van der Graaf, Y., & SMART Study Group. (2007). Coronary collateral circulation: the effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis*, *191*(1), 191-198.

130. Allahwala, U. K., Cistulli, P. A., Ekmejian, A., Mughal, N., Dissanayake, H. U., Ward, M., ... & Bhindi, R. (2021). Relation of obstructive sleep apnea in patients with a coronary chronic total occlusion to coronary collaterals and mortality. *The American Journal of Cardiology*, *148*, 30-35.

131. Turhan, H., Yasar, A. S., Erbay, A. R., Yetkin, E., Sasmaz, H., & Sabah, I. (2005). Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coronary artery disease*, *16*(5), 281-285.

132. Van Belle, E., Rivard, A., Chen, D., Silver, M., Bunting, S., Ferrara, N., ... & Isner, J. M. (1997). Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation*, *96*(8), 2667-2674.

133. Koerselman, J., De Jaegere, P. P., Verhaar, M. C., van der Graaf, Y., & Grobbee, D. E. (2005). High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals. *Journal of human hypertension*, *19*(10), 809-817.

134. Nakae, I., Fujita, M., Miwa, K., Hasegawa, K., Kihara, Y., Nohara, R., ... & Sasayama, S. (2000). Age-dependent impairment of coronary collateral development in humans. *Heart and vessels*, *15*, 176-180.

135. Kurotobi, T., Sato, H., Kinjo, K., Nakatani, D., Mizuno, H., Shimizu, M., ... & OACIS Group. (2004). Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(1), 28-34.

136. Lee, C. W., Stabile, E., Kinnaird, T., Shou, M., Devaney, J. M., Epstein, S. E., & Burnett, M. S. (2004). Temporal patterns of gene expression after acute hindlimb ischemia in mice: insights into the genomic program for collateral vessel development. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(3), 474-482.

137. Van Royen N, Voskuil M, Hoefer I, Jost M, De Graaf S, Hedwig F, et al. CD44 Regulates Arteriogenesis in Mice and Is Differentially Expressed in Patients with Poor and Good Collateralization. Circulation. 2004 Apr 6;109(13):1647–52.

138. Zhang, J., Regieli, J. J., Schipper, M., Entius, M. M., Liang, F., Koerselman, J., ... & Doevendans, P. A. (2008). Inflammatory gene haplotype-interaction networks involved in coronary collateral formation. *Human heredity*, *66*(4), 252-264.

139. van der Laan, A. M., Schirmer, S. H., de Vries, M. R., Koning, J. J., Volger, O. L., Fledderus, J. O., ... & van Royen, N. (2012). Galectin-2 expression is dependent on the rs7291467 polymorphism and acts as an inhibitor of arteriogenesis. *European heart journal*, *33*(9), 1076-1084.

140. Zbinden, R., Zbinden, S., Meier, P., Hutter, D., Billinger, M., Wahl, A., ... & Seiler, C. (2007). Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*, *14*(2), 250-257.

141. Verani, M. S., Hartung, G. H., Hoepfel-Harris, J., Welton, D. E., Pratt, C. M., & Miller, R. R. (1981). Effects of exercise training on left ventricular performance and myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, *47*(4), 797-803.

142. Togni, M., Gloekler, S., Meier, P., de Marchi, S. F., Rutz, T., Steck, H., ... & Seiler, C. (2010). Instantaneous coronary collateral function during supine bicycle exercise. *European heart journal*, *31*(17), 2148-2155.

143. Möbius-Winkler, S., Uhlemann, M., Adams, V., Sandri, M., Erbs, S., Lenk, K., ... & Schuler, G. (2016). Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial. *Circulation*, *133*(15), 1438-1448.

144. Goldstein, R. E., Rosing, D. R., Redwood, D. R., Beiser, G. D., & Epstein, S. E. (1971). Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate. Comparison with nitroglycerin. *Circulation*, *43*(5), 629-640.

145. Ohno, A., Fujita, M., Miwa, K., Ejiri, M., Asanoi, H., & Sasayama, S. (1991). Importance of coronary collateral circulation for increased treadmill exercise capacity by nitrates in patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology*, *78*(4), 323-328.

146. Patel, S. R., Breall, J. A., Diver, D. J., Gersh, B. J., & Levy, A. P. (2000). Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coronary artery disease*, *11*(6), 467-472.

147. Fabre, J. E., Rivard, A., Magner, M., Silver, M., & Isner, J. M. (1999). Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation*, *99*(23), 3043-3049.

148. Zbinden, S., Brunner, N., Wustmann, K., Billinger, M., Meier, B., & Seiler, C. (2004). Effect of statin treatment on coronary collateral flow in patients with coronary artery disease. *Heart*, *90*(4), 448-449.

149. Fleisch, M., Billinger, M., Eberli, F. R., Garachemani, A. R., Meier, B., & Seiler, C. (1999). Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1-to 3-vessel coronary artery disease. *Circulation*, *100*(19), 1945-1950.

