T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRELER VE MONOSİTLERİN ATEROSKLEROZ VE KORONER KOLLATERAL GELİŞİM İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SİNAN ALTAN KOCAMAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET RIDVAN YALÇIN

ANKARA
ŞUBAT–2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve bana her zaman destek olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Sayın Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Sayın Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Sayın Doç. Dr. Timur Timurkaynak'a, Sayın Doç. Dr. Murat Özdemir'e, Sayın Doç. Dr. Mustafa Cemri'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Yusuf Tavil'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, Sayın Uzm. Dr. Asife Şahinarslan'a, anabilim dalımız kurucu öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Sayın Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, emekli öğretim üyemiz Sayın Prof. Dr. Deniz Demirkan'a, tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan tez hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın'a, hematoloji bölümünden Sayın Doç. Dr. Münci Yağcı'ya ve Sayın Nevruz Kurşunluoğlu'na, ayrıca asistanlık süremde beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, desteklerini her zaman hissettiğim ve ilk hocam olan aileme ve bende emeği olan tüm öğretmenlerime teşekkür ediyorum.

Dr. Sinan Altan Kocaman

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	***i***
İÇİNDEKİLER	***ii***
KISALTMALAR	***iii***
GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
GENEL BİLGİLER	**4**
1. Endotelyal progenitör hücreler (EPC) ve ateroskleroz	**4**
2. İnflamasyon hücreleri ve ateroskleroz	**6**
3. EPC ve monositlerin kollateral gelişim ile ilişkisi	**7**
GEREÇ VE YÖNTEM	**9**
1. Akım sitometrisi ile entotelyal progenitör hücre sayımı	**10**
2. Koroner anjiyografi ve kollateral gelişimin değerlendirilmesi	**12**
BULGULAR	**16**
TARTIŞMA VE SONUÇ	**31**
KAYNAKLAR	**39**
ÖZET	**49**
SUMMARY	**51**
ÖZGEÇMİŞ	**53**

KISALTMALAR

EPC: Endothelial Progenitor Cell (Endotelyal Öncül Hücre)

CD34: Cluster Domain (Hücre yüzey antijeni belirtme sistemi) 34

KDR: Kinase insert domain receptor (CD309; FLK1; VEGFR2)

VEGF: Vascular endothelial growth factor receptor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)

VEGF-R2: Vascular endothelial growth factor receptor-2 (Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2)

NO: Nitric Oxide (Nitrik oksit), **ADMA**: Asymmetric dimethylarginine (Asimetrik dimetil arjinin)

GMCSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)

İDKMP: İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati

FACS: Fluorescence-activated cell sorting (Floresan ile işaretlenmiş hücre sayımı)

IgG1: İmmunoglobulin G1, **PE:** Phycoerythrin, **APC:** Allophycocyanin

MNC: Mononuclear Cell (Mononükleer hücre)

NKA: Normal koroner arterler, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

GGT: Gama-Glutamil Transferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği)

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama trombosit hacmi)

ASA: Asetil salisilik asit, **ACEi/ARB:** ACE inhibitörü/ Anjiyotensin reseptör blokeri

KABG: Koroner arter bypass greftleme, **MI:** Miyokard infarktüsü

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KB**: Kan Basıncı

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HsCRP: High Sensitive C Reactive Protein (Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein)

CRP: C Reaktif Protein

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz seçici olarak arterleri tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Değişik nedensel faktörlerle, karmaşık etiyolojik ilişkilere sahip kronik bir süreçtir. Ateroslerozun insanlarda prevalansı yüksektir ve tromboembolik komplikasyonları dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir. Ateroskleroz endotel hasarına yanıt olarak başlayan damar içinde ve duvarındaki reaksiyonlar sonrasında gelişir. Endotel disfonksiyonu, damar duvarının içerisini kaplayan tek katlı endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve kaybı ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozda ilk aşamadır. Endotel tabakasının yenilenebilme kapasitesi aterosklerozun durdurulması ve geriletilmesine temel oluşturur. Endotelyal onarım yetersizliği aterosklerotik inflamasyon ve lezyon oluşumunu başlatır. Vasküler sistemde uzun bir süredir hasarlı ve kaybedilen endotel hücrelerinin sadece komşu endotel hücreleri tarafından yenilenebileceğine inanılmakta idi (1). Fakat periferik kanda kök hücre ve endotel hücresi belirteçlerini birlikte bulunduran endotelyal progenitör (öncül) hücrelerin (EPC) saptanması, onların endotelyal fenotipe dönüşebildiğinin gösterilmesi ve vasküler onarımdaki rollerinin ortaya koyulması bu kavram değişmiştir (2-5).

EPC'lerin vasküler zedelenme alanı onarımında bölgesel endotel hücreleri ile birlikte yeniden endotelizasyonun sağlanmasına katkıda bulanabileceği ilk olarak hayvan deneylerinde immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Endotel hasarına vücudun verdiği cevapta hasar alanına komşu olan endotel hücrelerin onarıcı etkinliğinin sanıldığından çok daha az olduğu, asıl onarımın sistemik dolaşımda

bulunan endotelyal progenitör hücreler tarafından gerçeklerştirildiği belirtilmektedir (6,7). Endotelyal yüzey belirteçleri (örn; VEGF-R2, vasküler endotelyal growth faktör reseptör 2, Ve-caderin) ve kök hücre belirteçlerini (örn; CD34, CD133, CD117[cKit]) birlikte taşıyan bu hücreler sistemik dolaşımda ve iskemik alandaki yeni damar oluşumları içerisinde bulunmaktadırlar (8-11).

Diyabet, yaş, hiperlipidemi ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri sistemik dolaşımdaki EPC'lerin sayısı ve fonksiyonlarını bozucu yönde etkilemektedir (12-19). Ateroskleroz gelişiminde bu ilişkinin önemi vurgulanmaktadır. EPC ile endotel disfonksiyonu (20) ve kardiyovasküler olayların ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bu hücrelerin kanda sayıca azalmaları, yapım ya da kemik iliğinden mobilizasyonlarının azalması, vasküler sistemdeki artmış kullanımı ve azalmış yaşam süreleri ile ilişkili olabilir.

Kronik düşük seviyeli inflamasyon ve de inflamasyon hücrelerinin arteriyal sistemde ateroskleroz ve onun diğer klinik formlarının oluşumunda, ilerlemesi ve aktive olmalarında kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir (22). Kandaki inflamasyon hücreleri erken aterosklerotik lezyonlarda ağırlıklı olarak bulunurlar. Onların fonksiyonel molekülleri lezyonların ilerlemesini ve inflamasyonun aktivasyonunu hızlandırarak akut koroner olaylara sebep olabilmektedirler. Aterosklerozun patogenezi çok faktörlü olmakla birlikte, endotel disfonksiyonunun gelişimesi ardından aterosklerotik plak oluşumunda monosit ve lenfosit gibi inflamasyon hücrelerinin rolü artık iyi bilinmektedir (22-28).

Ateroskleroz, vasküler hasarlayıcı ve onarıcılar arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucu olarak endotelyal geçirgenliğin artması ile damar duvarında gerçekleşen bir seri kronik inflamatuvar olayın sonucu olarak gelişmektedir. Bugün hastalığın tedavisinde bilinen düzeltilebilir risk faktörlerinin (hasarlayıcıların) kontrol altına alınmasından sonra da hastalığın ilerleyebildiği bilinmektedir.

İskemisi olan bazı koroner arter hastalarında izlenen kollateral gelişim miyokarttaki iskemik alanlara koroner kan akımını sağlamak için yapılan kronik adaptasyonlardır. Kollateral gelişim daha az infarktüs, daha az ventriküler anevrizma ve korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar ile koroner arter hastalarında kardiyak olayları azaltıp yaşamı uzatabilmektedir (29-33).

Bu çalışmanın amacı periferik kandaki endotelyal progenitör hücreler ve monositlerin kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı ile koroner kollateral gelişim üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

1. Endotelyal progenitör hücreler ve ateroskleroz:

İlk kez Asaraha ve ark.'nın (8) tanımlamasından sonra geçen on yılda EPC biyolojisi ve kardiyovasküler sistemdeki rolleri hakkında belirgin ilerlemeler sağlandı. EPC'ler esas olarak kemik iliğinden kaynaklansalar da umblikal kord, adipoz doku, iskelet kası, kalp, damar duvarı ve dalaktan da köken alabilebilmektedirler. Değişik yüzey belirteçleri ile tanımlanabilmektedirler. Periferik kanda $CD34^{+}KDR^{+}$(VEGFR2) hücre yüzey belirteci kombinasyonu akım sitometrisi ile bu hücreleri en iyi şekilde yansıtmaktadır. Kültürde ise EPC'lerin iki ayrı alt tipi tanımlanabilmektedir. Erken ve geç koloni oluşturan bu alt tipler, morfolojik, büyüme paterni, yüzey belirteci, sitokin üretimi, tüp ve damar oluşturma bakımından farklılıklara sahiptirler. Erken koloni oluşturan hücre alt tipi daha çok sitokin salınımı ve parakrin etkilerde rol alırken geç koloni oluşturanlar daha çok endotel hücrelerine dönüşmek gibi yapısal etkilerde bulunurlar.

EPC'ler mekanik olarak endotel hücrelerinin hasarlanarak uzaklaştırılması ile ya da sitokinlerin uyarımı ile kemik iliğinden periferik kana göç ederek hasar bölgesindeki endotel hücrelerinin yerine geçerek ilgili alanı onarmaktadırlar (34-37). Kök hücrelerin bu alana göç etmelerinde ve endotelyal fenotipe dönüşümlerinde hasara yanıt sırasında vücudun oluşturduğu inflamasyon yanıtı önemlidir (16,38-40). Bu dönüşümde koagülasyon faktörleri ve trombositlerin de

yardımcı rol aldıkları belirtilmektedir. Fizyolojik koşullar altında disfonksiyone ya da hasarlı endotel bu yol ile yenilenebilmektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler risk faktörlerinin bu hücrelerin sayısı ve fonksiyonlarını bozdukları da gösterilmiştir (41-50) ve bu durum vasküler sistemde patolojik bir mikroçevre oluşturmaktadır. EPC'ler HT, DM, hiperlipidemi, sigara içimi (12,14,15,41,42,44,45,47,50), artmış homosisteyin (60) ve ADMA düzeyleri ile azalmaktadır (61). Kararlı anjina pektoris (62), inme (63), stent restenozu (64), erektil disfonksiyon (65), sınıf 3–4 kalp yetmezliğinde (66) azalmışken kararsız anjina pektoris (67), miyokard infarktüsü (68), sınıf 1–2 kalp yetmezliğinde artmış olduğu belirlenmiştir (66). Diğer taraftan statinler, ACE inhibitörleri, eritropoetin, östrojen ve roziglitazon gibi ilaçların bu hücrelerin sayısını arttırabildiği gösterildi (51-58). Son olarak egzersizin de devamlı olarak bu hücrelerin kana geçişlerini uyardığı saptandı (59,69,70).

Bu bulguların ışığında EPC'lerin aterosklerozda tedavi amaçlı olarak gerek endojen uyarılar gerekse invitro çoğaltılmaları ile yapılan eksternal yol ile uygulanabilirlikleri araştırılmaya başlandı.

EPC'ler deneysel hayvan çalışmalarında sağladıkları olumlu sonuçlar sonrasınsa klinik çalışmalarda da denendiler. Bu çalışmalar koroner bypass operasyonu sırasında, kararlı ve kararsız koroner olaylarda, periferik arter hastalığında, iskemik ve noniskemik dilate KMP hastalarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda ortaya konan olumlu gelişmelerin mekanizması halen tartışma konusudur. Kök hücrelerin sitokin salınımı ile parakriner etki ile dokuda etki gösterdiğini söyleyen otörlerin yanısıra doğrudan dokuya ve onun vasküler

desteği için yeni damar (de novo, vaskülogenezis) ya da var olan damarlardan yan dallar oluşturmak suretiyle (anjiyogenezis) kollateral gelişime katkıda bulunduğunu söyleyen otörler de vardır. Fakat bu hücrelerin alt guruplarındaki farklılıklar seçici olmayan bu hücre nakil çalışmalarının sonuçlarını etkileyebilmektedir. Stabil anjina pektoris hastalarında restenozun azaltılmasında bu hücrelerin kendilerinden beklenen potansiyeli kullanmaları için yeni stent geliştirme çabaları başlamıştır. İlaç kaplı (sitostatik içeren) stentlerin restenozu azaltma pahasına reendotelizasyonu azaltmaları ve doğal bir sonucu olarak geç stent trombozları yeni arayışları da hızlandırmıştır. Stent içerisine CD34 antikor kaplanması ile oluşturulan bir stent tipi ile EPC hücrelerini stent içine çekmeyi ve buraya yerleşip hızla reendotelizasyonu sağlamaları amaçlanmıştır. Bu tarz yaklaşımlar, zamanla bizi vücutta erimeyen ve kemoterapötikler ile birleştirilmiş stentlerden fizyolojiye daha yakın vücutta eriyebilir ve fizyolojik ortamlardaki gibi endotelize olan en uygun stentlerin de keşfine yaklaştırabilir.

2. İnflamasyon hücreleri ve ateroskleroz:

Sistemik ve vasküler inflamasyonun her ikisi de aterogenezde anahtar bir role sahip gözükmektedir (36,71). Değişik çalışmalar inflamasyon hücrelerinin, özellikle de monositlerin, aterosklerotik plak varlığını, plak gelişimini ve gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmede interlökin–6, yüksek duyarlı CRP, fibrinojen gibi belirteçlerden daha üstün olduklarını ortaya koymuştur (22-28). Kandaki inflamatuvar ve immün hücreler aterom plağının önemli bir parçasını oluşturur. Aterosklerozun öncül yapısı olan damardaki yağlı

çizgilenmelerdeki hücrelerin çoğu makrofaj ve lenfosittir. Bu hücreler inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve üretiminin işaretlerini taşırlar.

Aterosklerozun patogenezi çok faktörlü olmakla birlikte, aterosklerotik plak oluşumunda monosit ve lenfosit gibi inflamasyon hücrelerinin rolü artık iyi bilinmektedir (22,36,71).

3. Endotelyal progenitör hücreler ve monositlerin kollateral gelişim ile ilişkisi:

Kardiyovasküler sistemde endotelin oynadığı kritik rol son zamanlarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Koroner kollateral gelişim endotel fonksiyonları ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı (72-74) ile yakından ilişkilidir. Yine NO biyoyararlanımını etkileme potansiyelindeki ADMA düzeylerinin de bu süreci etkileyebileceği daha önce yaptığımız bir klinik araştırmada gösterildi (75). Diğer yandan sirkülatuvar EPC'ler endotel fonksiyonların sürdürülmesinde rol alırken, yapılan hayvan deneylerinde ve insan çalışmalarında kollateral gelişim için de önemli rollerini destekleyen çalışmalar mevcuttur (8,76). Koroner kollateral gelişimindeki mekanizmalar; endotel aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin artırılması, sitokin salınımı (örneğin, monosit kemoatraktan protein -1; VEGF; GMCSF), monositlerin kemoatraktan gradiyent ile bölgeye migrasyonu ve makrofajlara dönüşümü, endotelyal hücre ve düz kas hücresi çoğalması ile yeni damar oluşumunun sağlanması olarak özetlenebilir. EPC'ler hayvan iskemi modellerinde yeni damar oluşumları içerisinde saptanmışlardır. Monositler ve

EPC'ler anjiyogenezde ortak çalışan fakat farklı rolleri olduğu düşünülen hücrelerdir ve endotel bu hücrelerin modülasyonunda kritik olarak rol alabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüş, kök hücre sayımları ise Erişkin Hematoloji Sitometri Laboratuvarında yapılmıştır. Mayıs 2008 ve Aralık 2008 ayları arasında kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran, koroner arter hastalığı şüphesi ile tetkik edilen ve koroner anjiyografisi yapılan toplam 119 (84 erkek, 35 kadın; ort. yaş: 59,2 ± 9,3 yıl) hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 20.10.2008 tarih ve 365 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapıldı. Bütün hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dl ve üstü olan veya oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan hastalar diyabetik; sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üstü olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Aile öyküsü, birinci derece yakınlarından 55 yaşından önce erkekte ya da 65 yaşından önce kadında koroner arter hastalığı olması olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1) Koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi olmak

2) Çalışmanın yapılması için hastanın yazılı, bilgilendirilmiş onam vermiş olması

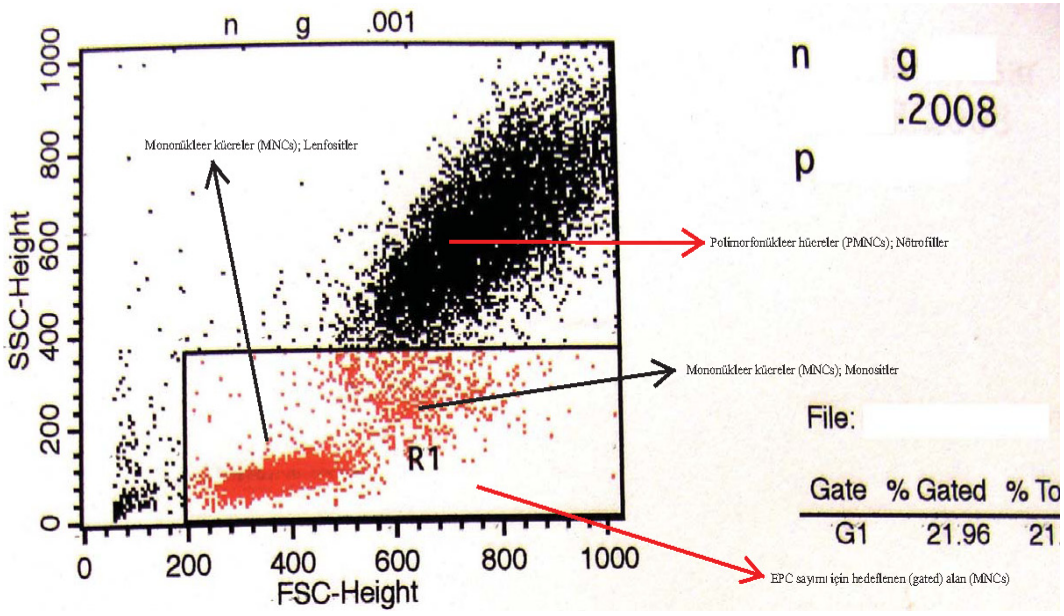
Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1) Akut kardiyak olay:
   - Kabulden bir ay öncesine kadar kararsız anjina, akut ST yükselmeli ya da ST yükselmesiz Mİ veya akut dekompanze kalp yetmezliği geçirmiş olmak
2) İnme
3) Aktif infeksiyon ya da inflamasyon (vaskülitler ve otoimmün hastalıklar dahil)
4) Hematolojik hastalıklar
5) Bilinen malignite varlığı
6) Renal yetmezlik (diyaliz programında olanlar)
7) Bilinen iskemik olmayan kardiyomiyopati (İDKMP)
   - Bu tanıya sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemekle birlikte, çalışma süresince bu tanıyı almış olan hastaların verileri elde edildiği için, diğer hastaların verilerine dahil edilmeden ek olarak sunuldu
8) Orta-ciddi kalp kapak hastalığı olması

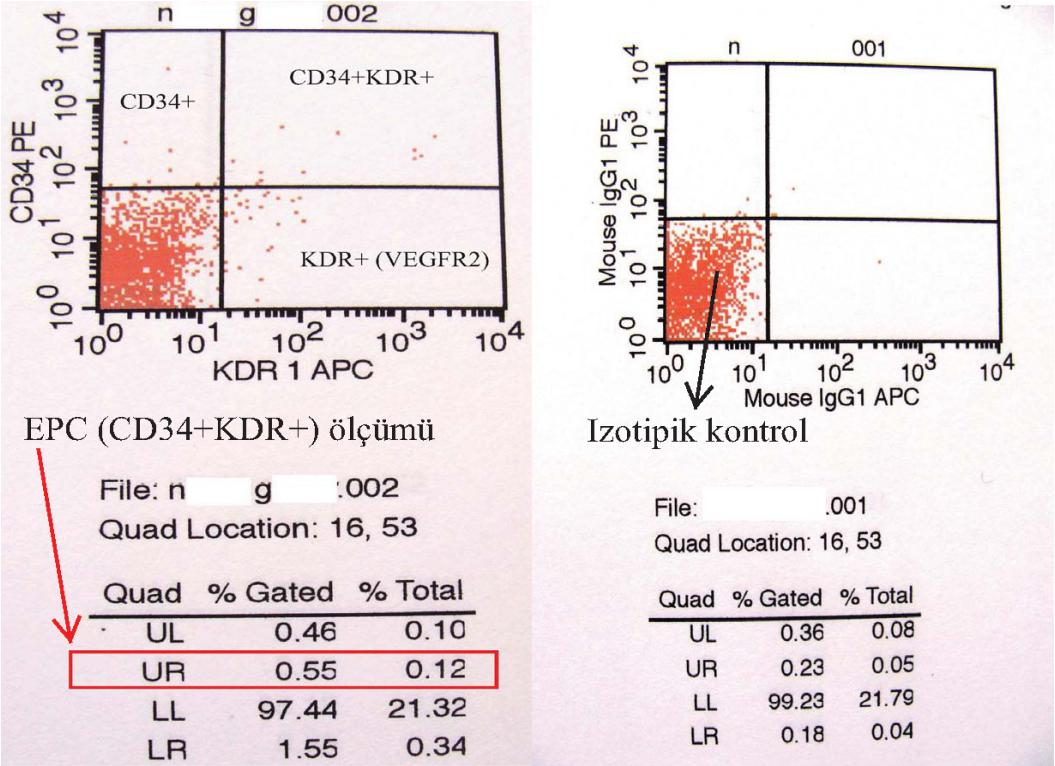
1. Akım sitometrisi (Flow cytometry, FACS) ile entotelyal progenitör hücre sayımı:

Çalışma hastalarından poliklinikte rutin olarak çalışılan tam kan ve biyokimya dışında, koroner anjiyografi sabahı tam kandan EPC sayımı için bir adet EDTA'lı tüpe kan alımı yapıldı. Kırmızı küreler yıkıldıktan sonra, beyaz küreler pelletleştirildi ve daha sonra fosfat tampon çözeltisi içerisinde sitometrede

çalışılmak üzere yeniden süspanse edildi. FACS Calibur analyzer (Becton Dickinson) sayımlar için kullanıldı. Akım sitometrisi ile sirkülatuvar EPC miktarını belirlemek için ($CD34^{+}KDR^{+}$ hücre olarak tanımlanan) 100 mikrolitre periferik kandan dansite gradiyent santrifüjleme ile ayrılan mononükleer hücreler 10 µl CD34 (PE-conjugated, AbD Serotec) ve 10 µl KDR (APC-conjugated, R&D Systems) ile oda sıcaklığında 30 dakika süresince boyandı. Özgül olmayan boyanmaların sayımını engellemek için karşılık gelen izotipik negatif kontroller (immunoglobulin G1 [IgG1]-PE, AbD Serotec ve APC, R&D Systems) kullanıldı. EPC hücre sayımı için mononükleer hücre (MNC) popülasyonunu yansıtan alan hedef (gate) alındı. Elde edilen veriler Macintosh CELL-Quest yazılımı (Cell Quest Pro software, Becton Dickinson) ile değerlendirildi. EPC hücrelerin sayımında CD34-PE ve KDR-APC pozitif olan hücreler nokta saçılım grafiği (dot plot) ile gösterildi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1: Periferik kandan EPC sayımı için mononükleer hücre (MNC) seçimi



Şekil 2: Periferik kandan EPC sayımı

Akım sitometrisi ile kök hücrelerin periferik kandaki tüm hücreler arasındaki yüzdeleri belirlendi. Hücrelerin mutlak değerleri ise beyaz küre sayısı ile çarpılarak hesaplandı. Bu hesaplama için iki formül kullanıldı, herikisi ile de benzer sonuçlara ulaşıldı. (***1. formül***: *Hücre sayısı = EPC %total x Beyaz küre / 100,* ***2. formül***: *Hücre sayısı = EPC %gated x %Gate x Beyaz küre / 10.000*).

2. Koroner anjiyografi ve kollateral gelişimin değerlendirilmesi:

2.1. Ateroskleroz varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığının değerlendirilmesi:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi standart Judkins yöntemi kullanılarak femoral yaklaşımla uygulandı.

Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikülografi sol ve sağ ön oblik planda yapıldı. Ateroskleroz varlığı ve lezyon ciddiyeti görsel olarak değerlendirildi, yaygınlığı ise Gensini skorlamasına göre belirlendi (77). Bu skorlama ile anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan sabit katsayı ile bu değer çarpıldı ve her damardan elde edilen sonuçlar toplandı (Tablo 1).

Lümen darlığı	Skor	Çarpım Faktörü
≤%25	1	
%26-50	2	
%51-75	4	
%76-90	8	
%91-99	16	
%100	32	
Sol koroner arter Sol ana koroner arter		 5
Sol anteriyor inen arter		
Proksimal segment Orta segment Apikal segment 1. Diyagonal 2. Diyagonal		2,5 1,5 1 1 0,5
Sirkumfleks arter Proksimal segment Orta segment Distal segment Obtus marginal dal Posterolateral dal		 2,5 (3,5)* 1 (2) * 1 (2) * 1 0,5
Sağ koroner arter Proksimal segment Orta segment Distal segment Posteriyor inen arter		 1 1 1 1
* Sirkumfleks arter dominant ise çarpım faktörü olarak parentez içi değer kullanıldı.		

Tablo 1: Gensini skorlama indeksi

2.2. Koroner kollateral gelişimin değerlendirilmesi:

Koroner anjiyografi görüntüleri, hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri konusunda bilgi sahibi olmayan iki tecrübeli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner kollateral gelişim için değerlendirme bir ana epikardiyal koroner arterinde %90 ve üzeri darlığı olan hastalarda yapıldı. Bu ölçüt ile kollateral gelişim için yeterli iskeminin varlığı ve hastalar arasında benzer olması sağlandı. Koroner kollateral dolaşım Rentrop yöntemi kullanılarak (78) değerlendirildi ve ≥%90 darlığı olan arterdeki kontrast madde tutulumuna göre sınıflandırıldı. Evre 0: Kontrast madde ile dolan kollateral olmaması; Evre 1: Arterin yan dallarının epikardiyal segment doluşu olmadan görüntülenmesi; Evre 2: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla kısmen doluşu; Evre 3: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla tam doluşu. Hastalar kollateral arter gelişim derecelerine göre, Rentrop evre 0-1 ve evre 2-3 olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3. Rutin Laboratuvar İnceleme:

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

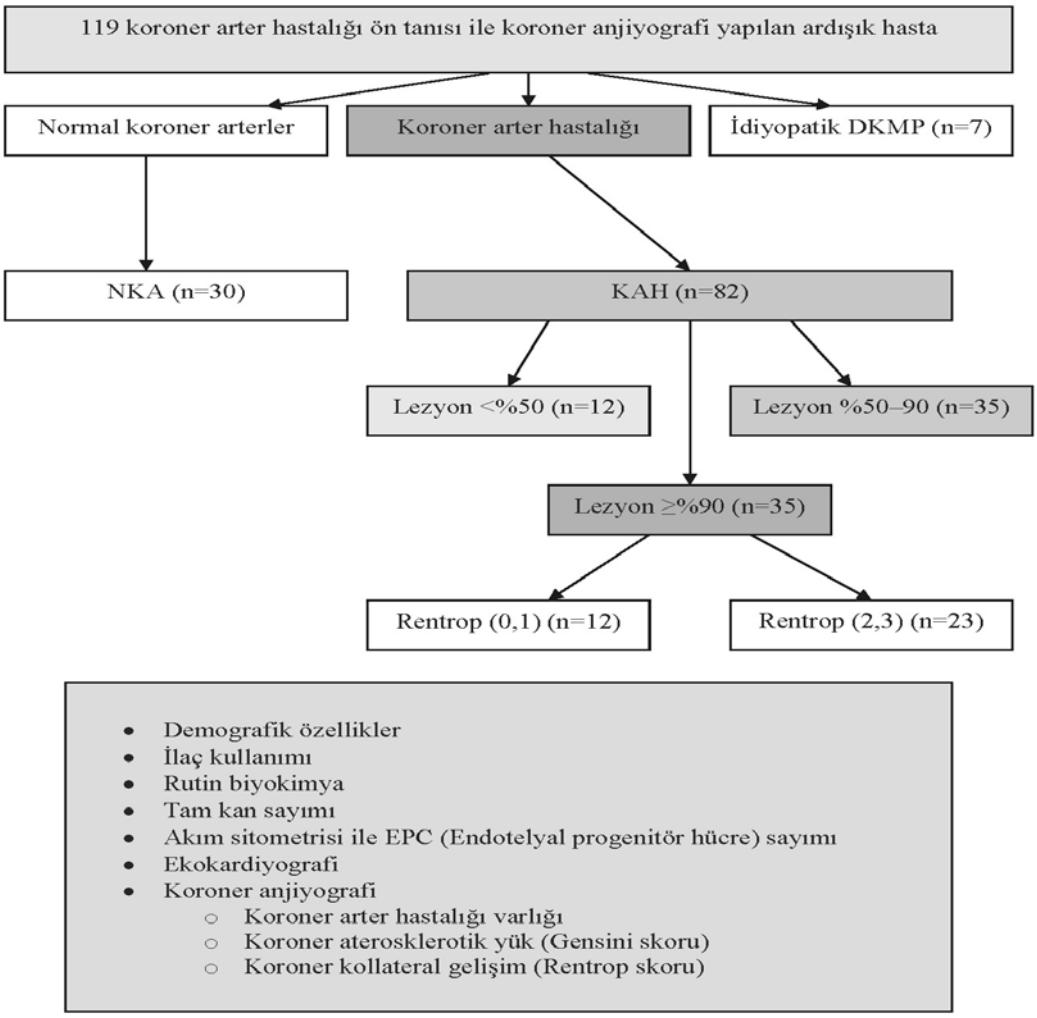
4. İstatistiksel Yöntem:

Çalışma sonunda elde edilen koroner anjiyografik veri ile koroner arter hastalığı hem kategorik değişken olarak hem de kantite edilerek devamlı değişken

olarak kullanıldı. Devamlı değişkenler ortalama ± standart sapma; kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Data normal dağılıma uyumluluk açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizler için devamlı ve normal dağılan parametreler Student's t-test ile normal dağılmayanlar Maun-Whitney U testiyle ve kategorik değişkenler ise χ^2 testi ile analiz edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile çalışma değişkenlerinin bağımsız öngörücülükleri hakkında bilgi edinildi. Tüm testlerin anlamlılığı iki-uçlu ve anlam $p<0.05$ olarak tanımlandı. Analizler için SPSS v15.0 istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 30 ile 82 arasında değişen (ortalama yaş: 59,2 ± 9,3 yıl) toplam 119 hasta alındı. Hastaların %25'inde (n=30, 55 ± 9 yıl) normal koroner arterler (NKA), %69'unda koroner arter hastalığı (n=82, 61 ± 8 yıl) ve %8'inde iskemik olmayan kardiyomiyopati (n=7, 63 ± 12 yıl) saptandı. Hastaların %79'u erkek (n=84), %21'i (n=35) kadındı. Çalışma akış şeması ve değerlendirilen parametreler Şekil 3'de özetlendi.



Şekil 3: Çalışma akış şeması

Çalışmada koroner arter hastalığı saptanan hastaların %15'inde <%50 lezyon (n=12), %42,5'inde %50–90 arası lezyon (n=35) ve %42,5'inde ≥%90 lezyon saptandı (n=35). NKA ve KAH saptanan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de verildi.

Tablo 2: Çalışma hastalarının guruplara göre özellikleri

N (112)	**NKA (30)**	**KAH (82)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	55 ± 9	61 ± 8	**0.010**
Cinsiyet (erk.) (%)	60	77	0.078
Sistolik KB	126 ± 17	131 ± 21	0.331
Diyastolik KB	80 ± 10	79 ± 10	0.531
Hipertansiyon (%)	35	61	**0.030**
Diabetes mellitus (%)	17	39	0.055
Aile öyküsü (%)	26	32	0.622
Sigara (%)			0.674
içmiyor	57	48	
bırakmış	30	32	
içiyor	13	20	
EF (%)	65±5	56±13	**<0.001**
Biyokimya			
Açlık kan şekeri (mg/dl)	98 ± 13	120 ± 45	**0.043**
Serum kreatinin (mg/dl)	0.9 ± 0.2	1.2 ± 1.1	0.373
Ürik Asit (mg/dl)	5.1 ± 1.3	5.4 ± 1.4	0.627
Total kolesterol (mg/dl)	186 ± 34	187 ± 50	0.966
LDL (mg/dl)	118 ± 31	116 ± 40	0.482
HDL (mg/dl)	43 ± 9	42 ± 11	0.245

Tablo 2'*nin devamı*	**NKA (30)**	**KAH (82)**	**p değeri**
Trigliserid (mg/dl)	142 ± 74	157 ± 79	0.303
GGT (U/L)	34 ± 27	37 ± 41	0.646
AST (U/L)	21 ± 7	20 ± 5	0.789
ALT (U/L)	24 ± 14	22 ± 11	0.333
TSH (mIU/L)	1.32 ± 0.65	1.44 ± 0.95	0.911
Total Bilirübin	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.925
Direkt Bilirübin	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.936
İlaç kullanımı			
ASA (%)	33	79	**0.016**
Beta-bloker (%)	44	70	0.123
ACEi/ARB (%)	22	56	0.061
Statin (%)	22	54	0.079
Oral anti-diyabetik (%)	11	20	0.513
Tam kan sayımı			
Hemoglobin (mg/dl)	14.6 ± 1.2	14.2 ± 1.3	0.136
RDW (%)	14.7 ± 1.1	15.2 ± 1.8	0.134
Platelet (10^3/mm^{-3})	231 ± 49	230 ± 78	0.466
MPV (fL)	9.5 ± 1.4	9.6 ± 1.7	0.873
Lökosit (mm^{-3})	7150 ± 1599	8163 ± 1588	**0.001**
Nötrofil (mm^{-3})	4239 ± 1280	4827 ± 1273	**0.021**
Lenfosit (mm^{-3})	2170 ± 683	2178 ± 795	0.392
Monosit (mm^{-3})	512 ± 111	636 ± 192	**0.001**
Eozinofil (mm^{-3})	145 ± 73	230 ± 242	0.118

Tablo 2'*nin devamı*	**NKA (30)**	**KAH (82)**	**p değeri**
Akım sitometrisi			
$CD34^+$ hücre (%) (PE)	0.72 ± 0.34	0.48 ± 0.30	**<0.001**
$CD34^+$ hücre (mm^{-3})	52 ± 26	39 ± 27	**0.005**
$CD34^+KDR^+$ hücre (%)	0.27 ± 0.15	0.17 ± 0.14	**<0.001**
$CD34^+KDR^+$ hücre (mm^{-3})	21 ± 15	13 ± 12	**0.004**
KDR^+ hücre (%) (APC)	1.6 ± 1.0	1.5 ± 1.0	0.574
KDR^+ hücre (mm^{-3})	117 ± 73	124 ± 94	0.989

$CD34^+$ hücre: Hemopoetik progenitör kök hücre, **$CD34^+KDR^+$ hücre:** Endotelyal progenitör kök hücre

Demografik ve biyokimyasal açıdan NKA gurubuna göre KAH olan gurubun hastalarında yaş (55 ± 9 vs 61 ± 8 yıl, p=0.01), hipertansiyon varlığı (%35 vs %61, p=0.03), açlık kan şekeri düzeyi (98 ± 13 vs 120 ± 45 mg/dl, p=0.043) açısından fark mevcuttu. Hematolojik parametrelere bakıldığında ise KAH olan hastaların periferik dolaşımında daha yüksek inflamatuvar hücre olduğu saptandı (Lökosit, 7150 ± 1599 vs 8163 ± 1588 mm^{-3}, p=0.001; Nötrofil, 4239 ± 1280 vs 4827 ± 1273 mm^{-3}, p=0.021; Monosit, 512 ± 111 vs 636 ± 192 mm^{-3}, p=0.001). Diğer taraftan KAH olan hastaların daha düşük periferik kan $CD34^+$ kök hücresine (%0.72±0.34 vs %0.48±0.30, p<0.001; 52±26 vs 39±27 mm^{-3}, p=0.005) ve daha düşük EPC ($CD34^+KDR^+$) hücresine (%0.27±0.15 vs %0.17±0.14, p<0.001; 21±15 vs 13±12 mm^{-3}, p=0.004) sahip olduğu saptandı.

Ateroskleroz varlığı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında inflamasyon hücrelerinin ateroskleroz gelişimi ile geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif ilişkili olduğu, EPC'lerin ise anlamlı olarak negatif ilişkide olduğu izlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Koroner arter hastalığının varlığı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	**P değeri**	**Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)**
Yaş (yıl)	**0.017**	1.119 (1.021–1.228)
Cinsiyet (male)	0.446	1.940 (0.353–10.645)
HT	0.501	1.568 (0.423-5.805)
DM	0.226	3.560 (0.456–27.800)
Açlık kan şekeri *	0.270	1.014 (0.990–1.038)
Sigara	0.311	1.665 (0.621–4.458)
LDL	0.712	0.996 (0.975–1.017)
Aile öyküsü	0.211	3.055 (0.532–17.552)
$CD34^{+}KDR^{+}$ hücre (%)	**0.016**	0.001 (0.000-0.271)
$CD34^{+}KDR^{+}$ hücre (mm^{-3})*	**0.017**	0.911 (0.844-0.983)
Lökosit (mm^{-3})	**0.017**	1.001 (1.000-1.001)
Monosit (mm^{-3})*	**0.028**	1.005 (1.001-1.010)

**Bağımsız değişken olarak seçildiğinde*

Çalışmada koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyosu yapılan 7 hastanın iskemik olmayan kardiyomiyopati hastası olduğu saptandı. Bu hastaların verileri diğer hastalar ile ortak analiz edilmemekle birlikte verileri Tablo 4'de normal NKA gurubu ile karşılaştırıldı. NKA gurubuna göre benzer bazal özellikleri olan iskemik olmayan KMP gurubunda $CD34^+$ kök hücre, EPC ve KDR^+ hücrelerinin istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi.

Tablo 4: NKA gurubu ile iskemik olmayan KMP hastalarının karşılaştırılması

N	**NKA (30)**	**İDKMP (7)**	**P değeri**
Akım sitometrisi			
$CD34^+$ hücre (%) (PE)	0.72 ± 0.34	0.45 ± 0.26	0.084
$CD34^+$ hücre (mm^{-3})	52 ± 26	27 ± 14	**0.032**
$CD34^+KDR^+$ hücre (%)	0.27 ± 0.15	0.15 ± 0.13	0.072
$CD34^+KDR^+$ hücre (mm^{-3})	21 ± 15	9 ± 7	**0.040**
KDR^+ hücre (%) (APC)	1.6 ± 1.0	0.8 ± 0.7	**0.034**
KDR^+ hücre (mm^{-3})	117 ± 73	44 ± 37	**0.012**

$CD34^+$ hücre: Hemopoetik progenitör kök hücre, **$CD34^+KDR^+$ hücre:** Endotelyal progenitör kök hücre

Çalışmada KAH'lığı olan hastalardan en az bir ana epikardiyal koroner arterinde ≥%90 darlığı olan 35 hastanın koroner anjiyografileri kollateral gelişim açısından tekrar değerlendirildi. Kollateral gelişimi Rentrop 0–1 olan hastalar (n=12) ile Rentrop 2–3 olanlar (n=23) karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmada %90 ve üzeri koroner arter darlığı olan hastaların Rentrop guruplarına göre özellikleri

Kollateral gelişim **N (35)**	**Rentrop 0-1 (12)**	**Rentrop 2-3 (23)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	61 ± 10	60 ± 8	0.931
Cinsiyet (erk.) (%)	75	87	0.373
Sistolik KB	123 ± 18	138 ± 22	0.078
Diyastolik KB	74 ± 10	82 ± 11	0.127
Hipertansiyon (%)	42	74	0.075
Diabetes mellitus (%)	42	55	0.465
Aile öyküsü (%)	50	28	0.216
Sigara (%)			0.125
içmiyor	58	22	
bırakmış	17	39	
içiyor	25	39	
MI öyküsü (%)	40	40	1.000
KABG (%)	25	27	0.886
Gensini skoru	43±33	59±29	0.094
EF (%)	59±11	53±12	0.060
Biyokimya			
Açlık kan şekeri (mg/dl)	135 ± 57	131 ± 44	0.931
Serum kreatinin (mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.4 ± 1.5	0.862

Tablo 5'*in devamı*	**Rentrop 0-1 (12)**	**Rentrop 2-3 (23)**	**P değeri**
Ürik Asit (mg/dl)	5.1 ± 1.5	5.6 ± 1.5	0.231
Total kolesterol (mg/dl)	180 ± 41	186 ± 47	0.971
LDL (mg/dl)	106 ± 34	116 ± 43	0.885
HDL (mg/dl)	46 ± 16	40 ± 5	0.481
Trigliserid (mg/dl)	141 ± 70	165 ± 80	0.397
GGT (U/L)	30 ± 17	55 ± 70	0.457
AST (U/L)	18 ± 4	21 ± 7	0.272
ALT (U/L)	21 ± 12	23 ± 13	0.602
TSH (mIU/L)	1.04 ± 0.71	1.50 ± 0.77	0.272
Total Bilirübin	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.930
Direkt Bilirübin	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.871
İlaç kullanımı			
ASA (%)	78	77	0.962
Beta-bloker (%)	56	62	0.779
ACEi/ARB (%)	44	39	0.779
Statin (%)	44	69	0.245
Oral anti-diyabetik (%)	22	31	0.658
Tam kan sayımı			
Hemoglobin (mg/dl)	14.1 ± 1.0	13.9 ± 1.8	0.957
RDW (%)	15.1 ± 1.4	15.6 ± 1.8	0.728
Platelet ($10^3/mm^{-3}$)	211 ± 29	240 ± 64	0.230
MPV (fL)	10.5 ± 2.6	9.1 ± 1.2	0.135
Lökosit (mm^{-3})	7805 ± 1914	8315 ± 1473	0.664
Nötrofil (mm^{-3})	4560 ± 1563	4949 ± 1178	0.305

Tablo 5'*in devamı*	**Rentrop 0-1 (12)**	**Rentrop 2-3 (23)**	**P değeri**
Lenfosit (mm^{-3})	2398 ± 1003	2409 ± 655	0.754
Monosit (mm^{-3})	548 ± 159	664 ± 219	0.164
Eozinofil (mm^{-3})	233 ± 195	223 ± 136	0.885
Akım sitometrisi			
$CD34^+$ hücre (%) (PE)	0.35 ± 0.13	0.61 ± 44	**0.014**
$CD34^+$ hücre (mm^{-3})	26 ± 8	51 ± 42	**0.012**
$CD34^+KDR^+$ hücre (%)	0.10 ± 0.05	0.22 ± 0.17	**0.009**
$CD34^+KDR^+$ hücre (mm^{-3})	7 ± 3	18 ± 15	**0.003**
KDR^+ hücre (%) (APC)	1.33 ± 1.0	1.89 ± 1.0	0.126
KDR^+ hücre (mm^{-3})	99 ± 84	159 ± 93	0.071

$CD34^+$ hücre: Hemopoetik progenitör kök hücre, **$CD34^+KDR^+$ hücre:** Endotelyal progenitör kök hücre

Kollateral gelişim düzeyini yansıtan Rentrop guruplarında bazal özellikler açısından anlamlı fark izlenmedi. İnflamasyon hücrelerinde iyi kollateral gurubunda artış olmakla birlikte bu istatistiksel anlama ulaşmadı. Kök hücreler ise iyi kollateral gelişim gurubunda (Rentrop 2-3) zayıf kollateral gelişimi (Rentrop 0-1) gurubundan belirgin olarak daha yüksek izlendi. Bu değerler $CD34^+$ kök hücre için (%0.35±0.13 vs %0.61±44, p=0.014; 26±8 vs 51±42 mm^{-3}, p=0.012) ve EPC için (%0.10±0.05 vs %0.22±0.17, p=0.009; 7±3 vs 18±15 mm^{-3}, p=0.003) olarak saptandı (Tablo 5).

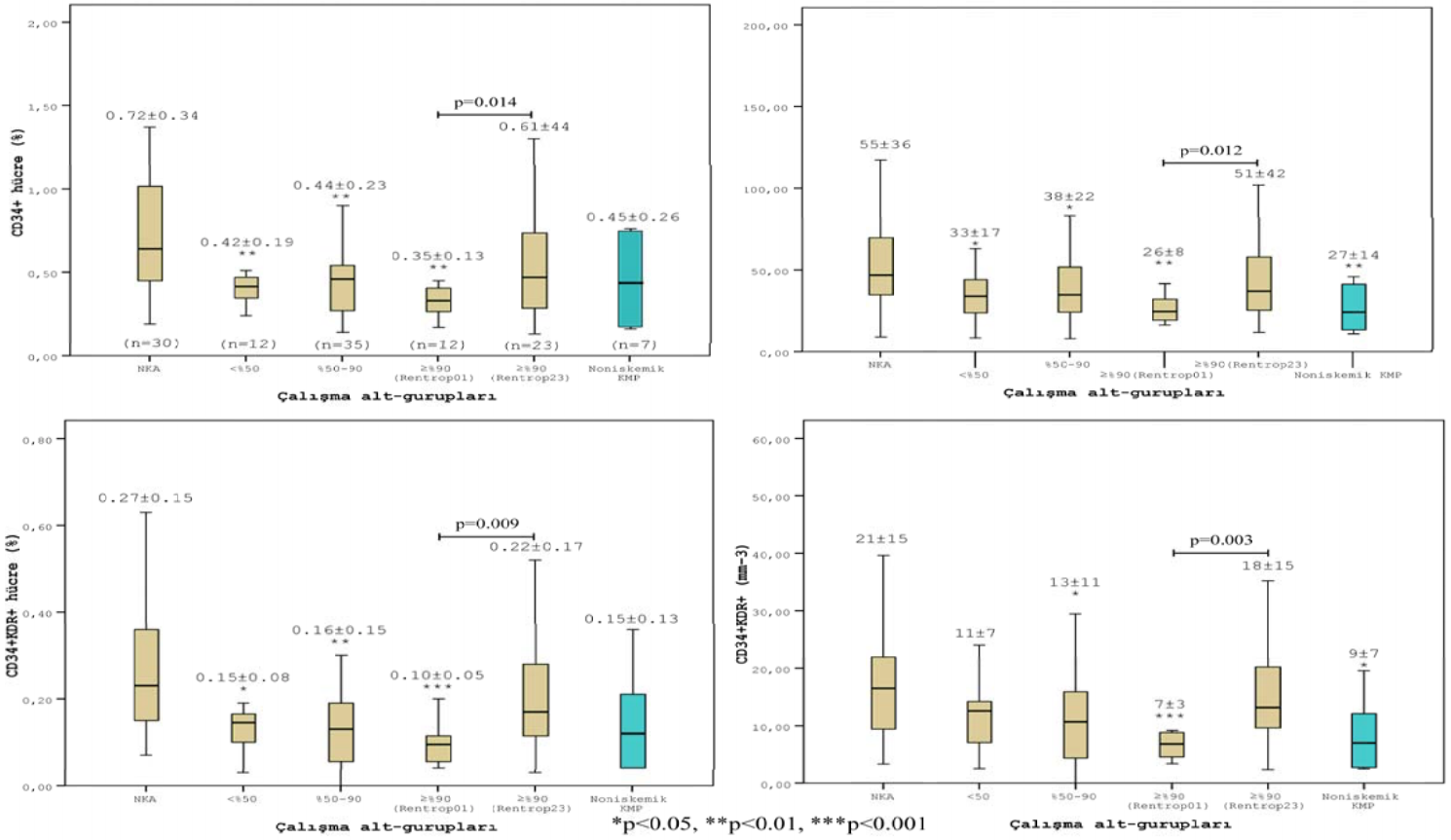
NKA ve KAH guruplarının alt gurupları birbirleri ile karşılaştırıldı. İnflamasyon hücreleri ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı ile anlamlı olarak

artmakta, kök hücreler ise azalmakta idi (Tablo 6). İlginç bir bulgu yaygın ateroskleroz ve risk faktörlerine rağmen iyi kollateral gelişimi gösteren alt gurubun hastaların periferik kanında NKA gurubuna yakın düzeylerde $CD34^{+}$ kök hücre ve EPC saptanması idi (Tablo 6, Şekil 3).

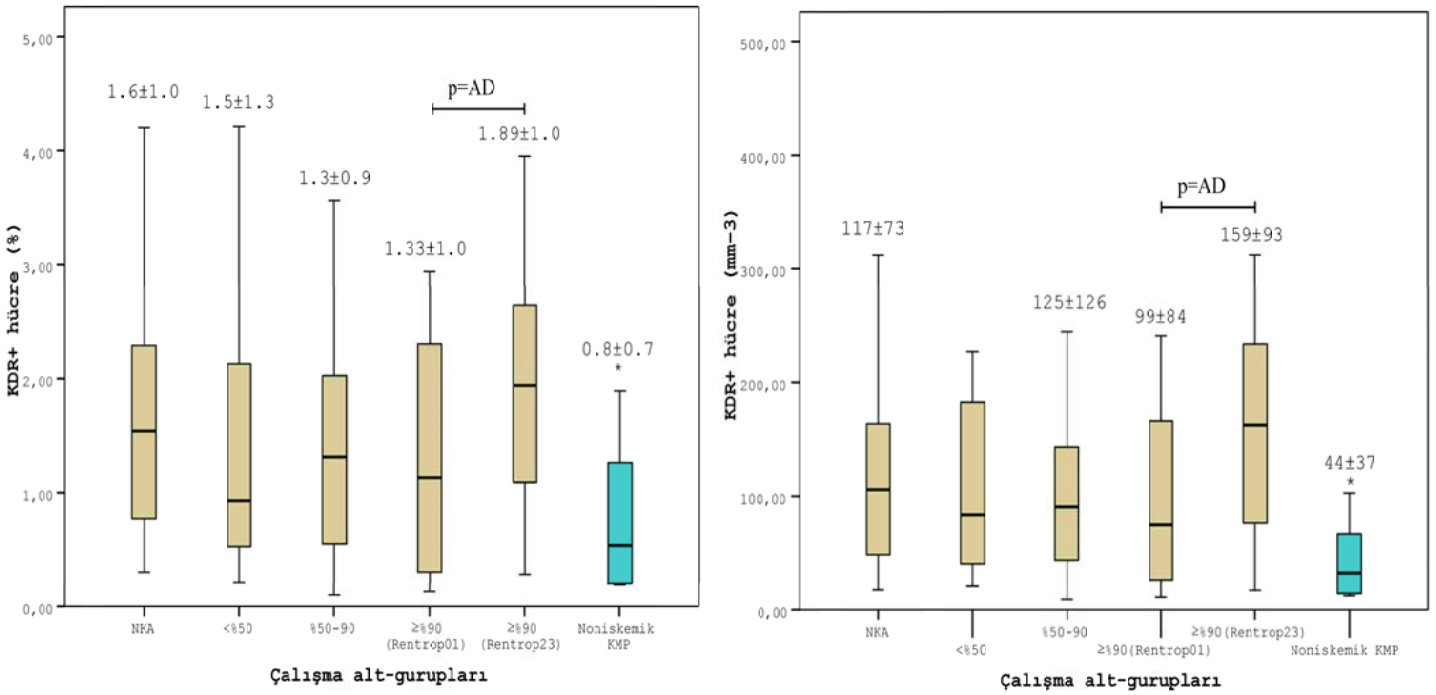
Table 6: Çalışma alt guruplarında lökosit ve alt-tipleri ile $CD34^+$, $CD34^+KDR^+$, KDR^+ hücrelerin karşılaştırılması

Çalışma alt-grupları							
	NKA	KAH			Rentrop		P değeri[R]
		<50%	50-90%	≥90%	0,1	2,3	
n	(n=30)	(n=12)	(n=35)	(n=35)	(n=12)	(n=23)	
Lökosit (mm^{-3})	7121±1617	8276±1702 *	8142±1556 **	8144±1623 **	7805±1914	8315±1473 **	0.664
Nötrofil (mm^{-3})	4214±1348	5039±1479	4754±1189	4824±1305 *	4560±1563	4949±1178 *	0.305
Lenfosit (mm^{-3})	2191±512	2294±802	2385±673	2403±778	2398±1003	2409±655	0.754
Monosit (mm^{-3})	512±111	659±164 **	646±184 **	618±210 **	548±159	664±219 **	0.164
Eozinofil (mm^{-3})	145±73	229±153	230±330	230±154	233±195	223±136	0.885
$CD34^+$ hücre (%)	0.72±0.34	0.42±0.19 **	0.44±0.23 **	0.54±0.38 **	0.35±0.13 **	0.61±44	**0.014**
$CD34^+$ hücre (mm^{-3})	55±36	33±17 *	38±22 *	44±36 *	26±8 **	51±42	**0.012**
$CD34^+KDR^+$ (%)	0.27±0.15	0.15±0.08 *	0.16±0.15 **	0.19±0.16 **	0.10±0.05 ***	0.22±0.17	**0.009**
$CD34^+KDR^+$ (mm^{-3})	21±15	11±7	13±11 *	15±14 *	7±3 ***	18±15	**0.003**
KDR^+ hücre (%)	1.6±1.0	1.5±1.3	1.4±0.9	1.7±1.1	1.33±1.0	1.89±1.0	0.126
KDR^+ hücre (mm^{-3})	116±73	121±126	113±84	138±93	101±83	159±93	0.071

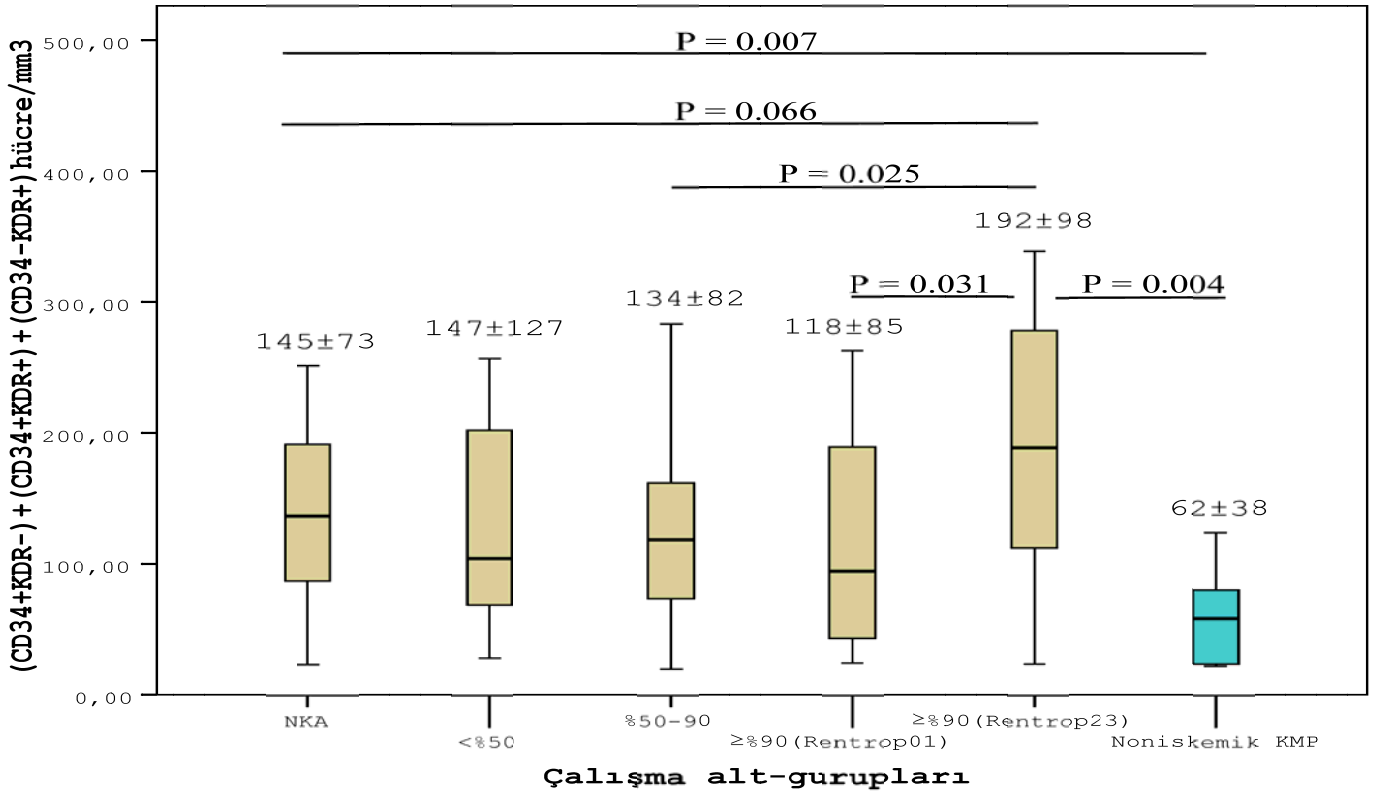
NKA gurubu ile karşılaştırıldığında *** p<0.05 , ** p<0.01 , *** p<0.001; P değeri[R]**: Rentrop grupları arasındaki fark için.



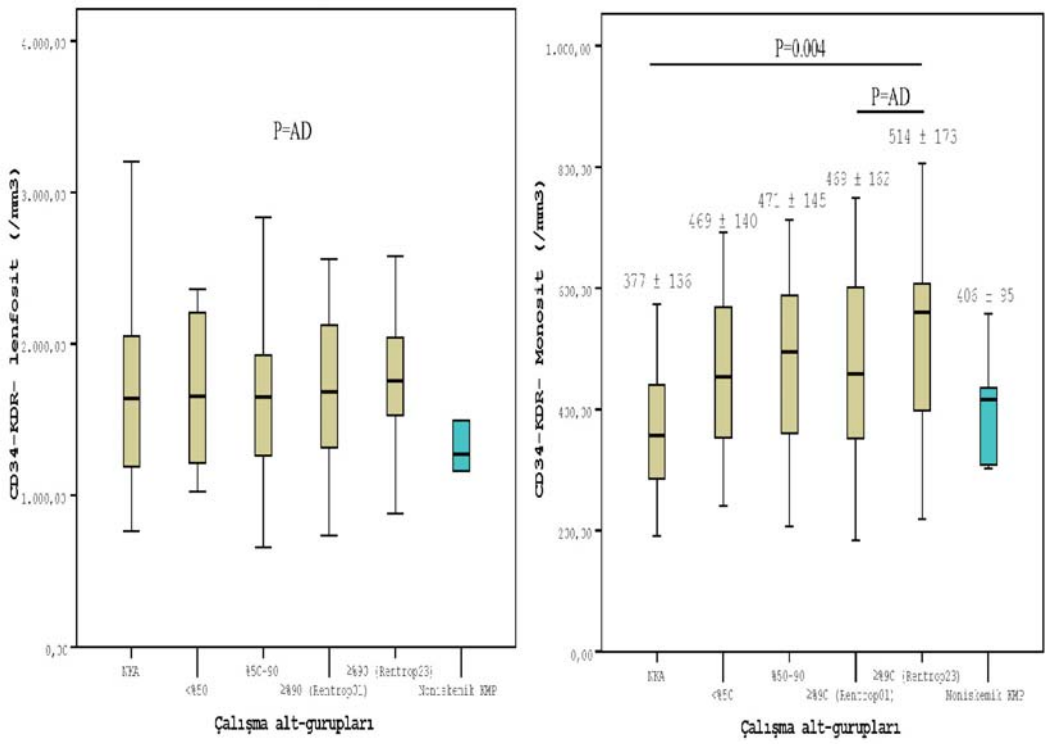
Şekil 3: $CD34^+$ ve $CD34^+KDR^+$ hücrelerin alt guruplar arasında değişimi: Kök hücreler ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı ile azalmakta ve zayıf kollateral alt gurubunda en düşük düzeylerde izlenmektedirler. İyi kollateral gurubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmektedir. Şekillerin en sağında bulunan sutun iskemik olmayan KMP gurubunu yansıtmakta ve anlamlı olarak daha düşük mutlak kök hücre sayılarına sahip oldukları izlenmektedir.



Şekil 4: KDR^{+} hücreler açısından guruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, iskemik olmayan KMP hastalarında bu hücrelerin de periferik kanda anlamlı olarak az oldukları izlenmektedir.



Şekil 5: $CD34^{+}KDR^{-}$, $CD34^{+}KDR^{+}$ ve $CD34^{-}KDR^{+}$ hücrelerinin toplam hücre sayıları alt guruplarda değişim göstermekteydi. Rentrop 2-3 gurubunun diğer alt guruplardan daha fazla hücre sayısına sahip



Şekil 6: CD34$^-$KDR$^-$ Lenfosit ve monositler. Monositler içerisinden CD34 ve KDR fraksiyonlarının çıkarılması sonrası Rentrop 2-3 gurubunda anlamlı olmayan hücre artışı devam ediyor.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yüzyılımızın son yarısında KAH'ın akut ve kronik formlarının tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu ilerlemeler KAH gelişimi için suçlanan risk faktörlerinin ortaya konması ve kontrol altına alınması ile hastalığın akut ve kronik döneminin tedavisi için geliştirilen kanıta dayalı ilaç ve cihazlar ile sağlanmıştır. Bu gelişmeler ile birlikte bugün kararlı anjinalı hastaların tedavisinde ulaşılan olay azalması oranlarında ek ilerleme sağlanamamaktadır. Bu tedavi direncin kırılması vasküler sistem ve aterosklerozda yeni hücreler, sitokinler, reseptörler ve düzenleyicilerin keşfedilmesi ile sağlanabilir.

Endotelin vasküler sistemi döşeyen tek katlı hücre tabakasının ötesinde rollere sahip olduğu, onun sağlık durumunu yansıtan ölçütlerin gelecek vasküler olayları güçlü bir şekilde öngörebildiğinin fark edilmesi ile anlaşılmıştır. Ne var ki diğer birçok matür hücre gibi endotel hücrelerinin de kendini sınırlı onarma yeteneği vardır. Son zamanlarda vasküler sistemde endoteli hasarlayan risk faktörlerini dengelemede endotelin tek başına çalışmadığı anlaşılmıştır. Bu onarım sürecinde daha önemli bir role sahip olduğu düşünülen periferik kanda dolaşan EPC hücrelerinin olduğu saptanmıştır. İlk tanımlanmalarından sonra EPC'lerin vasküler sistemdeki kaynakları, rolleri, düzeylerini ve fonksiyonlarını etkileyen nedenleri daha iyi anlamaya başladık. Bu kavrayış bu hücrelerin tedavi amaçlı kullanılma potansiyeli üzerine çalışmaları başlatmıştır.

Koroner anjiyogenez ve kollateral gelişim miyokarddaki iskemik alanlara koroner kan akımını sağlamak için yapılan kronik adaptasyonlar olup daha iyi

kollateral gelişimine sahip olan hastalar daha az infarktüs, daha az ventriküler anevrizma ve korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına sahiptir. Kollateral gelişim bu mekanizmalar ile koroner arter hastalarında kardiyak olayları azaltıp yaşamı uzatabilmektedir (29-33).

Kollateral gelişime etkisi olan bir takım faktörler bildirilmiştir. Koroner arterdeki lezyonun ciddiyeti ve iskemik semptomların süresi iyi kollateral gelişim ile ilişkilidir. Diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri ise bu gelişimi bozabilmektedir (79-82). Kardiyovasküler sistemde kollateral gelişimin güvenli bir şekilde uyarılabilmesi birçok medikal tedaviye yanıtsız, perkütan ya da cerrahi müdahaleye uygun olmayan hastanın tedavisinde rol alabilir. Bu yöntemin ayrıca vasküler sistemin yenilenmesi ile daha iyi klinik sonuçlara yol açma potansiyeli de vardır.

Biz bu çalışmada hastalarımızı koroner arter hastalığı ön tanısı için koroner anjiyografi yapılacak hastalardan seçtik. Bu sayede seçilmiş bir alt gurup yerine aterosklerotik hastalığın bir spektrumunu yansıtan bir popülasyon oluşturduk. Bu hasta gurubunun alt grupları bize verileri daha rahat karşılaştırma olanağı sağladı. Çalışmamızda bilinen koroner arter hastalığı risk faktörleri ve etiyopatogenezinde rolü olan inflamasyon hücreleri ile eşzamanlı olarak CD34 kök hücreler ve EPC'ler birlikte değerlendirildi. Çalışmamızda normal koroner arterler saptanan hastalar kontrol gurubu olarak kullanıldı.

İnflamasyon hücreleri ateroskleroz varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı ile artmış olarak saptandı. Bununla birlikte kök hücreler ve EPC ateroskleroz varlığı ve

yaygınlığı ile azalmaktaydı. EPC hücreler çalışma hastalarındaki en düşük değerlerine yaygın aterosklerozu olan zayıf kollateral gelişim gurubunda ulaşmaktaydı. Bu bulgu bir ucunda normal koroner arterlerin olduğu aterosklerotik spektrumun diğer ucunda zayıf kollateral gelişimli ve ciddi iskemiye sahip hasta gurubunun olduğu gerçeğini yansıtmaktadır.

Çalışmamızdaki ilginç bir bulgu, Gensini skoru ile belirlenen benzer aterosklerotik yüke (43±33 vs 59±29, p= 0.094) ve benzer risk faktörlerine rağmen iyi kollateral gurubundaki EPC hücrelerinin zayıf kollateral gelişimi gurubundan belirgin yüksek olmasıydı ($CD34^{+}KDR^{+}$ hücre, 7±3 vs 18±15 mm^{-3}, p=0.003). Bunun dışında iyi kollateral gurubunun kök hücre sayıları NKA gurubunun değerlerine benzer düzeylerdeydi (21±15 vs 18±15 mm^{-3}, p=AD).

Aterosklerotik risk faktörleri EPC sayısını ve fonksiyonu azaltmaktadır. Fakat çalışma bulgularımız aterosklerotik süreçte bu hücrelerin azalan sayılarının spesifik olarak iskeminin oluşturduğu lokal uyarıma yanıt olarak kanda tekrar artabileceğini göstermektedir. Bu artış yalnız EPC hücrelerinde olmamakta diğer CD34 ve KDR hücreleri de bu yanıta katılmaktadırlar. Çalışmamızda iyi kollateral gurubunda bu üç seri hücrenin toplam sayısı normal koroner arterler gurubunun kök hücre değerlerinden bile fazla saptandı.

Çalışma bulgularımız kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler sisteme ve EPC hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarına olan periferik etkilerinin kemik iliği için geçerli olmayabileceğini desteklemektedir. Çünkü böyle bir durumda iyi

kollateral alt gurubunda benzer risk faktörleri ve yaygın ateroskleroza rağmen periferik kan EPC sayısı artışı izlenemeyecekti.

Zayıf kollateral gelişim gurubundaki ciddi iskemiye rağmen yeterince kollateral gelişimi sağlayacak EPC artışının izlenmemesi açıklanması gereken bir sorudur. Kollateral gelişim çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreçte iskemik dokunun oluşturduğu spesifik uyarılar, bu uyarılara cevap verecek fonksiyonel hücreler, bu hücrelerin hedef iskemik dokuya yerleşme (homing) kapasitesi ve hedef doku hücreleri ile ortak çalışması vardır. Bu aşamalardan herhangi birinde oluşacak eksiklik diğer aşamaların da oluşmasını ve kollateral gelişimi engelleyebilir.

Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada ADMA düzeylerinin kollateral gelişim ile ters ilişkiye sahip oduğunu ortaya koymuştuk (75). Bu bulgu endotelin fonksiyonları için önemli olan NO ve onun biyoyararlanımını bloke edebilen ADMA'nın rolünü ortaya koyarken, endotelin kollateral gelişim zincirindeki diğer elemanlar için kritik bir düzenleyici olabileceğini desteklemektedir. Zayıf kollateral gurubunda periferik kanda artamamış EPC sayısı, iskemik dokudan salınması gereken sitokiner uyarılardaki eksiklik ile ilişkili olabilir. Diğer bir açıklama ise genetik olarak belirlenen bir faktörün ya iskemik dokudaki sitokin salınımını ya da kemik iliğindeki iskemiye verilen spesifik kök hücre mobilizasyonu yanıtını düzenliyor olması olasılığıdır.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda birçok değişik sitokin çalışılmıştır. Hayvanlarda ve invitro hücre çalışmalarında etkinliği ve etki mekanizmaları ortaya konan birçok faktörün düzeyinin (örn; VEGF, FGF) insanlarda kollateral

gelişimi ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Bu veriler anjiyogenez sürecinde fizyolojik ve patolojik mikroçevrenin farklı olabileceğini, etkinliği bilinen bir takım faktörlerin patolojik durumlarda yeterince etkin olamayacağı ile açıklanabilir.

Kollateral gelişim ile ilgili klinik çalışmalarda monosit fonksiyonları ve monosit transkripsiyon profilinin iyi kollateral gelişim ile ilişkisi saptanmıştır. Preklinik çalışmalarda monositlerin rolü ortaya konmuştur. Yaptığımız önceki çalışmalarda (83,84) diyabeti olmayan hastalarda (671±218 vs 522±195 mm^{-3}, $p<0.001$) ve diyabetiklerde (643±184 vs 479±143 mm^{-3}, $p<0.001$) periferik kanda artmış monosit sayısının iyi kollateral gelişim ile olan ilişkisini saptamıştık. Bu çalışmada ise bu açıdan karışık bir hasta gurubunda bu alt gurupları karşılaştırma olanağı bulduk. 664±219 mm^{-3} e karşılık 548±159 mm^{-3} değerleri ile iyi kollateral gurubu hastalarında daha fazla monosit izlendi. Fakat bu fark hasta sayısı belirgin az olan bu alt gurup karşılaştırmasında istatistiksel anlama ulaşmadı. Akım sitometrisi ile hedeflenmiş monositler içerisinden CD34 fraksiyonunun çıkarılmasınının ardından bu iki guruptaki monosit sayıları 628±210 mm^{-3} e karşılık 537±183 mm^{-3} oldu. Monositlerden hem CD34+ hem de KDR+ hücreler çıkarıldığında ise hücre sayıları 514±173 mm^{-3} e karşılık 469±162 mm^{-3} olarak saptandı (Şekil 6). Bu ayarlamalar ile kök hücre ve diğer olası hücre fraksiyonların monositler içerisinden uzaklaştırılması sağlanmış fakat iyi kollateral gurubundaki monosit yüksekliği devam etmiştir. Bu bulgu monositlerin ateroskleroza neden olan fraksiyonu dışında CD34 kök hücrelerden bağımsız,

farklı bir alt gurubunun da kollateral gelişime katkısının olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca $CD34^{+}KDR^{-}$, $CD34^{+}KDR^{+}$ ve $CD34^{-}KDR^{+}$ hücre fraksiyonlarının toplam mutlak hücre sayıları guruplar arasında karşılaştırıldığında iyi kollateral alt gurubunun tüm diğer guruplardan daha fazla toplam hücre sayısına sahip olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (Şekil 5). Bu bulgu kök hücrelerin kollateral gelişim için aktif bir sistem tarafından uyarıldıklarını ve bu üç hücre fraksiyonunun bu uyarıma yaygın ateroskleroza rağmen yanıt verebilme kapasitesinde olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızdaki ilginç bir başka bulgu ise inflamasyon hücrelerinin NKA gurubundan başlıyarak artan sayılarının zayıf kollateral alt gurubunda belirgin bir şekilde düşük izlenmesidir (Tablo 6). Her ne kadar iyi kollateral gurubunda inflamasyon hücreleri ve monositler diğer guruplardan daha yüksek olsa da yaygın aterosklerozu ve risk faktörleri göz önüne alındığında zayıf kollateral alt gurubunda neredeyse NKA gurubuna benzer inflamasyon hücreleri olması beklenmemektedir. Bu bulgu zayıf kollateral gelişim gurubunda vasküler fonksiyonların daha bozuk olduğu, intravasküler elemanların ve inflamasyon hücrelerinin periferik kandan damar duvarına daha fazla geçmekte olduğu ile açıklanabilir. Bu guruptaki hastalarda kollateral gelişim için lokal iskemiye doku hücrelerinin sitokin üretiminde ve ona spesifik yanıt verecek onarıcı kök hücrelerin bölgeye kemotaksisindeki defekt daha ağır bir düzeyde olabilir. Sıklıkla diyabetik hastalarda izlediğimiz yaygın ve distal damar hastalığına bağlı koroner arterlerin ‘kuru ağaç manzarası’ böyle bir vasküler disregülasyon ve onun

sonucu oluşan damar duvarı inflamasyonunun sonucu olabilir. Bu hipotez zayıf kollateral gurubunda en düşük EPC sayılarının bulunması ile desteklenebilir (7±3 vs 21±15 mm^{-3}, $p<0.001$).

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. Başlıca kısıtlılığı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Daha büyük bir hasta popülasyonu ile yapılacak olan çalışmada anlama ulaşamayan istatistiksel eğilimler de anlama ulaşabilirdi. Diğer bir eksiklik ise değerlendirilen inflamatuvar ve kök hücrelerin sadece sayılarının değerlendirilmesi idi. İnvitro olarak fonksiyonları da değerlendirilebilirdi. Ateroskleroz ve kollateral gelişimde rolü bilinen bazı sitokin ve kemokinlere de ek olarak bakılabilirdi ve tartışmadaki yorumların güçlendirilmesi sağlanabilirdi.

Çalışmamızda kontrol gurubu olarak NKA gurubu seçildi. Bu guruptaki hastalar kardiyak risk faktörleri ile kardiyak Sendrom-X ve koroner anjiyografinin tanımlayamadığı ancak intravasküler ultrasound ile tanımlamlanabilecek koroner arter hastalığına sahip olabilirler. Bu durum kontrol gurubunu aterosklerozu olanlardan ayırmada istatistiksel olarak zorlanma olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte çalışma hasta sayımız ve çalışma verilerimiz istatistiksel olarak inflamasyon hücrelerinin ve kök hücrelerin bu iki guruptaki farklılıklarını ortaya koymayı olanaklı hale getirdi.

Bu çalışmanın amacı, ateroskleroz gelişiminde önemli rolleri olan inflamatuvar hücreler ve monositlerin aterosklerozda vasküler sistemi onarma görevindeki hücreler olan EPC'lerin ateroskleroz ve koroner kollateral gelişim ile olan ilişkilerini eş zamanlı olarak incelemekti. Çalışma bulgularımız EPC'lerin

yaygın aterosklerozu olan hastalarda bile kemik iliğinden iskemi varlığında yeterli miktarlarda mobilize olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu diğer inflamasyon hücreleri kemik iliğinden mobilize etmeden (GMCSF tüm beyaz küreleri mobilize eder) spesifik olarak EPC'lerin mobilizasyonunu uyaracak molekülün bulunması için bir dayanak olabilir. Tedavi amaçlı endojen EPC üretiminin spesifik olarak artırılmasını sağlayacak bu ilaç vasküler rejenerasyonu sağlayarak, ateroskleroz tedavisinde yaşadığımız tedavi direncini kırabilir.

KAYNAKLAR

1) Ross, R., Glomset, J., Harker, L. Response to injury and atherogenesis. Am. J. Pathol 1977; 86, 675–684.

2) Gulati, R., Jevremovic, D., Peterson, T.E., Witt, T.A., Kleppe, L.S., Mueske, C.S, et al. Autologous culture-modified mononuclear cells confer vascular protection after arterial injury. Circulation 2003; 108, 1520–1526.

3) He, T., Smith, L.A., Harrington, S., Nath, K.A., Caplice, N.M., Katusic, Z.S.,. Transplantation of circulating endothelial progenitor cells restores endothelial function of denuded rabbit carotid arteries. Stroke 2004; 35, 2378–2384.

4) Rauscher, F.M., Goldschmidt-Clermont, P.J., Davis, B.H., Wang, T., Gregg, D., Ramaswami, P., et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation 2003; 108, 457–463.

5) Wassmann, S., Werner, N., Czech, T., Nickenig, G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. Circ. Res. 2006; 99, e74–83.

6) Hur, J., Yoon, C.H., Kim, H.S., Choi, J.H., Kang, H.J., Hwang, K.K. et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 288–293.

7) Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? J Mol Med 2004; 82:671–677.

8) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997;275:964–967.

9) Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J Clin Invest. 2001;107:1395–1402.

10) Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. J Clin Invest. 2002;109:337–346.

11) Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003;114:763–776.

12) Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. Circ Res 2001; 89:E1–E7.

13) Fadini GP, Coracina A, Baesso I. Peripheral blood CD34+KDR+ endothelial progenitor cells are determinants of subclinical atherosclerosis in a middle-aged general population.Stroke. 2006; Sep;37(9):2277-82

14) Zhu S, Liu X, Li Y. Aging in the Atherosclerosis Milieu May Accelerate the Consumption of Bone Marrow Endothelial Progenitor Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; Nov 9; [Epub ahead of print]

15) Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. Aging Cell. 2006; Nov 1; [Epub ahead of print]

16) Daub K, Langer H, Seizer P. Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. FASEB J. 2006; Oct 31; [Epub ahead of print]

17) Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K. Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure. Int J Cardiol. 2006; Oct 26; [Epub ahead of print]

18) Guven H, Shepherd RM, Bach RG. The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2006; Oct 17;48(8):1579-87. Epub 2006 Sep 26.

19) Boos CJ, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2006; Oct 17;48(8):1538-47. Epub 2006 Sep 26

20) Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348:593–600

21) Werner N, Kosiol S, Schiegl T. Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med 2005;353:999-1007.

22) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685–1695.

23) Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. Stroke 2004; 35(7): 1619 –1624.

24) Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Njølstad I, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromsø Study. Stroke 2005; Apr; 36(4):715-9.

25) Huang ZS, Wang CH, Yip PK, Yang CY, Lee TK. In hypercholesterolemia, lower peripheral monocyte count is unique among the major predictors of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16 (2): 256–261.

26) Nasir K, Guallar E, Navas-Acien A, Criqui MH, Lima JA. Relationship of monocyte count and peripheral arterial disease: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(9): 1966–1971.

27) Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? J Am Coll Cardiol 2005; 45(10): 1638–1643.

28) Olivares R, Ducimetière P, Claude JR. Monocyte count: A risk factor for coronary heart disease? Am J Epidemiol 1993; 137: 49–53.

29) Billinger M, Kloos P, Eberli FR, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow up study in 403 patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002;40:1545–50.

30) Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: results of phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. The TIMI investigators. Circulation 1991;83:739–46.

31) Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. Am Heart J 1989;117:290–5.

32) Maseri A, Araujo L, Finocchiaro ML. Collateral development and function in man. In: Schaper W, Schaper J, Boston MA, editors. Collateral circulation: heart, brain, kidney, limbs. Kluwer Academic Publisher; 1993. p. 381–402.

33) Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. QJM 2004;97:259–72.

34) Condon, E.T., Wang, J.H., Redmond, H.P. Surgical injury induces the mobilization of endothelial progenitor cells. Surgery 2004; 135, 657–661.

35) Hunting, C.B., Noort, W.A., Zwaginga, J.J., Circulating endothelial (progenitor) cells reflect the state of the endothelium: vascular injury, repair and neovascularization.Vox Sang 2005; 88, 1–9.

36) Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420, 868–874.

37) Shoji, M., Sata, M., Fukuda, D., Tanaka, K., Sato, T., Iso, Y., et al.. Temporal and spatial characterization of cellular constituents during neointimal hyperplasia after vascular injury: potential contribution of bone-marrow-derived progenitors to arterial remodeling. Cardiovasc. Pathol 2004; 13, 306–312.

38) de Boer, H.C., Verseyden, C., Ulfman, L.H., Zwaginga, J.J., Bot, I., Biessen, E.A., et al. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006; 26, 1653–1659.

39) Massberg, S., Konrad, I., Schurzinger, K., Lorenz, M., Schneider, S., Zohlnhoefer, D., et al. Platelets secrete stromal cell-derived factor 1alpha and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. J. Exp. Med. 2006; 203, 1221–1233.

40) Stellos, K., Langer, H., Daub, K., Schoenberger, T., Gauss, A., Geisler, T., et al. Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34+ cells to endothelial progenitor cells. Circulation 2008; 117, 206–215.

41) Chen, J.Z., Zhang, F.R., Tao, Q.M., Wang, X.X., Zhu, J.H., Zhu, J.H., Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia. Clin. Sci. 2004. (Lond.) 107, 273–280.

42) Chen, Y.H., Lin, S.J., Lin, F.Y., Wu, T.C., Tsao, C.R., Huang, P.H, et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. Diabetes 2007; 56, 1559–1568.

43) Imanishi, T., Hano, T., Nishio, I., Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. Hypertens. Res. 2004; 27, 101–108.

44) Kondo, T., Hayashi, M., Takeshita, K., Numaguchi, Y., Kobayashi, K., Iino, S., et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24, 1442–1447.

45) Krankel, N., Adams, V., Linke, A., Gielen, S., Erbs, S., Lenk, K., et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25, 698–703.

46) Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Munzel, T., Eisenhauer, M., Bohm, M., et al., Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. 25, 809–814

47) Loomans, C.J., de Koning, E.J., Staal, F.J., Rookmaaker, M.B., Verseyden, C., de Boer, H.C., et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. Diabetes 2004; 53, 195–199.

48) Scheubel, R.J., Zorn, H., Silber, R.E., Kuss, O., Morawietz, H., Holtz, J., et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42, 2073–2080.

49) Tepper, O.M., Galiano, R.D., Capla, J.M., Kalka, C., Gagne, P.J., Jacobowitz, G.R., et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. Circulation 2002; 106, 2781–2786.

50) Wang, X., Zhu, J., Chen, J., Shang, Y., Effects of nicotine on the number and activity of circulating endothelial progenitor cells. J. Clin. Pharmacol. 2004; 44, 881–889.

51) Dimmeler, S., Aicher, A., Vasa, M., Mildner-Rihm, C., Adler, K., Tiemann, M., et al., HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. J. Clin. Invest. 2001; 108, 391–397.

52) Iwakura, A., Luedemann, C., Shastry, S., Hanley, A., Kearney, M., Aikawa, R., et al, Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. Circulation 2003; 108, 3115–3121.

53) Pellegatta, F., Bragheri, M., Grigore, L., Raselli, S., Maggi, F.M., Brambilla, C., et al. In vitro isolation of circulating endothelial progenitor cells is related to the high density lipoprotein plasma levels. Int. J. Mol. Med. 2006; 17, 203–208.

54) Strehlow, K., Werner, N., Berweiler, J., Link, A., Dirnagl, U., Priller, J., et al. Estrogen increases bone marrowderived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. Circulation 2003; 107, 3059–3065.

55) Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., Aicher, A., Martin, H., Zeiher, A.M., et al., Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2001; 103, 2885–2890.

56) Walter, D.H., Rittig, K., Bahlmann, F.H., Kirchmair, R., Silver, M., Murayama, T., et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. Circulation 2002; 105, 3017–3024.

57) Werner, N., Priller, J., Laufs, U., Endres, M., Bohm, M., Dirnagl, U., et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22, 1567–1572.

58) Bahlmann, F.H., de Groot, K., Mueller, O., Hertel, B., Haller, H., Fliser, D., Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. Hypertension 2005; 45, 526–529.

59) van Craenenbroeck EMF, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VFI, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD341/KDR1 endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. J Appl Physiol 2008;104:1006–1013.

60) Chen JZ, Zhu JH, Wang XX, et al. Effects of homocysteine on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. J Mol Cell Cardiol 2004;36:233–9.

61) Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005;97:e53–9.

62) Heeschen C, Lehman R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. Circulation 2004;109: 1615–22.

63) Ghani U, Shuaib A, Salam A, et al. Endothelial progenitor cells during cerebrovascular disease. Stroke 2005;36:151–3.

64) George J, Herz I, Goldstein E, et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:e57– e60.

65) Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrelle A, Palu G, Ferlin A. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2005;17:288 –90.

66) Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34_ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004;110:1209 –12.

67) George J, Goldstein E, Abashidze S, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. Eur Heart J 2004;25:1003– 8.

68) Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. Blood 2005;105:199 –206.

69) Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, et al.. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. JAmColl Cardiol 2004;43:2314–2318.

70) Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. Atherosclerosis 2005;181:305–310.

71) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135–1143.

72) Amano K, Matsubara H, Iba O, Okigaki M, Fujiyama S, Imada T, et al. Enhancement of ischemia-induced angiogenesis by eNOS overexpression. Hypertension 2003; 41:156–162.

73) Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin Invest 1998; 101:2567–2578.

74) Unthank JL, Nixon JC, Dalsing MC. Nitric oxide maintains dilation of immature and mature collaterals in rat hindlimb. J Vasc Res 1996; 33:471–479.

75) Kocaman SA, Sahinarslan A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Akyel A, Timurkaynak T, Cengel A. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development. Coron Artery Dis. 2008; Nov;19(7):469-74.

76) Urbich C, Dimmeler S. Endothelial Progenitor Cells, Characterization and Role in Vascular Biology. Circ Res. 2004;95:343-353.

77) Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983; 51:606.

78) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 587–592.

79) Kornowsky R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. Coron Artery Dis 2003;14:61–4.

80) Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralisation: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. Coron Artery Dis 2002;13:155–9.

81) Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. J Am Coll Cardiol 2001;38:1872–8.

82) Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999;99:2239–42.

83) Kocaman SA, Arslan U, Tavil Y, Okuyan H, Abaci A, Cengel A. Increased circulating monocyte count is related to good collateral development in coronary artery disease. Atherosclerosis. 2008; Apr;197(2):753-6. Epub 2007 Aug 20.

84) Kocaman SA, Sahinarslan A, Akyel A, Timurkaynak T, Boyaci B, Cengel A. The Association of Circulating Monocyte Count with Coronary Collateral Growth in Patients with Diabetes Mellitus. Acta Diabetologica 2009, Feb 14 (E-pub ahead of print).

ÖZET

ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRELER VE MONOSİTLERİN ATEROSKLEROZ VE KORONER KOLLATERAL GELİŞİM İLE İLİŞKİSİ

Endotelyal progenitör hücreler (EPC) vasküler sistemde onarıcı bir role sahiptir. Bu çalışmanın amacı kandaki inflamatuvar hücreler ve EPC hücrelerin, kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisinin araştırılması ve koroner kollateral gelişim üzerine olan etkilerinin incelenmesidir. Çalışmaya koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografisi yapılan toplam 119 hasta alındı (ortalama yaş: 59,2 ± 9,3 yıl). Hastalarda inflamatuvar hücreler ve EPC ($CD34^+KDR^+$ olarak tanımlanan) hücrelerinin ateroskleroz varlığı, ciddiyeti, yaygınlığı ve kollateral gelişimi üzerine olan etkileri araştırıldı. Hastaların %25'inde (n=30, 55 ± 9 yıl) normal koroner arterler (NKA), %69'unda koroner arter hastalığı (n=82, 61 ± 8 yıl) ve %8'inde iskemik olmayan kardiyomiyopati (n=7, 63 ± 12 yıl) saptandı. Çalışmada koroner arter hastalığı saptanan hastaların %15'ininin koroner arterinde (n=12) <%50 lezyon, %42,5'inin (n=35) %50–90 arası lezyon ve %42,5'inin (n=35) ≥%90 lezyon saptandı. Koroner arter hastalığı olan hastaların periferik dolaşımında daha yüksek inflamatuvar hücre olduğu saptandı (Lökosit, 7150 ± 1599 vs 8163 ± 1588 mm^{-3}, p=0.001; Nötrofil, 4239 ± 1280 vs 4827 ± 1273 mm^{-3}, p=0.021; Monosit, 512 ± 111 vs 636 ± 192 mm^{-3}, p=0.001). Koroner arter hastalığı olan hastaların daha düşük periferik kan EPC hücresine (%0.27±0.15 vs %0.17±0.14, p<0.001 ve 21±15 vs 13±12 mm^{-3}, p=0.004) sahip olduğu saptandı. Kollateral gelişim için değerlendirildiğinde ise iyi kollateral gelişim gurubunda

anlamlı olarak daha yüksek EPC (%0.10±0.05 vs %0.22±0.17, p=0.009; 7±3 vs 18±15 mm^{-3}, p=0.003) saptandı. Çalışma bulgularımız EPC'lerin iskemi varlığında yaygın aterosklerozu olan hastalarda bile kemik iliğinden yeterli miktarlarda mobilize olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu diğer inflamatuvar hücreleri kemik iliğinden mobilize etmeden spesifik olarak EPC'lerin mobilizasyonunu uyaracak molekülün bulunması için bir dayanak olabilir.

Anahtar kelimeler: Endotelyal progenitör hücreler, monosit, aterosklerozis, kollateral gelişim

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS AND MONOCYTES WITH ATHEROSCLEROSIS AND CORONARY COLLATERAL GROWTH

Endothelial progenitor cells (EPC) have a regenerative role in the vascular system. In this study, we aimed to evaluate the effects of EPC and inflammatory cells on the presence and extend of coronary artery disease (CAD), and the coronary collateral growth in patients who are suspected of having CAD. We enrolled 119 eligible patients who underwent coronary angiography consecutively (mean age: 59,2 ± 9,3 years). The association of circulating inflammatory cells and EPC (defined by $CD34^{+}KDR^{+}$) with the presence, severity and extend of CAD and the collateral growth were investigated. Thirty of 119 patients had normal coronary artery (NCA, %25, 55 ± 9 years), 82 had CAD (%69, 61 ± 8 years) and 7 had nonischemic cardiomyopathy (%8, 63 ± 12 years). Among the patients with CAD, the percent degree of luminal stenosis was <50% in 12 patients; 50-90% in 35 patients; and ≥90% in the other 35 patients. Circulating inflammatory cells were higher (leukocytes, 7150 ± 1599 vs 8163 ± 1588 mm^{-3}, p=0.001; neutrophils, 4239 ± 1280 vs 4827 ± 1273 mm^{-3}, p=0.021; monocytes, 512 ± 111 vs 636 ± 192 mm^{-3}, p=0.001) and EPCs were lower in CAD group than NCA group (0.27±0.15% vs 0.17±0.14%, p<0.001 ve 21±15 vs 13±12 mm^{-3}, p=0.004). When we investigated the collateral growth, we found that patients with good collateral growth had significantly higher EPC in comparison to patients with poor collateral growth (0.10±0.05% vs 0.22±0.17%, p=0.009; 7±3 vs 18±15 mm^{-3},

p=0.003). Endothelial progenitor cells can be mobilised from bone marrow to induce the coronary collateral growth in case of myocardial ischemia even in presence of the vascular risk factors and extensive atherosclerosis. This finding may be supportive to investigate the molecules which can specifically mobilise EPC without inflammatory cells.

Keywords: Endothelial progenitor cell, monocyte, atherosclerosis, collateral growth

ÖZGEÇMİŞ

1. GENEL

DÜZENLEME TARİHİ : 04.02.2009	
T.C. KİMLİK NO : 10984697622	
ÜNVANI ADI SOYADI : Araş. Gör. Dr. Sinan Altan KOCAMAN	
YAZIŞMA ADRESİ : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gazi Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Beşevler / Ankara, 06500	
DOĞUM TARİHİ ve YERİ : 15.08.1980, Ankara	
TEL: 0 312 202 5629	**GSM:** 0 532 594 0312
E-POSTA: sinanaltan@gmail.com	**FAKS:** 0 312 212 9012

2. EĞİTİM

ÖĞRENİM DÖNEMİ	OKUL	YER
1986-1991	Cumhuriyet İlkokulu	Artvin
1991-1994	İnebolu Ortaokulu	Kastamonu
1994-1997	İnebolu Lisesi	Kastamonu
1997-2003	Ankara Ünviversitesi Tıp Fakültesi	Ankara

3. AKADEMİK ve MESLEKİ DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	ÜNİVERSİTE	BÖLÜM
2003-	Araş. Gör. Dr.	Gazi Ünv. Tıp Fak.	Kardiyoloji

4. ÜYE OLDUĞU DERNEKLER

Türk Kardiyoloji derneği, Avrupa Kardiyoloji derneği

5. YABANCI DİL: İngilizce

6. YAYIN BİLGİLERİ

Makale: *Uluslararası*

1. **Kocaman SA**, Arslan U, Tavil Y, Okuyan H, Abacı A, Çengel A. Increased Circulating Monocyte Count is Related to Good Collateral Development in Coronary Artery Disease, Atherosclerosis. 2008 Apr; 197(2):753-756. Epub 2007 Aug 20.
2. **Kocaman SA**, Tavil Y, Yalçın MR. Severe coronary artery disease in a 21-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum and anomalous origin of the right coronary artery, Acta Cardiol. 2007 Aug;62(4):417-9
3. **Kocaman SA**, Arslan U, Tavil Y, Okuyan H, Abacı A, Çengel A. Collateral growth may be determined by functions and count of the monocytes, not only function without sufficient and required functional cells. Atherosclerosis. 2008 Jan; 196(1):487-488. Epub 2007 Dec 11.
4. Cemri M, Arslan U, **Kocaman SA**, Cengel A. Relationship between N-terminal pro-B type natriuretic peptide and extensive echocardiographic parameters in mild to moderate aortic stenosis. J Postgrad Med. 2008 Jan-Mar; 54(1):12-6.
5. Timurkaynak T, Balcıoglu S, Arslan U, **Kocaman SA**, Cengel A. Plasma homocysteine level in cardiac syndrome X and its relation with duke treadmill score. Saudi Med J. 2008 Mar; 29(3):364-367.
6. **Kocaman SA**, Taçoy G, Şahinarslan A and Çengel A. Relationship between total and differential leukocyte counts and isolated coronary artery ectasia. Coron Artery Dis. 2008 Aug; 19(5):307-10.

7. Tacoy G, Balcioglu AS, Akinci S, Erdem G, **Kocaman SA**, Timurkaynak T, Çengel A. Traditional Risk Factors Are Predictive On Segmental Localization Of Coronary Artery Disease. Angiology. 2008 Aug-Sep;59(4):402-7. Epub 2008 May 27.
8. Sahinarslan A, **Kocaman SA**, Hızal F and Timurkaynak T. The Impact of Multiple Vessel Disease on Fractional Flow Reserve. Acta Cardiol. 2009: Feb;64(1):79-83
9. Tacoy G, **Kocaman SA**, Balcıoğlu S, Tanindi A, Özdemir M, Cemri M and Çengel A. Coronary Vasospastic Crisis Leading to Cardiogenic Shock and Recurrent Ventricular Fibrillation in A Patient with Long-Standing Asthma. Journal of Cardiology. 2008 Dec, 52(3): 300-304
10. **Kocaman SA**, Sahinarslan A, Arslan U and Timurkaynak T. The Delta Fractional Flow Reserve Can Predict Lesion Severity and Long Term Prognosis. Atherosclerosis. 2009 Mar;203(1):178-84. Epub 2008 Jun 20.
11. **Kocaman SA**, Sahinarslan A, Biberoglu G, Hasanoglu A, Akyel A, Timurkaynak T, Çengel A. Asymmetric Dimethylarginine and Coronary Collateral Vessel Development. Coronary Artery Disease, 2008 Nov; 19(7):469-74.
12. Arslan U, Özdemir M, **Kocaman SA**, Balcıoğlu S, Cemri M, Çengel A. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Mild to Moderate Aortic Stenosis. Europace. 2008 Dec;10(12):1434-1441. Epub 2008 Sep 4.

13. **Kocaman SA**, Sahinarslan A, Cemri M, Timurkaynak T, Boyaci B, Çengel A. Independent Relationship of Serum Uric Acid Levels with Leukocytes and Coronary Atherosclerotic Burden. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2009, in press
14. **Kocaman SA**, Sahinarslan A, Akyel A, Timurkaynak T, Boyaci B, Çengel A. The Association of Circulating Monocyte Count with Coronary Collateral Growth in Patients with Diabetes Mellitus. Acta Diabetologica 2009, Feb 14 (E-pub ahead of print).

Makale: *Ulusal*

1. **Kocaman SA,** Abacı A. Kalp Dışı Cerrahide Hipertansiyona Yaklaşım, Türk Kardiyoloji Seminerleri 2006; Cilt 6, sayı 1: 117–123
2. Türkoğlu S, Turfan M, **Kocaman S**, Poyraz P, Erden M, Yazıcı H, Tulmaç M, Abacı A. Eğitim Hastanelerinde Kullanılan Tansiyon Cihazlarında Kese Boyutunun Hasta Koluna Uygunluğu, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2006;34(2):94–98
3. Sahinarslan A**, Kocaman SA**, Timurkaynak T. Fractional flow reserve. MN Cardiology 2008; 15 (3):211
4. **Kocaman SA,** Çengel A**.** Diabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği: Karşılıklı nedensel ilişki ve artmış mortalite. Aktüel Tıp Kardiyoloji Forumu Dergisi, Şubat 2009, in Pres

Bildiri: *Uluslararası*

1. **S.A. Kocaman**, U. Arslan, Y. Tavil, H. Okuyan, A. Abacı, A. Çengel. Increased Circulating Monocyte Count is Related to Good Collateral Development in Coronary Artery Disease. 7th International Congress on Coronary Artery Disease - ICCAD 2007 (October 7-10, 2007, Venice, Italy)
2. **S.A. Kocaman**, Y. Tavil, M.R. Yalçın. Severe coronary artery disease in a 21-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum and anomalous origin of the right coronary artery. 3rd Congress on Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (28 November - 02 December 2007, Antalya, Turkey)
3. **S.A. Kocaman**, G. Taçoy, A. Sahinarslan, T. Timurkaynak, A. Çengel. Relationship between total and differential leukocyte counts and isolated coronary artery ectasia. XVI World Congress of Cardiology Buenos Aires, Argentina May 18-21, 2008. Circulation Vol 117, No 19
4. G Tacoy, S Balcioglu, S Akinci, **S.A. Kocaman**, G.E Yazici, T Timurkaynak, A Cengel. Traditional Risk Factors Are Predictive On Segmental Localization of Coronary Artery Disease. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Page 146
5. U. Arslan, S. Balcioglu, **S.A. Kocaman**, T. Timurkaynak. Five Year Results Of The Treatment Strategy Based Upon Fractional Flow Reserve Measurements In Patients With Borderline Coronary Artery Lesions. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Pages 156-157

6. G Tacoy, G.E. Yazici, **S.A. Kocaman**, M Ozdemir, A Cengel. Timi Frame Count and Myocardial Blush Grade in Normal Coronary Arteries of Patients. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Page 164
7. T. Timurkaynak, **S.A. Kocaman**, A. Şahinarslan, A. Cengel. DES, Like BMS, Do not Influence Systemic Inflammatory Status Related with Inflammatory Cells after PCI in Stable Angina Pectoris. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Pages 166-167
8. T. Timurkaynak, U. Arslan, S. Balcioglu, **S.A. Kocaman**, S. Turkoglu. Long Term Tirofiban Infusion before PCI in Patients with Angiographically Massive Intracoronary Thrombus. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Page 209
9. **S.A. Kocaman**, A. Sahinarslan, T. Timurkaynak. Different Effect of DM and Other Cardiovascular Risk Factors on Circulating Monocyte Count in Patients with Stable CAD. XVI World Congress of Cardiology Buenos Aires, Argentina May 18-21, 2008. Circulation Vol 117, No 19
10. **S.A. Kocaman**, A. Sahinarslan, A. Akyel, T. Timurkaynak, A Cengel. Decreased Circulating Monocyte Count in Diabetes Mellitus and Its Association with Poor Coronary Collateral Growth. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26–29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Page 269

11. T Timurkaynak, S Balcioglu, U Arslan, **S.A. Kocaman**, A Cengel. Plasma Homocysteine Level In Cardiac Syndrome X And Its Relation With Duke Treadmill Score. 77th EAS Congress Istanbul, Turkey, April 26-29, 2008. Atherosclerosis Supplements, Volume 9, Issue 1, May 2008, Page 177
12. **S.A. Kocaman,** A. Sahinarslan, U. Arslan and T. Timurkaynak. The Change in Fractional Flow Reserve Can Predict Lesion Severity and Long Term Results. XVI World Congress of Cardiology Buenos Aires, Argentina May 18-21, 2008. Circulation Vol 117, No 19
13. A. Sahinarslan, **S.A. Kocaman**, F. Hızal and T. Timurkaynak. The Impact of Diffuse Coronary Artery Disease on Fractional Flow Reserve. XVI World Congress of Cardiology Buenos Aires, Argentina May 18-21, 2008. Circulation Vol 117, No 19
14. **S.A. Kocaman**, G. Taçoy, S. Türkoglu, S. Akinci, M. Erden, S. K. Açikgöz, A. Çengel. Aortic Sclerosis and Mitral Annular Calcification are Related with Increased Risk Factors and Markers in Acute Coronary Syndrome. XVI World Congress of Cardiology Buenos Aires, Argentina May 18-21, 2008. Circulation Vol 117, No 19
15. **S.A. Kocaman**, A. Sahinarslan, G. Biberoglu, A. Hasanoglu, A. Akyel, A. Cengel. Asymmetrical dimethylarginine and coronary collateral vessel development. ESC Congress 2008, Munich, Germany, 30 August - 3 September 2008. Eur Heart J 2008; 29: 1-254

16. **S.A. Kocaman**, S. Akinci, B. Boyaci, A. Cengel. The accelerated effect on endothelial function of atorvastatin with a 160mg loading dose in patients with NSTE-ACS. ESC Congress 2008, Munich, Germany, 30 August - 3 September 2008. Eur Heart J 2008; 29: 255-503
17. M. Erden, **SA. Kocaman**, F. Poyraz, S. Topal, R. Yalcin. Independent relationship of serum uric acid level and impaired autonomic function with night blood pressure in untreated dipper and nondipper hypertensive patients. EuroPRevent 2009
18. **SA. Kocaman**, A. Sahinarslan, M. Cemri, T. Timurkaynak, B. Boyaci, A. Cengel. Independent relationship of serum uric acid levels with leukocytes and coronary atherosclerotic burden. EuroPRevent 2009

Bildiri: *Ulusal*

1. **Kocaman Sinan Altan**, Taçoy Gülten, Türkoğlu Sedat, Akıncı Sinan, Erden Murat, Çengel Atiye. Aort sklerozu ve mitral anuler kalsifikasyon AKS'de artmış risk faktörleri ve belirteçleri ile ilişkilidir;. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; Suppl 2: 35:51-103
2. **Kocaman Sinan Altan**, Taçoy Gülten, Balcıoğlu Akif Serhat, Arslan Uğur, Timurkaynak Timur, Çengel Atiye. Periferik kan monosit sayısının koroner arter hastalığı yaygınlığı ve fraksiyonel akım rezervi (FFR) ile ölçülen lezyon ciddiyeti ile ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; Suppl 2: 35:51-103

3. **Kocaman Sinan Altan**, Tavil Yusuf, Arslan Uğur, Okuyan Hızır, Balcıoğlu Akif Serhat, Okyay Kaan, Çengel Atiye. Kararlı angina pektoris ve akut koroner sendromlarda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; Suppl 2: 35:51-103
4. **Kocaman Sinan Altan**, Tavil Yusuf, Arslan Uğur, Balcıoğlu Akif Serhat, Abacı Adnan, Çengel Atiye. Miyokardiyal iskemi ile lökosit sayısı ilişkisi ve monositlerin koroner revaskülarizasyona özgül yanıtı. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; Suppl 2: 35:51-103
5. Arslan Uğur, Balcıoğlu Serhat, **Kocaman Sinan Altan**, Türkoğlu Sedat, Timurkaynak Timur. Anjiyografik olarak masif trombüs izlenen hastalarda perkütan koroner girişim öncesi uzun süreli tirofiban kullanımının başarısı. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; Suppl 2: 35:3-49
6. **Sinan Altan Kocaman**, Asife Şahinarslan, Timur Timurkaynak, Bülent Boyacı, Atiye Çengel. Geleneksel Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Artmış Serum Ürik Asit Düzeyli Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Üzerine Artmış Toplam Etkileri [S-059] Türk Kardiyol Dern Arş 2008;Suppl 2: 36:1-90
7. **Sinan Altan Kocaman**, Mustafa Cemri, Asife Şahinarslan, Timur Timurkaynak, Bülent Boyacı, Atiye Çengel. Stabil Koroner Arter Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeylerinin Periferik İnflamasyon Hücreleri ile Bağımsız İlişkisi: Aterosklerozis'te Olası, Operatif ve Anahtar Bir Mekanizma [S-061] Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:1-90

8. **Sinan Altan Kocaman**, Asife Şahinarslan, Uğur Arslan, Timur Timurkaynak. Delta fraksiyonel akım rezervi lezyon ciddiyeti ve uzun dönem prognozu öngörebilir [S-032] Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:1-90
9. **Sinan Altan Kocaman**, Sinan Akıncı, Bülent Boyacı, Atiye Çengel. ST-yükselmesiz akut koroner sendromlu (NSTE-AKS) hastalarda Atorvastatinin 160 mg yükleme dozunun endotel fonksiyonları üzerine hızlanmış etkisi. [S-136]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:1-90
10. **Sinan Altan Kocaman**, Asife Şahinarslan, Ahmet Akyel, Timur Timurkaynak, Atiye Çengel. Diyabetes mellituslu hastalarda zayıf koroner kollateral gelişim ile azalmış periferik kan monosit sayısının ilişkisi. [P-191]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226
11. **Sinan Altan Kocaman**, Asife Şahinarslan, Gürsel Biberoğlu, Alev Hasanoğlu, Ahmet Akyel, Timur Timurkaynak, Atiye Çengel. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve koroner kollateral damar gelişimi. [P-197]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226
12. Gülten Taçoy, **Sinan Altan Kocaman**, Akif Serhat Balcıoğlu, Aslı Tanındı, Murat Özdemir, Mustafa Cemri, Atiye Çengel. Uzun süreli bronşiyal asthma öyküsü olan hastada, kardiyojenik şok ve tekrarlayan ventriküler fibrilasyon ataklarına neden olan koroner vazospastik kriz. [P-202]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226

13. Murat Turfan, Fatih Poyraz, Türkiz Gürsel, Yusuf Tavil, **Sinan Altan Kocaman**, Uğur Arslan, Adnan Abacı. Faktör VII aktivite düzeyi ile aterosklerotik koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom ilişkisi.[P-214]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226
14. **Sinan Altan Kocaman**, Gülten Taçoy, Asife Şahinarslan, Atiye Çengel. Periferik kan lökosit ve alt tipleri ile izole koroner arter ektazisi arasındaki ilişki[P-216]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226
15. Asife Şahinarslan, **Sinan Altan Kocaman**, Fatma Hizal, Timur Timurkaynak. Çok damar hastalığının fraksiyone akım rezervi üzerine etkisi. [P-217]. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; Suppl 2: 36:91-226

7) HAKEMLİK

1. **Clinical Cardiology (**CLC–07–0220)
2. **Cytokine (**CYTO–08–237)

8) KİTAP ÇEVİRİSİ

1. **Atlas of Electrophysiology in Heart Failure (***Chapter 1,2 ve 3***)**
2. **Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook (***Chapter 3***)**