150. Toyota, E., Warltier, D. C., Brock, T., Ritman, E., Kolz, C., O'Malley, P., ... & Chilian, W. M. (2005). Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. *Circulation*, *112*(14), 2108-2113.

151. Abacı, A., Oguzhan, A., Kahraman, S., Eryol, N. K., Ünal, S., Arınç, H., & Ergin, A. (1999). Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*, *99*(17), 2239-2242.

152. Melidonis, A., Tournis, S., Kouvaras, G., Baltaretsou, E., Hadanis, S., Hajissavas, I., ... & Foussas, S. (1999). Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clinical cardiology*, *22*(7), 465-471.

153. Rzeczuch, K., Jagielski, D., Kołodziej, A., Kaczmarek, A., Mielnik, M., Banasiak, W., & Ponikowski, P. (2003). Coronary collateral circulation is less developed when ischaemic heart disease coexists with diabetes. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, *58*(2), 89-91.

154. Kadi, H., Ceyhan, K., Karayakali, M., Celik, A., Ozturk, A., Koc, F., & Onalan, O. (2011). Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, *22*(4), 233-237.

155. Zbinden, R., Zbinden, S., Billinger, M., Windecker, S., Meier, B., & Seiler, C. (2005). Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. *Heart*, *91*(10), 1289-1293.

156. Rentrop, K. P., Cohen, M., Blanke, H., & Phillips, R. A. (1985). Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, *5*(3), 587-592.

157. Açar, G., Kalkan, M. E., Avci, A., Alizade, E., Tabakci, M. M., Toprak, C., ... & Esen, A. M. (2015). The relation of platelet–lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *21*(5), 462-468.

158. Traupe, T., Gloekler, S., de Marchi, S. F., Werner, G. S., & Seiler, C. (2010). Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*, *122*(12), 1210-1220.

159. Seiler, C., Fleisch, M., Garachemani, A., & Meier, B. (1998). Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *Journal of the American College of Cardiology*, *32*(5), 1272-1279.

160. Sabia, P. J., Powers, E. R., Jayaweera, A. R., Ragosta, M., & Kaul, S. (1992). Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*, *85*(6), 2080-2089.

161. Hokanson, J. E., & Austin, M. A. (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *Journal of cardiovascular risk*, *3*(2), 213-219.

162. Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J. S., & Nordestgaard, B. G. (2008). Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*, *300*(18), 2142-2152.

163. Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P., & Tybjærg-Hansen, A. (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*, *298*(3), 299-308.

164. Bansal, S., Buring, J. E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F. M., & Ridker, P. M. (2007). Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Jama*, *298*(3), 309-316.

165. Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., ... & Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, *115*(4), 450-458.

166. Assessment, R. E. L. I. A. B. L. E. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*, *302*(18), 1993-2000.

167. Lüscher, T. F., Landmesser, U., von Eckardstein, A., & Fogelman, A. M. (2014). High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circulation research*, *114*(1), 171-182.

168. Kontush, A., & Chapman, M. J. (2011). *High-density lipoproteins: structure, metabolism, function and therapeutics*. John Wiley & Sons.

169. Toth, P. P., Barter, P. J., Rosenson, R. S., Boden, W. E., Chapman, M. J., Cuchel, M., ... & Rader, D. J. (2013). High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*, *7*(5), 484-525.

170. Keene, D., Price, C., Shun-Shin, M. J., & Francis, D. P. (2014). Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ: British Medical Journal*, *349*, g4379.

171. Madsen, C. M., Varbo, A., & Nordestgaard, B. G. (2017). Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European heart journal*, *38*(32), 2478-2486.

172. Hirata, A., Okamura, T., Sugiyama, D., Kuwabara, K., Kadota, A., Fujiyoshi, A., ... & Nippon DATA90 Research Group. (2016). The relationship between very high levels of serum high-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in a 20-year follow-up study of Japanese general population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *23*(7), 800-809.

173. Edwards, M. K., Blaha, M. J., & Loprinzi, P. D. (2017, April). Atherogenic index of plasma and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predict mortality risk better than individual cholesterol risk factors, among an older adult population. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 4, pp. 680-681). Elsevier.

174. Guzel, T., Bilik, M. Z., Arslan, B., Kilic, R., & Aktan, A. (2021). The effect of atherogenic plasma index on collateral development in patients with chronic coronary total occlusion. *Experimental Biomedical Research*, *4*(4), 291-301.

175. Bora, K., Pathak, M. S., Borah, P., Hussain, M. I., & Das, D. (2017). Association of the-gene polymorphisms with cardiovascular disease risk factors and atherogenic indices in patients from assam, Northeast India. *Balkan Journal of Medical Genetics*, *20*(1), 59-70.

176. Gómez-Álvarez, E., Verdejo, J., Ocampo, S., Ponte-Negretti, C. I., Ruíz, E., & Ríos, M. M. (2020). The CNIC-polypill improves atherogenic dyslipidemia markers in patients at high risk or with cardiovascular disease: results from a real-world setting in Mexico. *IJC Heart & Vasculature*, *29*, 100545.

177. Castelli, W. P., Abbott, R. D., & McNamara, P. M. (1983). Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*, *67*(4), 730-734.

178. Abid, H., Abid, Z., & Abid, S. (2021). Atherogenic indices in clinical practice and biomedical research: a short review. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci*, *2*(02), 60-70.

179. Chigogidze, M., Sharashidze, N., & Paghava, Z. (2018). Gender differences in coronary collateral circulation during acute and stable ischemic heart disease. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, *3*(1), 25-31.

180. Kelesoglu, S., Yilmaz, Y., Elcık, D., & Kalay, N. (2022). Systemic immune inflammation index: a novel predictor for coronary collateral circulation. *Perfusion*, *37*(6), 605-612.

181. Çelik, Ş., Kaplan, Ş., Yilmaz, R., Erdoğan, T., & Kiriş, A. (2007). Relationship between aortic stiffness and the development of coronary collateral in patients with coronary artery disease. *Angiology*, *58*(6), 671-676.

182. Keeley, E. C., Moorman, J. R., Liu, L., Gimple, L. W., Lipson, L. C., Ragosta, M., ... & Strieter, R. M. (2011). Plasma chemokine levels are associated with the presence and extent of angiographic coronary collaterals in chronic ischemic heart disease. *PLoS One*, *6*(6), e21174.

183. Kadi, H., Ozyurt, H., Ceyhan, K., Koc, F., Celik, A., & Burucu, T. (2012). The relationship between high-density lipoprotein cholesterol and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Journal of Investigative Medicine*, *60*(5), 808-812.

184. Yan, Y., Song, D., Liu, L., Meng, X., Qi, C., & Wang, J. (2017). The relationship of plasma decoy receptor 3 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Life sciences*, *189*, 84-88..

185. Altin, T., Kilickap, M., Tutar, E., Turhan, S., Atmaca, Y., Gulec, S., ... & Erol, C. (2007). The relationship of chronic angiotensin converting enzyme inhibitor use and coronary collateral vessel development. *International Heart Journal*, *48*(4), 435-442.

186. Ornek, E., & Kurtul, A. (2017). Relationship of mean platelet volume to lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris. *Coronary Artery Disease*, *28*(6), 492-497.

187. Akbuğa, K., Ferik, Ö. K., Yayla, K. G., Aslan, T., Eren, M., Karanfil, M., ... & Kervancioğlu, C. (2022). Prognostic nutritional index as a new prediction tool for coronary collateral development. *Acta Cardiologica Sinica*, *38*(1), 21.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı soyadı: Mehmet Kuzucu
- Doğum yeri ve tarihi:
- Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
- Medeni durumu: Evli
- İletişim adresi:
- Telefonu:
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-2023)
- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018-2019)
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2017)
- Kırıkkale Anadolu Öğretmen Lisesi (2007-2011)
- Kırıkkale 50. Yıl İlköğretim Okulu (1999-2007)

III- Unvanları

- Tıp Doktoru (2017)

IV- Mesleki Deneyimi

- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi / Kardiyoloji Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2019-halen)
- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Kardiyoloji Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2018- 2019)
- Kırıkkale Yüksek İhtisas Devlet Hastanesi (2017- 2018)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Kardiyoloji Derneği

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-22-2266** No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan Doç. Dr. Pınar Türker DUYULER'in sorumlu araştırıcısı olduğu "Castelli Risk İndeksi I-II ve Aterojenik Katsayı Gibi Yeni Aterojenik Lipid İndekslerininin Ciddi Koroner Arter Darlığı Olan Hastalarda Koroner Kollateral Gelişimini Öngördürücü Değeri" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

17/08/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Castelli Risk İndeksi I-II ve Aterojenik Katsayı Gibi Yeni Aterojenik Lipid İndekslerininin Ciddi Koroner Arter Darlığı Olan Hastalarda Koroner Kollateral Gelişimini Öngördürücü Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul**
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlıkgov.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Pınar Türker DUYULER
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji Kliniği
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Ankara Şehir Hastanesi**
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Diğer ise belirtiniz:**Retrospektif Çalışma** (Dr. Mehmet KUZUCU'nun tezi)
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ / ÇOK MERKEZLİ ☐ / ULUSAL ☐ / ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Castelli Risk İndeksi I-II ve Aterojenik Katsayı Gibi Yeni Aterojenik Lipid İndekslerininin Ciddi Koroner Arter Darlığı Olan Hastalarda Koroner Kollateral Gelişimini Öngördürücü Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:E2-22-2266**	**Tarih: 17/08/2022**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tibbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Castelli Risk İndeksi I-II ve Aterojenik Katsayı Gibi Yeni Aterojenik Lipid İndekslerininin Ciddi Koroner Arter Darlığı Olan Hastalarda Koroner Kollateral Gelişimini Öngördürücü Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof . Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: