

**SERUM İRİSİN DÜZEYLERİ VE  
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ**

**Beysim MERT**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doc D. Aydın AKYÜZ**

**Tez No: 2019/78**

**2019-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SERUM İRİSİN DÜZEYLERİ İLE KORONER**  
**KOLLATERAL GELİŞİMİ**

**Beysim MERT**  
**1168205152**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doc. Dr. Aydın AKYÜZ**

**Tez No:**  
**2019- TEKİRDAĞ**

## KABUL ve ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde Doç. Dr. Aydın AKYÜZ danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma,  
aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

29/11//2019

İmza

Doç. Dr. Murat MENGİ  
Namık Kemal Üniversitesi TIP Fakültesi  
Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi  
Jüri Başkanı

İmzaİmza

Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi  
Kardiyoloji Bölümü Öğretim Üyesi  
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Yekta GÜRLERTOP

Trakya Üniversitesi TIP Fakültesi  
Kardiyoloji Bölümü Öğretim Üyesi  
Jüri üyesi

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Beysim MERT'in "Serum İrisin Düzeyleri ile Koroner Kollateral Gelişiminin İlişkisi" başlıklı tezi 29.11.2019 günü saat 10:30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof.Dr.Nida TURGUT

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabır ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren **Doc.Dr.Aydın AKYÜZ'e**.

Tez çalışmama yaptığı yardımlardan ve bana kattığı bilgilerden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e**

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Doc. Dr.Murat MENGİ'ye**

Desteğini talep ettiğim konularda beni geri çevirmeyen sayın **Doç.Dr. Şeref ALPSOY'a**,

Tez yazım sürecinde her türlü yardımı esirgemeyen **AsistanDr. Hüseyin AYKAÇ'a**

Biyokimya Laboratuvarında çalışmalarımı yürüten Sayın **Özlem KAYMAZ'a**

Çalışmayı anlattığımda tereddüt etmeden rızası olarak çalışmaya dahil olan tüm hastalarım ve yaşadığım zorluklarda her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen eşim **Zehra MERT'e**

Bir de sevgili oğlum, **Yusuf Safa MERT** ve kızım **Betül Yaren MERT'e** sonsuz teşekkür ediyorum.

Beysim MERT

## ÖZET

**MERT, B. Serum İrisin Düzeyleri ile Koroner Kollateral Gelişiminin İlişkisi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2019.** Koroner kollateral arter (**KKA**) gelişiminin en önemli belirleyicileri koroner damarda total tıkanma (**KTO**) veya ciddi darlık, diabetes mellitus, inflamatuvar maddeler ve hücre düzeyleri ile bazı büyüme faktörleri olarak belirlenmiştir. Son çalışmalar irisinin, aterosklerozun patofizyolojik süreçleri üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle irisin ile **KKA** arasında olası bir bağlantı olup olmadığını araştırdık. Çalışmamıza koroner arter hastalığı tanısı almış ve en az bir koroner arterinde %90 ve üstü darlık olan hastalar ardışık olarak dahil edildi. İyi ve kötü kollateral grubunun özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet oranı, vücut kitle indeksi (**VKİ**), diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içme ve aile öyküsü oranları, açlık kan şekeri (**AKŞ**), total kolesterol, trigliserid, yüksek (**YYL**)-kolesterol ve düşük yoğunluklu (**DYL**)-kolesterol, kreatinin ve serum **CRP** düzeyleri benzer idi (Tüm değerler için  $p>0.05$ ). Serum irisin düzeyleri de iyi kollateral ve kötü kollateral grubu arasında fark göstermedi. (17585[882-37741]pg/ml ve (17504 [813-47683] pg/ml,  $p=0.772$ ). İki grup arasında **SVEF** yüzdeleri de benzerdi ( $p>0.05$ ). İyi kollateral grubunda 3 damar ( $p=0.045$ )ve **KTO** ( $p<0.01$ ) oranları daha yüksekti. Serum irisin düzeyleri **AKŞ** ( $r=-0.199$ ;  $p=0.066$ ) ve trigliserid düzeyleri( $r=-0.282$ ;  $p=0.009$ ) ile negatif yönlü korelasyonlu idi. Yaş, **VKİ**, **TK**, trigliserid, **DYL**-kolesterol, **YYL**-Kolesterol, kreatinin, **CRP** ve **SVEF** ile korelasyonu yoktu (Hepsi için  $p>0.05$ ). Serum irisin düzeyleri diyabet olanlarda(=41) (14485[813-29398] pg/ml) olmayanlara göre ( $n=45$ ; 19724[865-47683]pg/ml daha düşüktü( $p=0.002$ ). **KTO** olanlarda ( $n=54$ ; 18756[813-47683] pg/ml) ise olmayanlara göre ( $n=32$ ;15906 [865-37741] pg/ml) daha yüksekti ( $p=0.038$ ).Stepwise lineer regresyon analizinde bizim çalışmamızdaki serum irisin düzeylerini etkileyen ana faktör diyabetin ( $\%R^2 = 35.6$ ,  $p=0.001$ ) ve **KTO** ( $\%R^2 = 20.1$ ,  $p=0.042$ ) varlığı olarak bulundu.

Sonuç olarak, serum irisin düzeyleri **KTO** gelişimi ile ilişkili ve diyabetiklerde düşük düzeyde olan biyokimyasal belirteçlerden biridir. **KKA** gelişim patofizyolojisinde serum irisin düzeylerinin bir rolü yoktur.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Koroner kollateral gelişim, İrisin

## ABSTRACT

**MERT, B. Relationship of Serum Irisin Levels with Coronary Collateral Development, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Cardiovascular Physiology, Post Graduate Thesis, Tekirdağ, 2019.** The most important determinants of coronary collateral circulation (CCC) development are total coronary artery occlusion (CTO) or severe stenosis, diabetes mellitus, inflammation agent and cell level as well as growth factor. On the pathophysiological processes of atherosclerosis the effect of irisin were studied in the last studies. We investigated whether there is a possible connection between irisin and CCC. In our study, coronary artery disease was diagnosed and included consecutively in patients with at least one stenosis of 90% or more. 41 cases with good CCC and 45 cases with poor CCC were included. When the characteristics of good and poor CCC group were compared; age, sex ratio, body mass index (BMI), diabetes, hyperlipidemia, hypertension, smoking and family history rates, fasting glucose, total cholesterol, triglyceride, high and low density lipoprotein cholesterol, creatinine and serum CRP levels were similar (All p values > 0.05). Serum irisin levels did not differ between good CCC and poor CCC groups. (17585 [882-37741] pg / ml and (17504 [813-47683] pg / ml, p = 0.772) The percent ages of SVEF were similar between the two groups (p > 0.05). The rates of 3 vessels (p = 0.045) and CTO (p < 0.01) were higher in the good collateral group. Serum irisin levels were negatively correlated with fasting blood glucose (r = -0.199; p = 0.066) and triglyceride levels (r = -0.282; p = 0.009). Serum irisin has no correlation with age, BMI, TC, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, creatinine, CRP and SVEF (p > 0.05 for all). Serum irisin levels were lower in patients with diabetes (n = 41) (14485 [813-29398] pg / ml) than those without diabetes (n = 45; 19724 [865-47683] pg / ml (p = 0.002). Those with CTO (n = 54; 18756 [813-47683] pg / ml) had higher irisin level than those without CTO (n = 32; 15906 [865-37741] pg / ml) (p = 0.038).

In the stepwise linear regression analysis in our study, the main factor affecting serum irisin levels was found to be the presence of diabetes (R<sup>2</sup> = 35.6, p = 0.001) and CTO (R<sup>2</sup> = 20.1, p = 0.042). As a result, serum irisin levels are one of the biochemical markers that related to the development of CTO and its level are decreased in diabetics. Serum irisin levels have no role in the pathophysiology of collateral development.

**Key Words:** Atherosclerosis, Coronary collateral development, Irisin

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Koroner Arterlerin Embriyolojisi, Histoloji ve Anatomisi .....	3
2.1.1.Koroner Arterlerin Embriyolojisi .....	3
2.1. 2. Koroner Arterlerin Histolojisi .....	3
2.1.3. Koroner Arter ve Ven Anatomisi .....	4
2.1.4. Koroner Arterlerin Fizyolojisi .....	5
2. 2. Koroner Kan Akımı ve Direncin Düzenlenmesi .....	6
2.3. Koroner Arter Hastalığı.....	6
2.3.1. Tanımı ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Prevelansı .....	6
2.3.2.Ateroskleroz Gelişimi .....	7
2.3.3. Kararlı KAH (Stabil Angina Pektoris) .....	8
2.3.4. Kararlı Olmayan KAH (Stabil Olmayan Angina Pektoris) .....	8
2.3.5. Akut Miyokardİnfarktüsü .....	8
2.3.6 Kronik Total Oklüzyon.....	9
2.3.7. Koroner Yavaş Akım.....	9
2.3.8.Kardiyak Sendrom X .....	10
2.3.9.Vazospastik Angina .....	10
2.4 Koroner Kollateral Gelişimi .....	11
2.4.1Koroner Kollateral Gelişim Mekanizması.....	11
2.4.2. Koroner Akımın Anjiyografik Değerlendirilmesi .....	13
2.4.4. Koroner Kollateral Damarların Klinik Önemi.....	15
2.5.İrisin .....	16

2.5.1.Tanımı ve Analizi .....	16
2.5.2.İrisinin Etki Mekanizmaları.....	18
2.5.3. İrisinin Hücresel Düzeyde Etkileri ile İlgili Çalışmalar .....	19
2.5.4.Serum İrisinin Akut Miyokard İnfarktüsünde Düzeyleri .....	20
2.5.5 Serum İrisinin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi .....	20
2.5.6. Serum İrisinin Diğer Hastalıklarda Düzeyleri .....	21
3. MATERYAL VE METODLAR.....	23
3.1.Olguların Seçimi .....	23
3.1.2. Koroner Anjiyografik İnceleme.....	24
3.1.3.Kan Alımı ve Biyokimyasal Analizler .....	24
3.1.4.Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması .....	25
3.2.İrisin Ölçümü.....	25
Tablo 5: İrisin Kitinin Özellikleri.....	25
3.2.1. Reaktifler ve materyaller .....	25
3.2.2.İrisin Reaktiflerinin Hazırlanması .....	26
3.2.3.Analiz.....	27
3.2.4.İrisin Analizinin Özeti .....	27
3.3.Etik Kurul Onayı .....	28
3.4.İstatiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA .....	35
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	36
6.SONUÇ .....	37
KAYNAKLAR .....	38
EKLER.....	50



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AİKA	: Arka inen koroner arter
AMİ	: Akut miyokardinfarktüsü
ADEİ	: Anjio dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB	: Anjiotensin reseptör blökerleri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AMP	: AdenozinMonofosfat
AMP-mTOR:	AMP ile aktive olan protein kinaz- mammaliantarget of Rapamysin
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blökerleri
ATP	: AdenozinTrifosfat
VKİ	: Vücut kitle indeksi
cAMP	: Siklik AdenozinMonofosfat
CRP	: C Reaktif Protein
DYL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
ERK	: Extraselüler sinyal-düzenleyici kinazlar
ELISA	: Enzyme-LinkedImmunsorbentAssay

F	: French
FFR	:Fraksiyonel Akım Rezervi
FNDC5	: Fibronektin tip 3 domain 5 hücre yüzeyi reseptör proteini
KAG	:Koroner Anjiografi
KP	: KreatinFosfat
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
Kg	: Kilogram
KDa	: Kilo Dalton
KKA	: Koroner KollateralArter
KYA	: Koroner Yavaş Akım
Mg-dl	: Miligram Desilitre
$\mu$ L	: Mikrolitre
$\mu$ m	: Mikrometre
mm	:Mililitre
mmhg	:Milimetre Civa
n	: Kişi Sayısı

nM	:Nanometre
NO	: Nitrik oksit
OVP	: Sağ atrium ortalama basıncı
SKA	: Sağ Koroner Arter
SÖİKA	: Sol ön inen koroner Arter
SVEF	:Sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu
TİMİ	: ThrombolysisInMyocardialInfarction
TK	: Total Kolesterol
YYL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1:Normal Koroner Anatomi (Koroner Arter-Koroner Ven)	5
Şekil 2:David Lewin'in 1974 de tarif ettiği kollateral haritası	13
Şekil 3: İrisinin aminoasit diziliminin şematik görüntüsü	15
Şekil 4:İrisinin oluşumu ve etki mekanizmaları	19
Şekil 5:İrisinin Standart Çözeltisinin Hazırlanması	27
Şekil 6:Diyabeti olan ve olmayanlarda serum irisin düzeyleri.	33
Şekil 7:Kronik total oklüzyonu olan ve olmayanlarda serum irisin düzeyleri.	33

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. ThrombolysisInMyocardialInfarction (TIMI) Çalışma Grubu Sınıflaması	14
Tablo 2. Rentrop Sınıflandırması	14
Tablo 3. Basit Görünümüne göre Kollateral Sınıflandırması	15
Tablo 4. İrisinin Üretildiği Organ ve Dokular	17
Tablo 5: İrisin Kitinin Özellikleri	25
Tablo 6. İyi ve kötü kollateral grubunun demografik, antropolojik, biyokimyasal ve özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo 7. Çalışma Popülasyonun Koroner Anjiyografik Özellikleri	30
Tablo 8. İrisin değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonu31	
Tablo 9. Demografik ve anjiyografik özelliklerine göre çalışma popülasyonunda irisin değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 10. İrisin düzeylerinin lineer regresyon analizi ile öngördürücülerinin analizi	34

## GİRİŞ

İyi gelişmiş koroner kollateral arterler (KKA) iskemikmyokardiuma gelen bir çeşit doğal by-pass damarı olarak kabul edilir. İyi gelişmişKKA iskemik alanı ve myokardinfarktüsalanını azaltır ve yaşam beklentisini artırır(Berry ve ark., 2007). Koroner kollateral gelişimi (KKG), koroner anjiografide (KAG) Cohen-Rentrop metoduna göre sübjektif olarak gözle bakılarak değerlendirilir (Rentrop ve ark., 1985). Koroner arter hastalığı (KAH)'nda kişiden kişiye KKG değişiklik gösterir. Bu nedenle bu konuda birçok çalışmalar yapılmıştır ve halen yeni biyobelirteçlerin keşfi ile bu alanda çalışmalar devam etmektedir. Büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, endotelial kemokinler, adhezyon molekülleri ve oksidatifstress yeni damar gelişimini etkiler (Kersten ve ark., 1999, Matsunaga ve ark., 2000, Mitsuma ve ark., 2007, Schultz ve ark., 1999). Kötü kliniköngördürücüleri ise koroner arter darlığının az ciddiyette olması (Billinger ve ark., 2002), diyabetesmellitusun varlığı(Abaci ve ark., 1999), kadın cinsiyet ve postmenopoz dönem(Yetkin ve ark., 2015)olarakbelirlenmiştir. Aynı derecede koroner arter darlığı olan hastalar arasında tam darlık olsa bile KKG derecesi değişkendir. Anjiogenezisinindüklenmesi ve yeniden damar gelişiminin gelecek kardiyovasküler olayların tahminininde de önemi vardır.

İrisin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri olan bir myokin olup yeni bir biyobelirteç olarak son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. İlk defa Bostrom ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir(Bostrom ve ark., 2012).Myokinler sıklıkla iskelet kaslarından salınır; otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler(Pedersen ve ark., 2007). İrisin de egzersiz ile üretilir ve insülin duyarlılaştırıcı bir hormon gibi hücre düzeyinde etkisi olur. Cilt altında yoğun bulunan beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücrelerine dönmesini tetikler. Bilindiği gibi beyaz yağ hücreleri enerji depolar ve diyabet ve obezite hastalarında yoğun bulunurken, kahverengi yağ hücreleri enerjinin kullanımı için yıkılırlar ve insüline daha duyarlıdırlar. Ne kadar çok kahverengi yağ hücresi olursa o kadar çok kilo kaybı mümkündür. İrisin iskelet ve kalp kası, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, sinir kılıfları, cilt ve cilt altı dokusundan salınırlar (Aydin ve ark., 2013). Enerji düzeyinde azalma dolaşımdaki irisin seviyelerinde düşmeye yol açar ve azalmış irisin düzeyleri daha da kalp dokusunda iskemiye tetikler (Aydin ve ark., 2014).

Son yıllarda serum irisin düzeyi ve KAH arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar yapılmıştır(Deng, 2016, Efe ve ark., 2017). Bu çalışmalarda azalmış irisin serum düzeyleri ile artmışkoroner arter ciddiyeti arasında ilişki bulunmuştur. Ancak serum irisin düzeyleri ile KKG arasındaki ilişki şimdiye kadar çalışılmamıştır. Biz bu nedenle bu ilişkinin olup olmadığını araştırmaya karar verdik.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arterlerin Embriyolojisi, Histoloji ve Anatomisi

#### 2.1.1. Koroner Arterlerin Embriyolojisi

Koroner arterlerin gelişimi iki mekanizmayla olur. Birincisi vaskülogenez mekanizmasıdır, bu mekanizmada anjioblastların birleşmesi ile oluşan damarlar vardır. İkinci mekanizmada anjiogenez mekanizmasıdır, burada da var olan damarlardan yayılım ile oluşan yeni damarlar vardır. Aorta ve kalbin venleri vaskülogenez ile oluşurken, diğer koroner arter ve vasküler damarlar anjiogenez mekanizması ile oluşur. Tüm sistemin oluşumunda vaskülerendotelial büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörlerinin rolü vardır. Koroner arterin oluşumunda 3 temel yapı vardır: 1) Sinüzoidler 2) İn situ vaskülerendotelial ağ 3) Aortik sinüslerdeki koroner tomurcuklar. Sinüzoidle fetal gelişimin ilk trimestirinde subepikardiyal alanda gelişen myokardiumun içine doğru spongiöz trabekülün uzaması ile oluşur. Sinüzoidler kardiyak kavitelerdeki kanın kardiyak mezenşimal alan arasındaki metabolik değişimi sağlayan ilk alanlardır. Bulbus kordis ilk olarak aorta ve pulmoner artere ikiye ayrılmak üzereyken bulbusun bu bölünmemiş proksimal kısmından sağ ve sol sinüsülerinden iki adet koroner arter tomurcuğu çıkmaya başlar. Aort ve pulmoner arter bölününce koroner tomurcuklar ve in situ vaskülerendotelial ağ birleşirler. Koroner tomurcukların ve endotelial ağın birleşimi sonrası sinüzoidlerin kapanması gerekir (Conte and Pellegrini, 1984). Sinüzoidler kapanmaz ise fistüller oluşur.

#### 2.1.2. Koroner Arterlerin Histolojisi

Kan dolaşımı kalp-arterler-kapiller ve venler olmak üzere kapalı bir devredir. Dolaşımda önce elastik arterlere (aort, karotid ve iliak arterler gibi iletici arterler) sonra muskuler arterlere (dağıtıcı arterler, 2-10 mm çapında) sonra arteriollere (0.1- 2 mm çapında) ve kapiller damarlara (4-10 mikron çapında ve 2-3 endotel hücresi enine kesitini oluşturur) kan akar. Post kapiller alanda mükülervenüllerden sonra kan, küçük venlere, orta venlere ve en son büyük venlere (vena kaval gibi) gelir. Kapiller damarlar çok ince olduğu için geçirgendir ve oksijen glikoz ve yağ asidi gibi maddelerin doku düzeyinde değişimine yardımcı olur. Arterlerin duvarında içten dışa doğru tunikaintima (endotel-subendotel ve membrana elastikainterna), tunikamedia (orta tabaka) ve tunikaexterna (dış tabaka) vardır. Tunikamediya damar tipine göre elastik



lifler veya düz kas hücreleri vardır ve dairesel seyredirler. Tunikaexternada ise kollajen ve elastik lifler vardır. Uzunlamasına seyirlidirler. Koroner arterler bu sayede sistol ve diyastolde eğilip bükülürler. Membranaelastikainternamedia ve externa tabakasını ayıran elastik liflerden oluşan bir tabakadır. Media tabakası en kalın tabaka olup hücreler birbirlerine gapjunction denen proteinlerle birleşirler

Tunikainternadaendotel tabakasında bulunan hücreler yassı mezenşimal kökenli hücrelerdir. Mitoz ile yenilenirler ve aralıksız olarak birbirlerine intakt olarak bulunurlar. Büyük arterlerde adventisyadan giren vazo vazorumlar sayesinde damar dokusu beslenir. Ayrıca damara giren sinirlere vazo nevroza denir. Koroner arterlerin elastik ve kollajen liflerin miktarları ve biribirine göre oranı diğer damarlara göre farklıdır. Daha yüksek gerilime dayanabilirler. Koroner arterler epikarddan miyokarda dalarken arterrolleri oluşturarak girerler ve arteroller arasında sık bir ağ vardır. Damar tıkansa bile bu ilişki ve anastomozu devam ettirebilirler ve kollateral damar olarak daha da gelişebilirler(Gross ve ark., 1934).

### **2.1.3. Koroner Arter ve Ven Anatomisi**

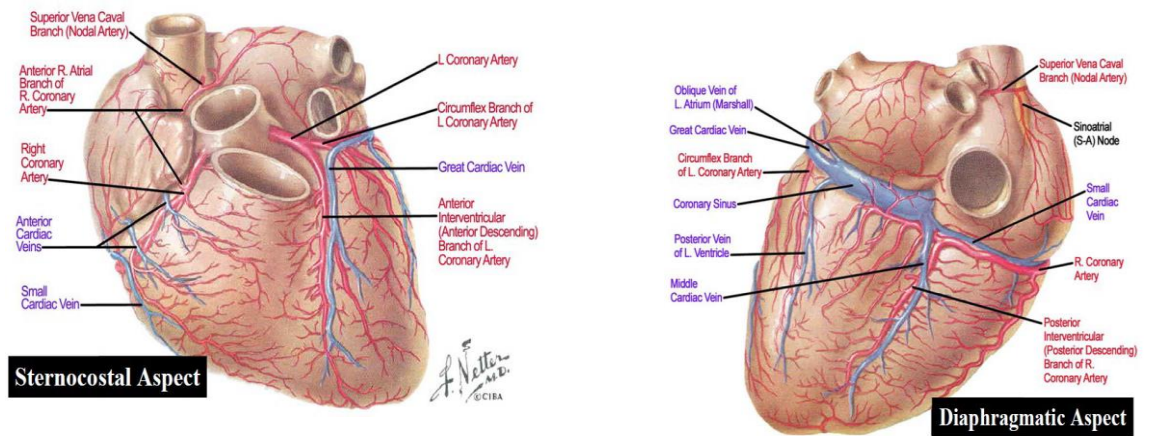
Koroner arterler kalbin epikardiyal bölgesinde bulunurlar. Aorttan gelen kanı subendokardiyal alana kadar ulaştırırlar. Sol sinüs valsalsvadan sol ana koroner arter (SACA) çıkar. Sağ sinüs valsalsvadan sağ koroner arter (2-4 mm çapında) çıkar. SACA(4-5 mm çapında ve 5-20 mm uzunluğunda) sol ön inen koroner arteri (SÖİKA-leftanteriordescending arter, 2-4 mm çapında) ve sirkümfleks arteri (2-4 mm çapında) verir. İnsanların %10'unda ramus intermedialis denen ayrı bir dalıda verebilir. SÖİKA anterior interventrikülers sulkustan seyrederek apekse varırken septal ve diagonal denen dalları verir.

Sol ventrikülün ön yüzü, septum, apeks ve anterolateral duvarını besler. Sirkümfleks arter kalbin posterolateral duvarını obtusmargin dallarını vererek besler insanların %20-30 'unda arka inen koroner arteri (AİKA-posteriordescending arter) verir. Sağ koroner arterden (SKA)konus dalı, sinüs dalı, sağ ventrikül dalı, akut marjin dalı, posterolateral dalı verir. İnsanların %70' inde arka inen koroner arteri SKA verir. Bu damar ventriküler septum posteriorunu ve atrioventriküler düğümü besler. Bu arterin sağdan veya soldan çıkmasına göre sağ dominans veya sol dominans tabiri kullanılır. SKA sağ atrium sağ ventrikül çıkım yolu sinüs düğümü sağ ventrikül serbest duvarını besler.

Sağ ve sol koroner arterlere epikardiyal bölgede yağ tabakası ararsından seyrettikten sonra endokardiyal bölgeye penetran dallarla dalarlar.

Koroner sinüs atriuma boşaltan en büyük venöz damardır. (Bkz. Şekil 1). Sağ atriumun serbest duvarının epikardiyal venleridoğrudan atriuma doğru akar. Venöz kanın bir kısmı sağ atriumda ve sağ ventrikülden thebesian venler yoluyla doğrudan kavitelere açılırlar.

Anterior interventrikülersulkustan büyük kardiyak ven, posterior interventrikülersulkustan orta kardiyak ven, sol atriumdan gelen sol oblik ven, posterior ve posterolateral duvardan gelen venlerle koroner sinüs oluşur ve sağ atrium tabanına açılarak kalbin kirli kanını taşır.



Şekil 1. Normal Koroner Anatomi (Koroner Arter-Koroner Ven) (Netter 2017)' den alınmıştır.

#### 2.1.4. Koroner Arterlerin Fizyolojisi

Koroner akım total kardiyak outputun yaklaşık %5'i olup ortalama dakikada 225 mililitredir. Egzersiz sırasında iskelet kasında rezistans arterler dilate olurken koroner damarlarda bu rezerv iyi olmadığı için myokard mevcut gelen oksijeni daha çok almaya çalışır. İstirahatte kalp kası koroner arterlerden gelen kanın %60-70'ini çeker (Deussen ve ark., 2012). Artmış metabolik ihtiyaç durumunda kalbe gelen koroner arterin akımının çok önemi vardır. Kalbin metabolik ihtiyacı kalp hızı, kontraktilite, ön yük ve ard yük ile belirlenir. Metabolik ihtiyacın artması durumunda koroner akımın artırılması gerekir. Koroner regülasyon ile bu ihtiyaç düzenlenir. Kandaki karbondioksit düzeyi

ana belirleyicilerden biridir(Tune ve ark., 2004). Lokal hipoksiye ve karbondioksit düzeyine göre sekondervazodilatör maddelerin salınımı ile koroner dilatasyon ile akım karşılanmaya çalışılır. Adenozin en belirleyicivazodilatör maddedir ve lokal hiperemi yapar. Adenozintrifosfatın yıkımı ile adenozin miktarı artar. Ayrıca artmışendotel üzerine kan akış gerilimi (shearstress ) de nitrik oksit (NO) salınımını tetikler. Bilinen en güçlü vazodilatör maddelerden biri olan NOendotel hasarını yol açan ateroskleroz gibi hastalıklarda endotelden salınmaz. Koroner damarlar boyunca yerleşmiş olan adrenerjik reseptörlerde önemlidir. Alfa adrenerjik reseptörler epikardiyal koroner arterlerde daha fazla iken beta 2 adrenerjik reseptörler de daha ziyade intramiyokardiyal ve subendokardiyal yatakta bulunurlar. Bu farklı heterojen reseptör yerleşimi ile koroner akımındistali daha da dilate olarak epikardiyaldenendokardiyel alana kanın yönlenmesini sağlar(Tune ve ark., 2004). Koroner arterler diyastol fazında komprese olmadıkları zaman daha iyi dolarlar. Kalp hızının aşırı artışı durumunda diastolik süreden kısıtlama olacağı için koroner akım yetersiz hale gelebilir.

## **2. 2. Koroner Kan Akımı ve Direncin Düzenlenmesi**

Damar yatağındaki akım kan basıncı ile doğru orantılı iken damar yatağındaki direnç ile ters orantılıdır (Kan Akımı=Kan basıncı/ Direnç).İnsanda epikardiyal koroner arterler çapları nedeniyle rezistans özellikli değildir, doğal olarak direnç oluşturmaz. Esas direnç prearteriyoller, arteriyoller ve kapiller damar düzeyinde olur (Chilian and Layne, 1990).

Kollaterali veren arterin uzunluğu, mikrovasküler yatağın endotelial fonksiyonu, tıkanmanın süresi ve sol ventrikül fonksiyonları kollateral gelişiminin ana belirleyicileridirler (Gatzov ve ark., 2003).

## **2.3. Koroner Arter Hastalığı**

### **2.3.1. Tanımı ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Prevelansı**

KAH koroner arterler içinde akımın genellikle ateroskleroza bağlı engellenmesi ile karakterize bir hastalıktır. Ancak vazospasm, diseksiyon, koroner yavaş akım ve sendrom X gibi hastalıklarda da koroner akım engellendiği için bu hastalık tanımı içindedir. Yaş, sigara içimi, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon başlıca risk faktörleridir. Menopoz sonrası kadın cinsiyet de erkek hastalar gibi risk altına girerler. Ülkemizde sırasıyla 65 yaş üstü kişilerde kardiyovasküler hastalık prevalansları, hipertansiyon %71.3, diyabet %24.6, KAH %44.7, atrialfibrilasyon %35.9 ve böbrek yetersizliği %15.5 civarında bulunmuştur (Gok ve ark., 2018). Kırk yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerde %53 olan metabolik sendrom sıklığı Ege bölgesinde az, iki güney bölgemizde en yüksek olmak üzere 553 olarak bulunmuştur (Onat ve ark., 2013). Bu nedenle kardiyovasküler risk faktörleri ile mücadele edilmektedir. Dünyada KAH 'ınprevalansı ve insidansıyetersiz çalışmalar nedeniyle kesin değildir. Ancak Dünya Sağlık Örgütüne göre KAH 2020 yılından sonra gelişmiş ülkelerdeki en önemli mortalite sebebi olacaktır (Okraïneç ve ark., 2004, Bale ve ark., 1998).

### **2.3.2.Ateroskleroz Gelişimi**

Ateroskleroz öncelikle intimal ve subintimal alanda biriken vaskülerendotel hücreler, düz kas hücreleri, makrofaj, lenfosit ve lipid birikimi, kalsiyum ve bağ dokusu elemanlarının birikmesinden kaynaklı kalınlaşma şeklinde tabakalar olarak ortaya çıkar. Kardiyovasküler risk faktörleri önce endoteli etkiler (Sima ve ark., 2009). Endotel tabakasında bulunan negatif yüklü endotel hücreleri hasara uğradığında bir çeşit oksitlenir ve pozitif yüklü hale gelirler. Bundan sonra parlak kaygan ve itici özellikli iken, yapışkan ve düzensiz yüzeyli haline gelirler. Etkilenen endotel hücrelerinden ve adhezyon molekülleri ve sitokinler salınır. Adhezyon molekülleri hem monositlerihemde lenfositleri ve kısmen monositleriendotele yapışmaya davet eder. Monositkemoatraktan molekül – 1 ile monositlersubintimal alana geçer. T lenfositleri ve mast hücreleri de kendilerine özel kemokinler sayesinde subintimal alana geçerler (Libby, 2007). Monositler dokuya geçtiğinde makrofaj haline geçerler. Oksidize olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K) subintimal alana geçer ve makrofajlar tarafından yutulur. Bu makrofajlar interlökin-1 ve tümör nekrozsi faktör-  $\alpha$  gibi

sitokinleri salarlar, bu sitokinler de interlökin- 6' nın oluşumunu tetikler. İnterlökin-6 ile karaciğerden C-reaktif protein, fibrinojen, plateletaktivatör inhibitör-1, doku plasminojenaktivatör ve lipoprotein-a gibi akut faz reaktanlarının oluşumunu tetikler (Alizadeh Dehnavi ve ark., 2008, Sima ve ark., 2009, Ikonmidis ve ark., 2012) . Makrofajlarlipidle şişince patlarlar ve ölürlür. Ortada ölü hücrelerden oluşan nekrotik çekirdek oluşur. Bu şekilde inflamasyonun tetiklediği olaylar sonucu subintimal alanda reaksiyonlar devam ederek aterosklerotik lezyonlar oluşur.

### **2.3.3. Kararlı KAH (Stabil AnginaPectoris)**

Kararlı KAH prevalansı ve insidansı ile ilgili toplumsal verilere ulaşmak zordur. Ancak bir çalışmada 45-65 yaş arası % 4-7, 65-84 yaş arası %10-14 olarak bulunmuştur (National Heart and Institute, 1998). Koroner arter darlığı çap olarak %50 'yi, kesitsel alan olarak %70' yi geçtiği zaman anlamlı darlık olarak kabul edilir. Darlık zamanla artabilir ancak ülsere veya rüptüre olmadan sabit kalır. Egzersizle iskemi tetiklenir. Dinlenmekle düzelir. Sadece egzersiz sırasında EKG de değişiklik izlenebilir. Acile gelen akut koroner sendromlu vakaların yaklaşık yarısında kararlı KAH vardır (Lloyd-Jones ve ark., 2010). %50 den fazla ana koroner arter darlığı veya SÖİKA darlığı, solventrikülejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40'ın altında ve iki -üç koroner arterde %50 den fazla darlık olanlar, 510 'dan fazla alanda iskemi bulunanlar veya egzersiz kısıtlayıcı anginası olan %50'den fazla darlığı olanlarda revaskülarizasyon gereklidir (Windecker ve ark., 2014).

### **2.3.4. Kararlı Olmayan KAH (Stabil Olmayan AnginaPectoris)**

Göğüs ağrısı ve ekivalanları efor anginasından daha uzun ve şiddetli olan semptomların AMİ 'ne dejenere olmamasını tarif eden bir anginal sınıflamadır. Bu anginal tabloya daha önceleri statusanginosus, intermediate koroner sendrom, preinfarktüs, akut koroner yetersizliği ve kreşendo angina gibi isimler verilmiştir. Kararlı olmayan KAH tedavi edilmezse AMİ ye dejenere olabileceği gibi aritmiye bağlı ölüme de doğrudan dejenere olabilir.

### **2.3.5. Akut Miyokardİnfarktüsü**

Myokarddokusunu ciddi şekilde 30 dakikadan fazla maruz kaldığında doku nekrozu gelişirse buna AMI denir. Hastaların 1/4 'ü hastaneye varamadan ilk bir saatte genellikle ölürlür. Hastaneye varanlarda uygun revaskülarizasyona rağmen ölüm oranı %5 dir. Akut başlayan retrosternal angina pectoris, yanma, baskı, itme veya ağırlık oturdu diye hasta tarafından tarif edilir. Kola, enseye veya çeneye vuran ağrıya soğuk soğuk terleme, halsizlik, bulantı veya kusma gibi şikâyetler eşlik edebilir. EKG de ST-T dalgası değişikliği ve troponin ve kardiyak enzimlerin artışı ile tanı netleştirilir. AMI daha önceden var olan aterosklerotik lezyonun rüptürü veya erozyonuna bağlı ani trombus birikimine bağlı damar tıkanması ile olabildiği gibi, ciddi darlığa eşlik eden ateş, anemi, taşikardi gibi faktörler nedeniyle miyokarda gelen oksijen, yağ asidi ve glikoz sağlayan kanın arz talep dengesine göre yetersiz kalmasına bağlı da olabilir. Akut stent trombozu veya bypass ameliyatı sonrası direvaskülarizasyon işleminin bir komplikasyonu olarak damar tıkanmasına bağlı da olabilir.

### **2.3.6 Kronik Total Oklüzyon**

Herhangi bir epikardiyal koroner arterde 3 aydan daha uzun süren tam tıkanıklık sonrası distalde TIMI 0 akım olması durumunda kronik total oklüzyondan (KTO) bahsedilir. Koroner anjiyografi yapılan hastaların %15-30 'unda KTO vardır (Kahn, 1993). KTO'da damar lümeninde aterosklerotik plağa eski organize taş gibi sertleşmiş trombus eşlik eder. Bu trombus üzerinden zaman geçtikçe yerini kollajenden zengin bağ dokusu, lipit ve düz kas hücrelerinden zengin bir materyal alır. Daha da sonra kalsiyum ve kollajen matriks artışı olur. Genellikle bir yıldan az KTO ise kısmen yumuşak lezyon sayılır (Moreno ve ark., 2006). KTO damarlarının distali zamanla küçülür ve fibrotik bir damar yatağı haline dönüşür. KTO içinden mikrokanallar oluşabilir.

### **2.3.7. Koroner Yavaş Akım**

KYA önemli bir koroner arter darlığı olmaksızın KAG'da opak maddenin koroner arter distal yatağına geç varışı ile saptanan bir hastalıktır. Toplumdaki insidansını %1-7 arasında değişmektedir (Goel ve ark., 2001). Endotelial disfonksiyon önemli bir

etiyojik sebep olarak gösterilse de KYA'nın kesin bir sebebi yoktur. Hastaların çoğu efor dispnesi, yorgunluk ve göğüs ağrısı gibi şikayetlerle başvurdukları için birkaç kez koroner anjiyografi işlemine maruz kalırlar. KYA bazen ST elevasyonlu myokard infarktüsüne de yol açabilir. Hatta KYA ve fragmente QRS arasında ilişki saptandığı için aritmik ölüme yol açabileceği belirtilmiştir (Wozakowska-Kaplon ve ark., 2009). KYA azalmış akım aracılı dilatasyon bozukluğu olanlarda koroner arter risk faktörleri olmaksızın bulunabilir (Sezgin ve ark., 2006). KYA sınırlı olanlarda serebral damarlarda da yavaş akım saptanmıştır (6). Bu nedenle sistemik bir hastalık olduğu düşünülür (Karakaya ve ark., 2011). KYA'dan mikrovasküler trombozların da sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Akyuz ve ark., 2019, Yoon ve ark., 2012).

### **2.3.8. Kardiyak Sendrom X**

Tipik egzersiz anginası, myokard perfüzyon sintigrafisi veya efor testinde iskemik bulgu olan bir hastada KAG normal ise ve koroner spazm bulgusu yoksa kardiyak sendrom X hastalığı ismi verilir. Mikrovasküler düzeyde vazodilatasyonda bozulma olduğu ve koroner akım yedeğinin azaldığı kabul edilir (Kuhl ve ark., 2016). Kadınlar arasında yaygın olması ve bu vakalarda hormonlardan kaynaklı vasküler reaktiviteye bağlı vasküler yeniden şekillenme (Gulati ve ark., 2009) ve CRP düzeylerinin de yüksek olması nedeniyle yeniden şekillenmeyle ilişkili inflamasyonun olduğunu iddia eden çalışmalar vardır (Recio-Mayoral ve ark., 2013). Bu hastalar normal koroner anjiyogramı olan vakaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Morbidite ve mortaliteyi artıran bir hastalık olarak antiiskemik tedavi yanı sıra kardiyovasküler risk faktörlerinin de tedavi edilmesi gerekir (Gulati ve ark., 2009).

### **2.3.9. Vazospastik Angina**

İlk kez 1959 yılında tanımlayan hekimin adıyla tanımlandığı için Prinzmetal Angina ismi de verilir (Prinzmetal ve ark., 1959). Düzenli bir sirkadyen ritmi vardır. Nitratlara veya kalsiyum antagonistlerine cevap verir. Genellikle spazm atakları uzun sürmez. Ateroskleroz bulunan plaklarda sirkadyen bir tonus artışı sonucu olduğu ve erkeklerde çok daha sık olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik plak olan bölgelerde lokal NO ve prostasiklin salınımı yetersizdir, bu bölgelerde vazokonstriktör endotelin ve

anjiotensin -2 salınımı daha belirgin olur. Sempatik aktivite artışı ve genetik faktörlerin etkili olduğu iyi bilinmektedir. Spazm sırasında EKG de ST elevasyonu veya depresyonu değişikliği olur. KAG normal olduğu zaman bazen provakatif testler gerekebilir. En sık testler intrakoronarergonovin, asetil kolin, soğuk su veya hiperventilasyon testleridir. Mental stres, dobutamin veya egzersiz testi, alkol alımı veya REM uykusunda da spazm tetiklenebilir (Prinzmetal ve ark., 1960, Vandergoten ve ark., 1999)

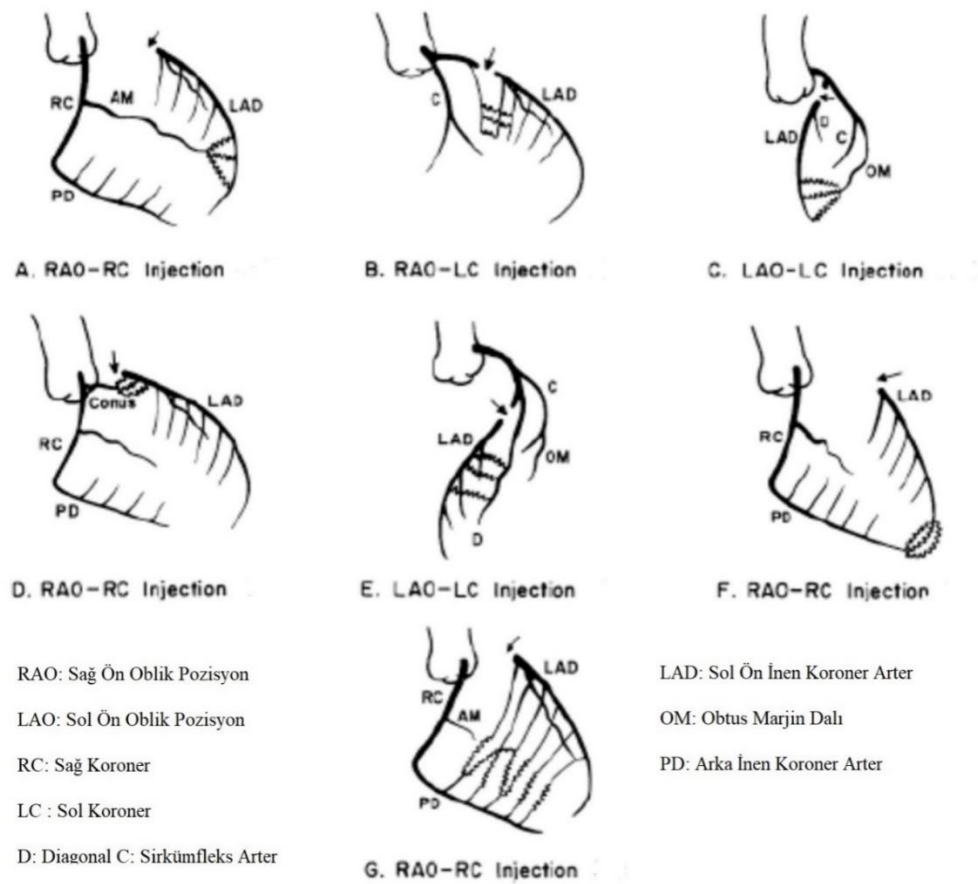
## **2.4 Koroner Kollateral Gelişimi**

Koroner kollateral oluşmu yeni kollaterallerin oluşması ve mevcut kollaterallerin gelişmesi şeklinde olur. İskemik alanlardaki kapillerin gelişimi (anjiogenezis) ve mevcut kollaterallerindahada büyümesi(arteriogenezis) şeklinde olur. Bu ikinci formu insanlarda daha belirgindir. Epikardial damarlar arasında birçok sinüzodal yapıda doğuştan anastomoz vardır. Bir epikardial damarın tıkanması durumunda diğer koroner arterlerin yönüne sinüzoidal yapılar gelişerek kollateral damarları oluşturabilirler. Koroner arterde ciddi darlık veya tıkanma olduğunda iskemikmiyositlere gelen oksijen azaldığında vaskülerendotelial büyüme faktörlerinin salınım ve üretimi artar. Ayrıca kollateral ağda basınçgradyenti artar, böylece kollateral akım başlar. Mevcut kollateral damar yerlerindeki kan akış gerilimi artar. Bu sebeple buralara monosit ve makrofaj göçü olur. Monosit ve makrofajlardan salınan monositkemoatraktan madde-1, gronülositmakrofaj koloni stimülan faktör-1, fibroblast büyüme faktörü gibi maddelerle arteriogenezis hızlanır (Seiler ve ark., 2001)(Simons ve ark., 2002). Başarılı bypass veya perkütan koroner girişimlerle mevcut kollateral bu sayılan faktörlerde değişimlerin kaybı nedeniyle tekrar kapanır (Sabri ve ark., 1991).

### **2.4.1Koroner KollateralGelişim Mekanizması**



Koroner kollateraller yenidoğanların kalbinde bile bulunur (Baroldi ve ark., 1956). Erişkinlikte de devam ederler. Ancak 40-200 µm arasında çapları olur, koroner arter hastalığı durumunda 800 µm çapına ulaşır. Tam tıkanma durumlarında 1-2 mm hatta 4-5 mm bile olan vakalar vardır. Sol ventrikülde sağ tarafa göre daha azdır. Subepikardiyal yataktada nadiren olurlar. Zoll ve ark yaptıkları 1050 kişilik bir postmortem çalışmada %46' sında kollateral bulmuşlardır. Normal koronerlerde %9 oranında ciddi darlık olanların %63'ünde total darlık olanların %95'inde kollateral geliştiğini gösterdiler (Zoll ve ark., 1951). Normal insanlarda önceden var olan kollateral bazı vakalarda kısa süreli darlıklarda bile aktif hale gelebilir. Kronik darlık süresi uzadıkça küçük kollateraller muskuler arter haline gelip epikardiyal arterler gibi olurlar. Büyük muskuler arterler küçük arterlere göre daha az direnç gösterecekleri için dahada yeni kollaterallerin gelişmesine sebep olurlar (Seiler ve ark., 2013). Rentrop ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü nedeniyle koroner anjiyografi işlemi yapılan kişilerin %27 'sinde kollateral dolaşım saptamıştır, ilk koroner anjiyogramdan sonra 10-14 gün sonra yaptığı kontrol anjiyografi işleminde infarkt arteri tıkalı kalan vakalarda %33 olan kollateral oranı % 90'a çıkmıştır (Rentrop ve ark., 1989). Başarılı reperfüzyon yapılan vakalardaki 10-14 gün sonraki kontrol görüntülerinde ise %38 olan kollateral oranı %7'e inmiştir. Kollateral arter gelişimi için canlı doku olması gerekli değildir. Temel gereklilik arterler arasındaki basınç farkıdır (Heil and Schaper, 2004). Genetik özellikler de mevcut kollateral yapının gelişimini belirler (Meier ve ark., 2009). Diabetik ve hiperlipidemik hastalarda özellikle endotel disfonksiyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü salınımı bozuk olduğundan kollateral gelişimi iyi olmaz (Abaci ve ark., 1999, Van Belle ve ark., 1997). David Lewin 1974 yılında ilk kez koroner kollateral gelişimi tariflemiş ve 22 çeşit kollateral olduğunu gösterdi ve bunları 4 ana gruba haritaladı (Şekil 2). Bunlar, atrial, septal, ventrikül serbest duvarı ve trans-lezyon köprüleme şeklinde diye tariflemiştir (Levin, 1974). En sık septal kollateraller SÖİKA ve AİKA arter arasında olur. Sağ ventrikül dalları veya posterolateral dalı ile sirkümfleks arter arasında ise serbest duvar kollateralleri fazla görülür. Retrograd yollu kronik total oklüzyon işlemlerinde septal dallar sık kullanılır.



**Şekil 2.** David Lewin'in 1974 de tariflediği kollateral haritası.

Bazen anjiyografik olarak görünmeyen kollateraller özel yumuşak uçlu 0.014 inch tellerle yoklandığında telin geçişine yol verirler. İlginç olarak kollateral damarlar aterosklerozdan nasibini almazlar (Sianos ve ark., 2008). Egzersiz ile koroner kan akımı ve damara uygulanan makaslama stress artar, teorik olarak kollateral gelişimini tetikler. Ancak egzersizin kollateral akımı artırmadığını (Niebauer ve ark., 1995) ve artırdığını (Zbinden ve ark., 2007) belirten sınırlı ve küçük ölçekli araştırmalar nedeniyle bu konu literatürde tartışmalı kalmıştır.

#### 2.4.2. Koroner Akımın Anjiyografik Değerlendirilmesi

Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) grubu infarktın sorumlu arterdeki trombolitik tedavi sonrasında akımı ölçmek için anjiyografik olarak TIMI akım sınıflaması kullanmışlardır ve bu derecelendirme pratik olduğu için günümüzde de kullanılmaktadır (1985).

**Tablo 1.** ThrombolysisInMyocardialInfarction (TIMI) Çalışma Grubu Sınıflaması

TİMİ 0	Damar tam tıkalıdır, distalde hiç opak yok.
TİMİ 1	Tıkalı kısım distalinde zayıf ve az opasifikasyon var
TİMİ 2	Tıkalı kısmın distalinde opasifikasyon var, ancak akım normale göre yavaştır
TİMİ 3	Tıkalı kısım distalinde tam opasifiye olur ve nativ damar gibi dolar.

### 2.4.3. Koroner Kollateral Sınıflandırılması ve Değerlendirilmesi

Birçok sınıflandırma yapılmasına rağmen en sık kullanılan metod Rentrop sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma anjiyografik temelli bir sınıflamadır ve girişimci kardiyologlar tarafından sık kullanılır (Rentrop ve ark., 1985).

**Tablo 2.** Rentrop Sınıflandırması

Derece 0		Herhangi bir kollateral görüntüsü yok
Derece 1	Kötü	İnfarktan sorumlu arterin yan dallarında az doluş var
Derece 2		İnfarktan sorumlu arterde kısmen doluş var
Derece 2	İyi	Eğpikardiyal tam tıkalı arter tam doluş gösterir

Kollateralin anjiyografik görünümü enjeksiyon hızı, opak maddenin hacmi, anjiyografi cihazının çözünürlüğü, çekilen pozun açısı ve kullanılan kateterin büyüklüğü ile farklı olabilir. Yeni tanımlanan bir metod ile de kollateral görünümü değerlendirilmiştir (Werner ve ark., 2003). Buna göre;

**Tablo 3 . Basit Görünümüne göre Kollateral Sınıflandırması**

Kollateral Bağlantı 0	Alıcı ve verici arter arasında ilişki yok
Kollateral Bağlantı 1	Alıcı ve verici arter arasında ipliksi bir ilişki var
Kollateral Bağlantı 2	Sağlıklı yan dal varmış gibi alıcı ve verici arter arasında ilişki var

Ayrıca kollateral akım indeksi diye hemodinamik bir ölçüm metodu ile kollateralin yeterli besleme yapıp yapmadığı ortaya konmuştur. Bu metoda göre kollateralindistalinde kalan arter segmentinden (proksimale balon konulup şişirilerek) ve kollateralinproksimal sağlıklı damar segmentinden basınca duyarlı özel tellerle alınan basınçlarının her birinden ortalama venöz basınç (OVP-sağ atrium ortalama basıncı ) çıkarılıp birbirine oranlandığında bulunan indeks değeri %25 den fazla ise kollateral yeterli ve iyi anlamına gelir. Koroner kollateral indeks= (P distal-OVP)/ (P proksimal-OVP) (Pijls ve ark., 1995). Hatta proksimale balon konulup şişirilerek, intrakoroner basınç telleri ile intrakoroner kollateralindistalinden yapılan elektrokardiogram kayıtlarında 0.1 mV dan daha fazla ST elevasyonu veya depresyonu o bölgede kollateralin yetmediği anlamına gelir (Meier ve ark., 1985). Ayrıca pratikte sıklıkla myokardperfüzyon sintigrafisi ile kollateral gelişen alanın iskemik olup olmadığı anlaşılabilir. Fraksiyonel Akım Rezervi sistemikadenozin verilmesi ile 0.75 in altında ise lezyonun distalinde koroner kollateral olsa bile yetersiz anlamına gelir (Werner ve ark., 2003).

#### 2.4.4. Koroner Kollateral Damarların Klinik Önemi

Akut myokardinfarktüsü (AMİ) sırasında iyi gelişmiş kollateral damarlar infarktın büyüklüğünü azaltırlar (Fukai ve ark., 2000), sol ventrikülsistolik fonksiyonlarını korurlar (Desch ve ark., 2010), kardiyojenik şok (Nicolau ve ark., 1997), myokardrüptürü (Elsman ve ark., 2004) ve anevrizma gelişimini (Nakatani ve ark., 2003) azaltırlar. Uzun dönemde dokuda canlılığı sağlayarak reperfüzyon işlemine kadar



**Tablo 4.** İrisinin Üretildiği Organ ve Dokular

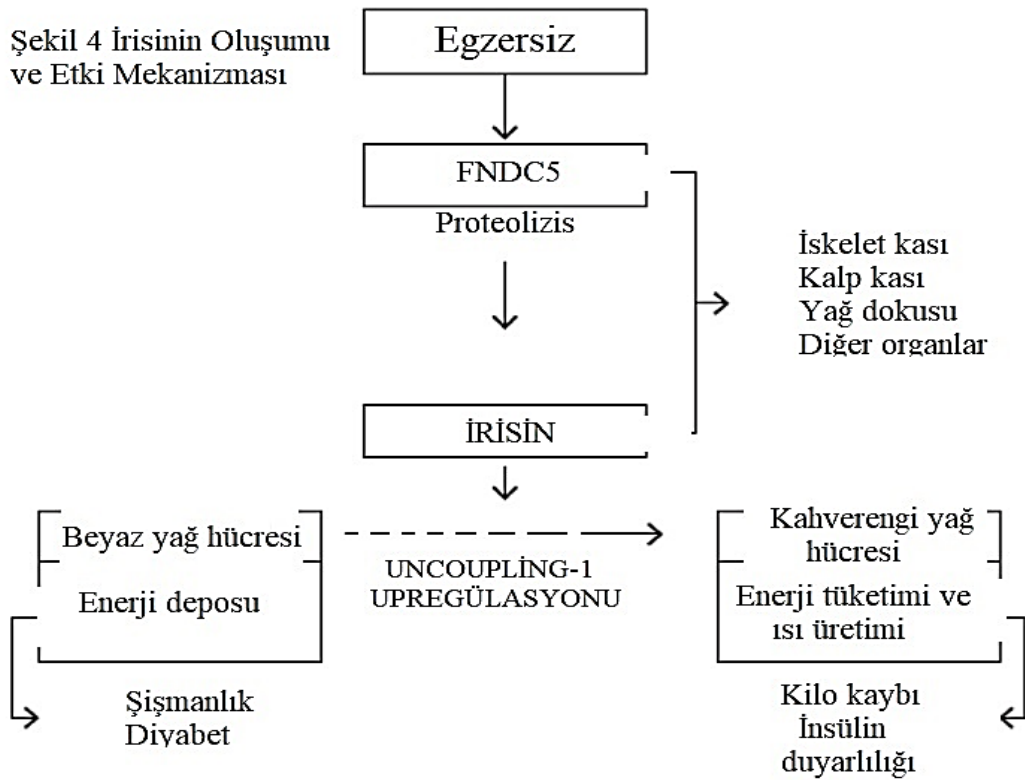
İrisin Sentezleyen Dokular	Yağ dokusu	Purkinje hücreleri
	İskelet kası	Rektum
	Kalp kası	Mide
	Böbrek	Ekrin ter bezi
	Karaciğer	Testis
	Nöral hücreler	Dil
	Over	Optik sinir
	Nöral hücreler	İntrakranyel arterler
	Yağ bezleri	Myelin kılıf
Kaynak : AYDIN, S. 2014. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. <i>Peptides</i> , 56, 94-110.		

Serum irisin düzeyleri ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri ile ölçülür. Üretici firmalara göre irisin ölçüm değerleri farklılık gösterir ve aralarında uyumsuzluk vardır (Sanchis-Gomar ve ark., 2014). Avisa (Biosciences, Santa Clara, CA, USA) tarafından üretilen kitlerde normal serum konsantrasyonları  $1848 \pm 507$  ng/ml dir. Firma %8-10 intra ve inter-assay hata payı vermektedir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). Phoenix Pharmaceuticals (Belmont, CA, USA) ise  $49.7 \pm 2$  ng/ml olarak vermektedir (Sesti ve ark., 2014). Phoenix Pharmaceuticals kendi ürettiği kitlerde uyumsuzluk olduğu için ikinci ve üçüncü jenerasyon ELİSA irisin kiti üretti ve en son bu kit de normal konsantrasyon olarak  $774 \pm 46$  ng/ml değerini verdi (Sanchis-Gomar ve ark., 2012). Piyasa da bulunan üçüncü bir üretici firma da USCN Life Science (Wuhan, China) normal irisin değerleri olarak %10 dan az intra ve inter-assay hata payı ile  $257 \pm 24$  ng/ml değerlerini verdi (Liu ve ark., 2013). Adipogen International (San Diego, CA, USA) firması ve Biovondor (Brno, Czech Republic) firması piyasaya ticari irisin ELİSA kiti vermektedir. Doğal olarak plasma değerleri irisin kitleri için farklıdır. İyi bilindiği

gibi serumun plasmadan farkı içindeki pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen gibi serum proteinlerinden santrifüj ile ayrıştırılması ile elde edilmesidir. Konumuz dışında olduğu için irisinin plazma değerlerinden bahsetmeyeceğiz. Özellikle Çin firması ve ABD firması arasında farklılıklar olduğu gibi aynı firmanın ürettiği serilerde de ciddi farklılıklar vardır. Ayrıca Phoenix Pharmaceuticals ayrıca radio-immün-assay yöntemle ölçüm kiti de geliştirmiştir.

### **2.5.2.İrisininEtki Mekanizmaları**

Kahverengi yağ dokusu obezite ve insülin direnci olanlarda hedef doku olarak günümüzde önem kazanmıştır. İrisin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirir, vücut kitle indeksi (VKİ) üzerinde olumlu etkileri vardır. Çağımızın hastalığı olan obezite ile mücadelede yeni tedavi yöntemlerini bulmak için geliştirilen stratejiler için irisinin etkilerinin daha iyi anlaşılması gereklidir. Egzersiz ve soğuk gibi uyaranlarla irisin salınımı uyarılır. İrisin beyaz yağ hücrelerinde ki mitokondrileri içindeki ayırıcı protein (uncoupling protein-1) isimli pompayı tetikler. Bu pompaların çalışması ile mitokodriyal ATP üretimi artar, ısı üretimi artar ve glukoz dengesi sağlanır. Dolayısıyla enerji yakılımı hızlandırır ve kilo verimini hızlandırır.



### 2.5.3. İrisinin Hücresel Düzeyde Etkileri ile İlgili Çalışmalar

İrisinin farelerde yapılan deneylerde deneysel oluşturulan AMI sonrasında irisin verilmesiyle infarkt boyutunun küçüldüğü ve ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir ve bunu da infarkt zonu boyunca angiogenesisi artırarak yaptığı iddia edilmiştir. İrisin extraselüler sinyal-düzenleyici kinazların (ERK) fosforillenmesini artırır. ERK'ler hücre çoğalması, hücre farklılaşması ve programlı hücre ölümü (apoptozis) gibi birçok hücre programlamada etkileri olan serin/treoninkinazların ailesindedir. Deneylerde irisinin insan umbilicalven endotelial hücrelerinin göçünü ERK'leri fosforilleme yoluyla hızlandırarak yara iyileşmesini sağladığı bilinmektedir (Liao ve ark., 2019). Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada irisinin kardiyak progenitor hücre aracılıklı kardiyak tamiri hızlandırdığı ve apoptozisi azalttığı da gösterildi (Zhao ve ark., 2019). Yine farelerde aortun konstriksiyonu ile oluşturulan deneysel sol ventrikül hipertrofinin irisin verilmesi ile gerilediği ve bu etkisini siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK)-mammaliantargetof



Rapamysin (mTOR) sinyal yolunu düzenleyerek yaptığı saptandı(Li ve ark., 2018). Başka bir çalışmada anjiotensin II aracılığıyla oluşturulan sol ventriküler hipertrofinin de irisin ile durdurulduğu ortaya kondu(Chen ve ark., 2019). AMPK- mTOR sinyal yolağı protein sentezini düzenleyen bir hücresel sinyal yoludur (Yu ve ark., 2019). İrisinin kemik ve yağ hücrelerine integrin isimli hücresel protein reseptörler ile bağlanarak etki ettiği bulundu (Kim ve ark., 2018). Başka bir hayvansal çalışmada irisinin endotele bağlı vazodilatasyonu artırdığı gösterildi (Ye ve ark., 2018). Yine farelerde irisin diyabetin sebep olduğu kardiyomyopatiyi düzeltmiştir (Liu ve ark., 2018). İrisin hücre proliferasyonunu da hızlandırır (Shi ve ark., 2017).

#### **2.5.4.Serum İrisinin AkutMiyokardİnfarktüsünde Düzeyleri**

AMI sırasında infarkttan sorumlu arterin beslediği miyositlere gelen kan akışında ani azalma ve durma olur. Miyotokard normalde ihtiyacı olan enerjisini yağ asitleri, gluoz, laktat, pirüvat, aminoasit ve ketonları kullanarak elde eder. Normal de yağ asitleri ile ihtiyacının %50-70'ini karşılarken, glukoz ile %30'unu karşılar. Kalp kasında enerji ya adozin tri fosfat (ATP) ya da kreatin fosfat (KP) şeklinde depolanır. 30 dakikalık bir iskemide mevcut ATP depolarının %50'si biter(Turdi ve ark., 2011). KP depoları ise çok sınırlı olduğu için yetmez. İskemiden korunmak için enerji dengesi irisin düzeyleri ile yönetilir. AMI sonrası 1-48 saat içinde bu nedenle plazma ve serum irisin düzeyleri düşer. İskelet kası, karaciğer, böbrek gibi organlarda irisin üretimi ile irisin düzeyleri AMI den 6 saat sonra kompanse edilmeye çalışılır. Bu nedenle 72 saat sonra tekrar normal düzeyine yaklaşır(Aydin ve ark., 2014). İskemik miyokardiumu korumak için irisin düzeyleri diğer dokularca ve sağlam miyokard tarafından artırılarak iskemik miyokardın enerji depoları korunmaya çalışılır. Diğer anlamda irisin düzeyleri iskemiye sekonder cevap olarak değişkendir. Kalp yetersizliği gelişirse karaciğer ve renal fonksiyonlar etkilenebilir ve irisin salınımı bozulabilir.

#### **2.5.5 Serum İrisinin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi**

Azalmış serum irisin düzeyleri ile artmış atrial fibrilasyon arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Anaszewicz ve ark., 2019). Epikardiyal yağ kalınlığı artmış kardiyovasküler risk göstergesidir ve serum irisin düzeyi ile ters orantılıdır (Kaneda ve ark., 2018).Ayrıca egzersiz ile irisin düzeyleri artar (Buscemi ve ark., 2018), egzersiz

eğitimi ile irisin düzeyleri yaşlılarda bile artar (Zhao ve ark., 2017). Dolayısıyla irisinin kardiyoprotektif bir glikoprotein hormon olduğu kabul edilmektedir (Wang ve ark., 2019). Serum irisin düzeyleri YYL-kolesterol ile doğru orantılı iken VKİ, trigiserid ve bel çevresi ile ters orantılıdır ve CRP ile korelasyonlu değildir (Elizondo-Montemayor ve ark., 2019). Bir çalışmada serum irisin düzeylerinin kalp yetersizliği olanlarda azaldığı ve SVEF ile korelasyonlu olduğu gösterildi (Abd El-Mottaleb ve ark., 2019). Koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde olmayan diyabetiklere göre irisin düzeyleri daha da düşük bulunmuştur (Khorasani ve ark., 2019, Saadeldin ve ark., 2018). Yine geniş bir meta analizde düşük irisin düzeyleri <18.1 ng/ml koroner arter hastalığı ile ilişkili bulundu (Guo ve ark., 2017). Yine bazı çalışmalarda KAH varlığının yanı sıra KAH ciddiyetinin düşük serum irisini ile ilişkili olduğu belirtildi (Deng, 2016, Efe ve ark., 2017). Hisamatsu ve arkadaşları 810 kişilik geniş biihastalar serisinde yüksek irisin düzeyleri olanlarda daha az koroner aterosklerotik lezyon ve koroner kalsifikasyon ile beraber olduğunu gösterdiler (Hisamatsu ve ark., 2018). Ancak 399 hastalık bir serinin 3 yıllık takibinde AMI sonrası irisin düzeyleri yüksek olan bireylerde daha fazla ölüm, inme, kalp yetersizliği ve revaskularizasyon ihtiyaı olduğu gösterildi (Hsieh ve ark., 2018).. Ancak yine başka bir çalışmada da akut kalp yetersizliği nedeniyle 1 yıl takip edilenlerden yüksek irisin düzeyleri bulunan hastaların daha yüksek mortaliteye maruz kaldıkları gösterilmiştir (Shen ve ark., 2017). Bu iki çalışmanın bulgularının önceki çalışmalardan elde edilen bilgilerle uyuşmadığını için irisinin farklı etkileri olabileceğini ve daha detaylı araştırılması gereken reseptör ve etki mekanizmaları olabileceğini önermişlerdir. Ancak artmış mortalite ve kardiyovasküler olay riskinin aslında hastaların irisin direnci evresinde olduklarını göstermişlerdir. Yine kalbin önemli bir irisin üreticisi olarak irisinin mitokondriden daha çok kullanımı ve sonuçta ATP kaybını da tetikleyebileceği ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (Shen ve ark., 2017).

### **2.5.6. Serum İrisinin Diğer Hastalıklarda Düzeyleri**

Serum irisin düzeyleri diyabette düşüktür (Moreno-Navarrete ve ark., 2013, Liu ve ark., 2013, Kurdiova ve ark., 2014). Böbrek yetersizliği olan diyabet hastalarında da düşük bulunmuştur (Liu ve ark., 2014). Gebelikte serum irisin düzeyleri artar, ancak gestasyonel diyabetes mellitusu olanlarda olmayanlara göre belirgin dşme görülür

(Ebert ve ark., 2014b). Tip 2 diyabetes mellitus, obezite ve metabolik sendromda ortak patofizyolojik sorun insülin direncidir. Metabolik sendromda irisin düzeylerinin arttığı (Park ve ark., 2013) veya azaldığı (Yan ve ark., 2014) konusunda kesin ortak görüş yoktur. Aynı problem obezitede de vardır. Obezite de irisin düzeyleri arttığını (Aydin ve ark., 2013) ve azaldığını (Moreno-Navarrete ve ark., 2013) iddia eden yayınlar vardır. Nonalkolik karaciğer yağlanması ise azaldığı gösterilmiştir (Polyzos ve ark., 2014). Kronik böbrek yetersizliğinde de azaldığı saptanmıştır (Ebert ve ark., 2014a). Ayrıca bir çalışmada irisin düzeylerinin hipotiroidi hastalarında değişikliğe uğramadığı gösterildi (Yasar ve ark., 2019). Hipertiroidi hastalarında da tiroidstimülan hormon düzeyleri ile ters korelasyonlu olduğu iddia edildi (Sahin ve ark., 2018).

### 3. MATERYAL VE METODLAR

#### 3.1.Olguların Seçimi

Bu çalışma Mart 2018 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında gözlemsel ve prospektif olarak yapıldı. Çalışma süresince ardışık olarak Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Kliniği'nde 4100 adet koroner anjiyografi yapılan hastalardan %90 ve üzerinde ciddi epiardiyal koroner lezyonu olan hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların seçimi çalışma protokolünü bilmeyen 3 kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışmaya dahil etmeme kriterlerimiz: 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olanlar, en az bir epikardiyal koroner arterinde % 90'nın altında lezyon bulunanlar, sinüs dışında anormal ritim bozukluğu olanlar, intrakardiyak ileti defekti veya dal bloğu olanlar, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar, kapak bozukluğu olanlar, kronik böbrek yetersizliği (Kreatinin 1.4 mg/dl'nin üzerinde ise) olanlar, akut veya kronik inflamasyonu olanlar, kronik akciğer veya karaciğer hastalığı olanlar, tiroid bozukluğu veya kanser hastalığı olanlar ve son 1 ay içinde nonsteroid veya steroid türevi antiinflamatuvar ilacı kullanmış olanlar idi. Beta bloker,asetilsalisilik asit, statin, kalsiyum kanal blokeri ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ilaç kullanım oranları kayıt altına alındı. Çalışma sırasında 10 hastanın biyokimyasal tüpleri kaybolduğu için çalışma dışı bırakıldılar. Anjiyografik incelemeler sonrası Rentrop kollateral sınıflamasına göre (Rentrop ve ark., 1989) sınıf 2 (n=26) ve 3 (n=15) olanlar iyi kollateral grubuna, sınıf 0 (n=11) ve 1 (n=34) olanlar kötü kollateral grubuna alındı.

Katılımcıların yaş, kilo, boy ölçümü ve cinsiyet durumları kayıt edildikten sonra sigara içim hikâyesi, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi hastalıkları olup olmadığı ve halen aktif kullandıkları ilaçları incelendi ve kayıt altına alındı. Şeker hastalığı tanısı açlık kan şekeri(AKŞ)126 mg/dl nin üzerinde ise veya herhangi bir antidiyabatik ilaç alıyorsa (Gavin ve ark. 1997) olarak yapıldı. Hipertansiyon tanısı sistolik basıncı  $\geq 140$  mmHg ve diyastolik basıncı  $\geq 90$  mmHg veya herhangi bir antihipetansif ilaç alıyorsa olarak kabul edildi (Chobanianve ark. 2003). Hiperlipidemi tanısı önceden tanımlandığı şekilde Total kolesterol(TK)  $\geq 200$  mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K)  $\geq 130$  mg /dl, trigliserid (TG)  $\geq 150$  mg /dl, yüksek yoğunluklu lipoprotein

kolesterol (YYL-K)  $\leq 40$  mg/dl, olarak yapıldı. (Third Report of the National Cholesterol Education Program [NCEP] 2002)

### 3.1.2. Koroner Anjiyografik İnceleme

Koroner anjiyografi işlemleri Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Kliniği'nin Kardiyak Kateterizasyon Laboratuvarı'nda yapıldı. Bu işlem sırasında standart protokol uygulandı. Bu amaçla Seldinger metodu ile femoral arter ponksiyonu sonrası sağ ve sol 6 ve 7 F Jutkins kateterle sol koroner arterler en az 4 pozda (Örümcek pozisyonu, sağ oblik, ön-arka kraniyal ve sol oblik) ve SKA en az 2 pozda (Sol oblik ve sol kraniyal) en az 80 görüntü kare sayısı olacak şekilde çekim yapıldı ve 25 kare/saniye hızında kayıt edildi. Şüpheli lezyonlarda ilave pozlar alınarak lezyon olup olmadığı teyit edildi. Her bir poz için 6-8 mililitre opak madde elle verildi. Bu amaçla her hastaya 50-100 cc arasında non-iyonik radyopak madde kullanıldı ve koroner anatomik inceleme kayıtları çekim yapılan ArtizZee, Siemens (Münih, Almanya) Koroner anjiyografi cihazının arşivine atıldıktan sonra en az 3 kardiyoloji uzmanı tarafından Rentrop sınıflamaları ve lezyon dereceleri ve lezyon tutulumu sayısı not edildi. Bir ihtilaf olduğunda çoğunluğun kararı tıbbi kayıta alındı.

### 3.1.3. Kan Alımı ve Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dâhil olan katılımcıların her birinden ayrı ayrı 10 saatlik açlıktan sonra koroner anjiyo işlemleri öncesinde koldan alınan toplardamar kanı örnekleri alındı. Sonra rutin biyokimyasal ve kan sayımı için tüplere kan alındıktan sonra ayrıca KAG işlemi sonrası %90 ve üzerinde lezyon görüldüğünde irisin incelemeleri için 10 cc kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden alınmadan önceki bir saat içinde hastalardan kısa mesafe yürüme dışında egzersiz yapmamaları istendi. Rutin biyokimyasal tetkiklerde AKŞ, YYL-K, DYL-K, TK, TG, kreatinin, ürik asit ve yüksek duyarlılık-C reaktif protein incelemeleri yapıldı. Ayrıca hemogram için kan örneği analiz edildi. İrisin kan örneği beklerken bozulabileceğinden hızla santrifüje edildikten sonra serum örneği -80

derecede saklanmak ve daha sonra hep birlikte diğer örnekler ile beraber analiz edilmek üzere 2 saat içinde depolandı. Serum santrifüjleri 15dk 4000 devirde yapıldı. Serumirisin düzeyleri ticari olarak elde edilen enzim–linkedimmunosorbentassay kit–ELİSA-(İrisin ELISA kit, BioassayTechnologyLaboratoryLtd, Shangai, Cin Halk Cumhuriyeti) yöntemi ile Namık Kemal Araştırma ve Uygulama HastanesiBiyokimya Laboratuvarı’nda ölçüldü. Kitleri üreten fabrikanın katoloğundan elde edilen bilgiler tablo 5 de verilmiştir En düşük saptanabilir irisin katsayısı değişkenliği %10’un altı olarak verilmiştir.

### 3.1.4.Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Vücut Kitle indeksi (body massindex-BMI), Quetelet indeksinden faydalanılarak hesaplandı. Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m<sup>2</sup>)

### 3.2.İrisin Ölçümü

**Tablo 5:** İrisin Kitinin Özellikleri

Çalışmamızda Human İrisin ELISA Kiti kullanıldı	
Ürün adı	Human İrisin ELISA Kit
Ürün Katolog No	E-3253Hu
Algılama Aralığı	0.2-60 ng/ml
Sensitivity	0.095 ng/ml
İntra-Assay	CV<%8
İnter-Assay	CV (katsayı değişkenliği)
CV=(Standart deviasyon X mean) / 100	

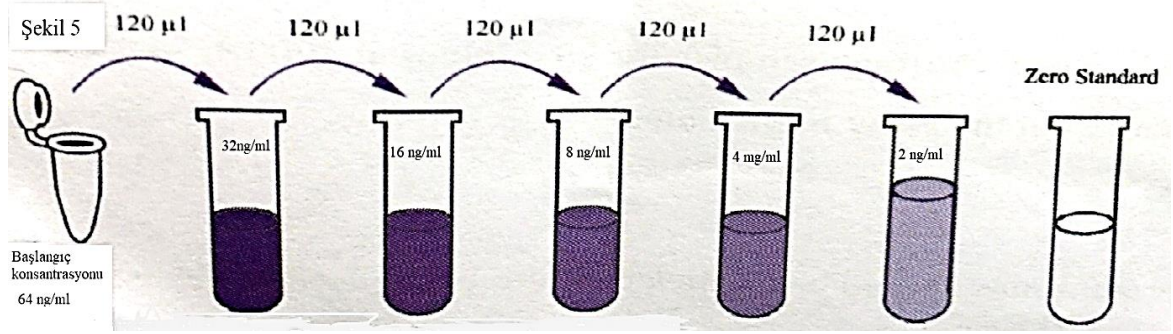
#### 3.2.1. Reaktifler ve materyaller

- 37 derece±0.5 inkübatör
- Standart solüsyon 64 ng/ml
- Önceden hazır kaplanmış Elisatabakıcığı

- Standart çözeltili
- Streptavisin-HRP
- Stop solüsyonu
- Substrate A ve B
- Yıkama tampon konsantrasyonu (X25)
- Biotnylatedhuman irisin antikoru
- Tabakcık kapağı
- Fermuarlı çanta
- Absorban kâğıt
- Pipet
- Temiz tüp
- Distile su
- $450\pm 10$  nm dalga boyu filtre ile mikrotabaka okuyucu

### **3.2.2.İrisin Reaktiflerinin Hazırlanması**

1. Kullanımdan önce kitin tüm bileşenleri oda sıcaklığına (18-25°C) alındı.
2. Dilüsyon tamponu şekil 5 deki gibi hazırlandı.
3. Standart çalışma çözeltisi:15 dakika boyunca 1000 g'de standart santrifüj edildi. Referans Standart 1.0 mL eklendi. Örnek seyreltili 10 dakika ve birkaç kez çevrildi. Bir pipet ile karıştırılarak iyice erimesi sağlandı. Seyreltme yöntemi: 7 ependorf tüpü alınır ve her tüp için 500 µl referans standardı ve numune seyreltili eklenir.
4. Biotnylateddetection Ab çalışma solüsyonu:



**Şekil 5:** İrisin Standart Çözeltisinin Hazırlanması

### 3.2.3. Analiz

Tabaktaki kuyucuklara sırasıyla şu işlemler uygulandı; ilgili kuyucuklara 120 µL örnek ve standart konuldu. Kuyucuklara 120 µL biotinylated detection Ab konuldu. 37°C’de 45 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklara 100 µL HRP conjugate konuldu ve 37 °C’de 30 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 90 µL substrat reaktifi konuldu ve 37°C’de 15 dakika inkübasyon yapıldı. Reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. Kuyucuklar bekletmeden ELISA cihazında 450 nm’de ölçümleri yapıldı.

### 3.2.4. İrisin Analizinin Özeti

- Tüm reaktanlar, örnekler ve standartlar hazırlandı.
- Eliza reaktanına örnek her bir kuyucukta eklendi.
- 37 °C’de 60 dakika inkübasyon
- Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama
- A ve B substrat solüsyonu eklendi. 37 °C’de 10 dakika beklendi
- Stop solüsyonu eklendi ve renk oluşturuldu.
- 10 dakika içinde optik yoğunluk değerleri okundu
- Değerlere göre oluşturulmuş algoritma yazılımı ile opsantrasyonları tayin edildi.
- 450 nm’de ELISA cihazında okutma.

Örneklerin değerleri hesaplandı ve kontrol düzeylerinin kit prospektüsünde verilen aralık içerisinde olduğu belirlendi.



### **3.3.Etik Kurul Onayı**

Etik Kurul Onayı, çalışma öncesi Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Etik Kurul Karar No:2018.18.02.03 (Bkz. ek:1). Ayrıca çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı (Bkz. ek:2).

### **3.4.İstatiksel Analiz**

SPSS18 yazılımı(SPSS Inch, Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) ile değişken verileri analiz edildi. Shapiro-Wilk dağılım testi ile değişken dağılımlarının parametrik olup olmadığı diğer anlamda normal dağılımlı olup olmadığı test edildi. Normal dağılımlı ise iki grup karşılaştırmaları için student testi normal dağılmayan değişkenler ise Mann-whitneyU testiile karşılaştırma yapıldı. Kategorik değişkenleri için içinKi-kare testi eğer herhangi bir grupta kategorik değişken sayısı 5'in altında ise Fischer testi p değeri sonucu kabul edildi. İrisinin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile yapıldı. İrisin düzeyini etkileyebilecek kriterleri için bağımlı değişken olmak üzere yavaş akımı etkileyebilecek değişkenlerin belirlenmesi için lineer regresyon analizleri yapıldı. P değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

İyi (n=41) ve kötü (n=45) kollateral grubunun karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet oranı, VKİ, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içme ve aile öyküsü oranları benzer idi (Tüm p değerleri > 0.05). (Bkz.6). Her iki grubun biyokimyasal değişkenlerinin serum değerleri karşılaştırıldığında; AKŞ, TK, TG, YYL-Kolesterol, DYL-Kolesterol, kreatinin ve serum CRP düzeyleri benzer idi (Tüm değerler için p>0.05). Serum irisin düzeyleri de iyi kollateral ve kötü kollateral grubu arasında fark göstermedi. (17585[882-37741]pg/ml ve (17504 [813-47683]pg/ml, p=0.772) (Bkz. Tablo 6).

**Tablo 6.** İyi ve kötü kollateral grubunun demografik, antropolojik, biyokimyasal ve özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İyi kollateral grubu n=41	Kötü kollateral grubu n=45	P değeri
Yaş, yıl	62.3±9.6	59±9.3	0.104*
Kadın/Erkek	8/33	6/39	0.512†
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	27.8±5.1	27.7±4.3	0.982†
Diyabet, n (%)	19(46.3)	22(48.9)	0.813†
Hipertansiyon, n (%)	21(51.2)	18(40)	0.297†
Hiperlipidemi, n (%)	28 (68.3)	30(66.7)	0.872†
Sigara, n (%)	28(68.3)	33(73.3)	0.607†
Aile Öyküsü	30 (73.2)	30 (66.7)	0.512†
Açlık şekeri, mg/dl	119(69-418)	130(79-347)	0.243‡
Total kolesterol, mg/dl	174(72-481)	169(86-289)	0.470‡
Trigliserid, mg/dl	196±117	198±109	0.910*
YYL-kolesterol, mg/dl	42(29-83)	43(23-80)	0.483‡
DYL -kolesterol, mg/dl	87.5(43-347)	92(37-162)	0.551‡
Kreatinin, mg/dl	0.84(0.61-1.32)	0.91(0.7-1.29)	0.218‡
Serum İrisin, pg/ml	17585(882-37741)	17504(813-47683)	0.772‡
İrisin-C reaktif protein, mg /dl	5.6(0.2-9.3)	4.9(0.1-9.8)	0.905‡
SVEF %	58.5±5.2	56.8±4.4	0.266*
İlaç kullanımı, n (%)			
Beta bloker	19(46.3)	25(55.6)	0.393†
Kalsiyum kanal blokeri	18(43.9)	16	0.429†
Asetilsalisilik asit	36 (87.8)	39(86.7)	0.875†
Statin	29(70.7)	33(73.3)	0.788†
ADEİ/ARB	21(51.2)	20(44.4)	0.530†

OAD	8(19.5)	13(28.9)	0.312 <sup>†</sup>
İnsülin	5(12.2)	5(11.1)	0.876 <sup>  </sup>

\*Student t testi, <sup>†</sup>Kikare testi, <sup>‡</sup>Mann Whitney U testi, <sup>||</sup>Fisher test, ADEİ/ARB, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokeri; OAD, oral antidiyabetik; yd, yüksek duyarlıklı. YYL, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; DYL, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

İki grup arasında SVEF yüzdeleri de benzerdi ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). İyi kollateral grubunda 3 damar ( $p=0.045$ ) ve KTO ( $p<0.01$ ) oranları daha yüksekti. Serum irisin düzeyleri açlık kan şekeri ( $r=-0.199$ ;  $p=0.066$ ) ve trigliserid düzeyleri ( $r=-0.282$ ;  $p=0.009$ ) ile negatif yönlü korelasyonlu idi.

**Tablo 7.** Çalışma Popülasyonunun Koroner Anjiyografik Özellikleri

Değişkenler	İyi kollateral grubu n=41	Kötü kollateral grubu n=45	P değeri*
1 damar hastalığı	10 (24.4)	20 (44.5)	0.204
2 damar hastalığı	17(41.5)	18(40)	0.890
3 damar hastalığı	14(34.1)	7(15.6)	0.045
KTO varlığı	32(78)	22 (48.9)	0.005
RentropKollateral Sınıfı			
0		11(24.5)	
1		34 (75.6)	
2	26(63.4)		
3	15(36.6)		

\*Kikare testi; KTO, Kronik total oklüzyon

Yaş, VKİ, TK, trigliserid, DYL-kolesterol, YYI-Kolesterol, kreatinin, CRP ve SVEF ile korelasyonu yoktu (Hepsi için  $p>0.05$ ) (Tablo 8).

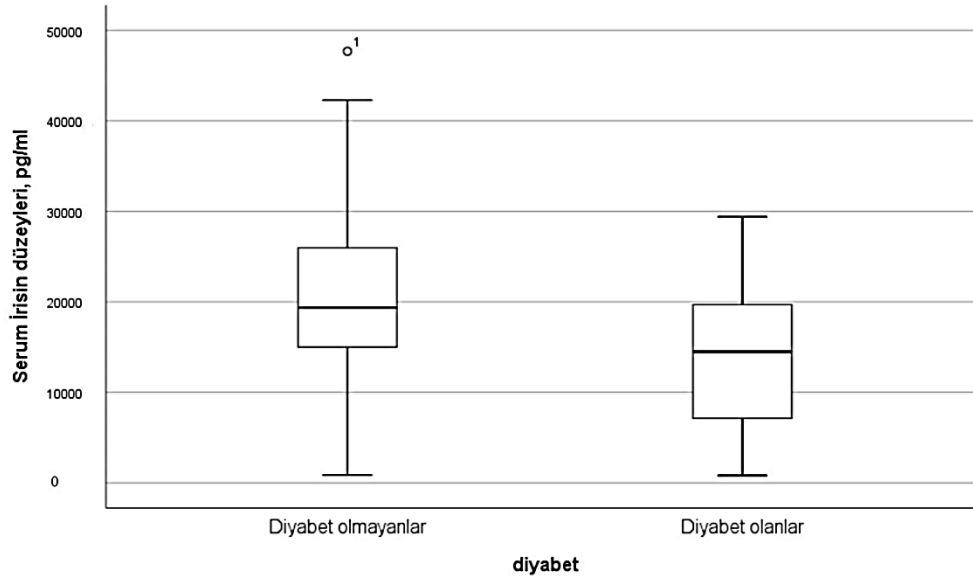
**Tablo 8.** İrisin değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonu

Değişkenler	Korelasyon katsayısı(r*)	p
Yaş	0.062	0.571
VKİ	-0.011	0.954
<b>Açlık şekeri,</b>	<b>-0.199</b>	<b>0.066</b>
Total kolesterol,	-0.101	0.353
<b>Trigliserid,</b>	<b>-0.282</b>	<b>0.009</b>
YYL-kolesterol	0.148	0.175
DYL-kolesterol	-0.081	0.461
Kreatinin	-0.014	0.902
Yd-C reaktif protein	-0.035	0.753
SVEF	-0.024	0.876
*Spearman korelasyon testi		

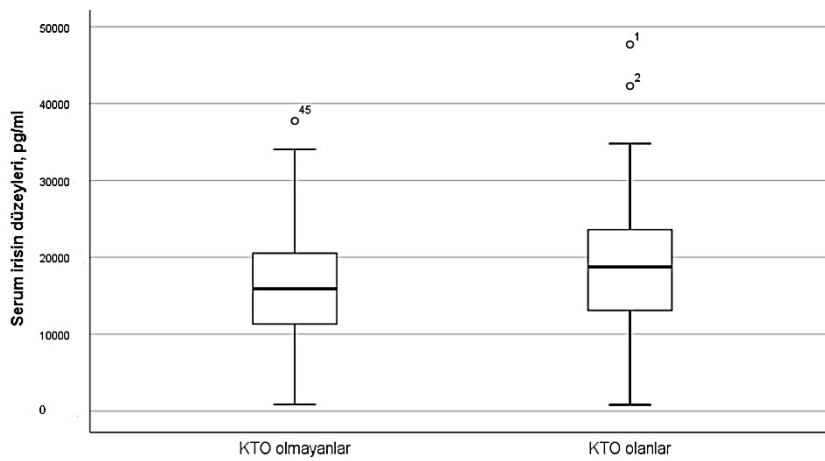
Serum irisin düzeylerinin çalışma popülasyonundaki demografik ve klinik özelliklerine göre erkek, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara aile öyküsü ve çok damar hastalığı olan ve olmayan şeklinde ikili karşılaştırmalarında fark göstermiyordu. Ancak diyabet olanlarda(=41) (14485[813-29398] pg/ml) olmayanlara göre (n=45; 19724[865-47683]pg/ml daha düşüktü(p=0.002) (Şekil 6). KTO olanlarda (n=54; 18756[813-47683] pg/ml) ise olmayanlara göre (n=32;15906 [865-37741] pg/ml) daha yüksekti (p=0.038)(Tablo 9, Şekil 7).

**Tablo 9.** Demografik ve anjiografik özelliklerine göre çalışma popülasyonunda irisin değerlerinin karşılaştırılması

Demografik özellikler		n	İrisin düzeyleri* Ortanca(Minimum-maksimum)
Cinsiyet	Kadın	14	17432(813-34793)
	Erkek	72	23631(917-47683)
	p	0.235	
Diyabet	ŞH +	41	14485(813-29398)
	ŞH-	45	19724(865-47683)
	p	<b>0.002</b>	
Hipertansiyon	HT+	39	15926(813-34793)
	HT-	47	19192 (865-47683)
	p	0.195	
Hiperlipidemi	HPL+	58	17432 (813-42277)
	HPL-	28	19048(2597-47683)
	p	0.381	
Sigara	S+	61	17361(813-67200)
	S-	25	19505(917-67200)
	p	0.898	
Aile Öyküsü	AÖ+	60	15596(813-37741)
	AÖ-	26	18727(882-47683)
	p	0.102	
KTO varlığı	KTO+	54	18756(813-47683)
	KTO-	32	15906(865-37741)
	p	0.038	
Çok damar hastalığı>2	ÇDH+	56	17076(813-47683)
	ÇDH-	30	17361(865-34037)
	p	0.768	
*Mann-Whitney U testi			



Şekil 6. Diyabeti olan ve olmayanlarda serum irisin düzeyleri (p=0.002).



Şekil 7. Kronik total lezyonu olmayan ve olanlarda serum irisin düzeyleri (p=0.038)

Stepwise lineer regresyon analizinde bizim çalışmamızdaki serum irisin düzeylerini belirleyen ana faktör diyabetin ( $\%R^2 = 35.6$ ,  $p=0.001$ ) ve KTO ( $\%R^2 = 20.$ ,  $p=0.042$ ) varlığı olarak bulundu (Tablo 10.)

**Tablo 10.** İrisin düzeylerinin lineer regresyon analizi ile öngördürücülerinin analizi

Değişkenler	Standartized $\beta$	%R <sup>2</sup>	P değeri
Diyabet	-6765±1986	35.6	0.001
KTO varlığı	7961±2167	20.1	0.042
Tüm R <sup>2</sup> değeri %55.6 olup diyabetin kan irisin düzeylerini belirlemedeki katkısının yüzdesini gösterir.			

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu olarak artmış serum irisin düzeylerinin diyabetik hastalarda düşerken KTO'su olanlarda yüksek olması idi. Çalışmamızın ana sorgusu olan irisin ve KKA gelişimi arasında ilişki yoktu. Serum irisin düzeyleri AKŞ ve trigliserid düzeyleri ile ters korelasyonlu iken VKİ ile ilişkili değildi.

VKİ ve insülin direnci arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir.2013 den beriyapılan klinik çalışmalarda irisin düzeylerinin diyabetli hastalarda düşük olduğu iyi bilinmektedir (Liu ve ark., 2013, Ebert ve ark., 2014b, Kurdiova ve ark., 2014, Moreno-Navarrete ve ark., 2013).. İrisinin kardiyoprotektif bir glikoprotein olarak kabul edilir (Wang ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da irisin düzeylerinin diyabetiklerde düşük olması beklenen bir bulguydu. Ayrıca irisinin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri de bilinmektedir(Liao ve ark., 2019), kardiyak progenitör hücre aracılıklı kardiyak tamiri hızlandırdığı ve apoptozisi azaltır (Zhao ve ark., 2019). Dolayısıyla diyabetikler irisin kaynaklı kardiyoproteksiyondan yararlanamamaktadırlar.Maalesef isinindiyabetik hastalarda niçin düştüğünü kesin gösterebilen hayvan ve insan deneyleri halen yoktur.. Özellikle bu irisinin diyabetik hastalarda tedavi edici özelliği olabilir. Bu konuda önemli bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Daha önceki bir çalışmada serum irisin düzeyleri CRP ile korelasyonsuz, AKŞ ve trigliserid ile ters korelasyonlu bulundu (Elizondo-Montemayor ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da bu bulguları doğruladı. Obezitede irisinin hem arttığını(Aydin ve ark., 2013)hemde azaldığını (Moreno-Navarrete ve ark., 2013)iddia eden yayınlar var, fakat bizim bulgularımız VKİ ile irisin arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. Bu bulgu serum irisin düzeylerinin diyabette insülin direnci ile ilgili olmayan başka bir mekanizma nedeniyle düştüğünü düşündürmektedir. İnsan hücre zarında bulunan FNDC5 isimli reseptörün yıkılımı ile oluşan irisinin diyabetiklerde FNDC5 gen ekspresyonunun bozulduğu gösterildi (Kurdiova ve ark, 2015). Yine de gen ekspresyonu ve protein oluşumu için gerekli olan mikro RNA düzeylerinin daha detaylı çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KTO'su olanlarda daha yüksek irisin düzeyleri bulmamız ilginç bir sonuçtu. Daha önce yapılan Hsieh ve ark.'nın(Hsieh ve ark., 2018)399 kişilik AMI sonrası 3 yıllık mortalite ve morbidite takiplerinde yüksek irisin düzeyleri ile kardiyovasküler kötü olay ve mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Yine Shen ve



arkadaşlarıda(Shen ve ark., 2017) akut kalp yetersizliği geçirenleri 1 yıl takip ettiklerinde yüksek irisin düzeyleri olanlarda daha fazla mortalite olduğunu gösterdiler. Bu iki çalışmanın sonuçları ve bizim çalışmamızın bulguları birlikte değerlendirildiğinde, KTO'lu hastaların yüksek irisin düzeylerine sahip olması sürpriz değildi. İrisin beyaz yağ hücrelerinde ki mitokondrileri içindeki ayırıcı protein (uncoupling protein-1) isimli pompayı çalıştırarak mitokodriyal ATP üretimi artar, ısı üretimi artar ve glukoz dengesi sağlanır. Dolayısıyla enerji yakılımı hızlandırır. KTO' hastalarda irisinin mitokondriden daha çok ATP üretimi ihtiyacını karşılamak için arttığını ve bu artışı karşılamak için sağlam miyositlerden ve diğer organlarda irisin salınımı arttığını teorik olarak düşünebiliriz. Ayrıca yüksek irisin düzeylerine hücresele düzeyde zamanla tolerans gelişiyor olabilir. Bu daha ileri çalışmalarla ispatlanana kadar teori literatürde Shen ve arkadaşlarıda benzer yorumu ileri sürmüşlerdir. Ancak KAH'lı ve kalp yetersizliği olan hastalarda FNDC5 gen ekspresyonu ve mikro RNA düzeyleri ile ilgili hiçbir çalışma yoktur.

### **5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları var. Birincisi nispeten az sayıda hastada çalışılmasıdır. İkincisi, çalışmamızda biz SYNTAX skoruna bakmadık, ancak tutulan damar sayısını saptadık. Çalışmada irisinin tutulan koroner arter lezyonu sayısı ile uyumlu olmaması idi. Efe ve ark. irisin düzeyleri ve SYNTAX skoru arasında ilişki saptamışlar (Efe ve ark., 2017). SYNTAX skoru koroner arter ciddiyetini ve lezyon kompleksitesini değerlendiren en güncel bir skorlama sistemidir (<http://syntax.com>). Biz bunu çalışmamızın eksikliklerinden biri olarak kabul ediyoruz. Bu nedenle verilerimizde SYNTAX skorunun irisin ile ilişkili olup olmadığına alt analiz olarak bakmayı planlıyoruz. Ancak tutulan damar sayısı ile SYNTAX skoru genellikle koreledir. Üçüncüsü, KAH hastalarında irisinin düzeylerinin düşük olduğunu iddia eden (Gue ve ark,2017) ve yüksek irisin düzeylerinde daha az KAH lezyonu olduğunu iddia eden birbiri ile çok çelişkili literatürde çok az sayıda yayın vardır. Bizde normal koroner arterleri alınan bir kontrol grubu olsaydı irisinin KAH olan ve olmayanlarda da karşılaştırmasını yapabiliriz. Sonuncusu, biz hastalardan sadece KAG işlemi sonrası %90 ve üzerinde lezyon görüldüğünde aldık. Bu nedenle irisinin gün içi olabilecek potansiyel kan düzeyi değişikliklerini göz önüne almadık. Ancak literatürde irisinin biyolojik saati ile ilgili değiştiğini gösteren veri yoktur.

## 6.SONUÇ

İrisin diyabetik hastalarda düşük düzeyde bulunur. KKA oluşumu ile ilişkili değildir, KTO ile ilişkili bir biyobelirteçdir ve KTO'lularda artmış düzeylerinin kesin sebebi belirli değildir. İrisinin kalbin korunması ve doku iyileşmesi için gerekli enerji ve ısı üretimini tetikleyen bir glikoprotein olduğunu ve belirli bir metabolik enerji ihtiyacı eşliğinden sonra daha da arttığını düşünüyoruz. Bu nedenle ek çalışmalar ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1985. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*, 312, 932-6.
- ABACI, A., OGUZHAN, A., KAHRAMAN, S., ERYOL, N. K., UNAL, S., ARINC, H. & ERGIN, A. 1999. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*, 99, 2239-42.
- ABD EL-MOTTALEB, N. A., GALAL, H. M., EL MAGHRABY, K. M. & GADALLAH, A. I. 2019. Serum irisin level in myocardial infarction patients with or without heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*, 97, 932-938.
- AKYUZ, A., ALPSOY, S., AKKOYUN, D. C. & GULER, N. 2013. An imaging of paradox flow in coronary artery collateralization. *Anadolu Kardiyol Derg*, 13, E38.
- AKYUZ, A., AYDIN, F., ALPSOY, S., OZKARAMANLI GUR, D. & GUZEL, S. 2019. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow. *Anatol J Cardiol*, 22, 177-184.
- ALIZADEH DEHNAVI, R., DE ROOS, A., RABELINK, T. J., VAN PELT, J., WENSINK, M. J., ROMIJN, J. A. & TAMSMA, J. T. 2008. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis*, 200, 417-23.
- ANASZEWICZ, M., WAWRZENCZYK, A., CZERNIAK, B., BANAS, W., SOCHA, E., LIS, K., ZBIKOWSKA-GOTZ, M., BARTUZI, Z. & BUDZYNSKI, J. 2019. High leptin and low blood adiponectin, TNF-alpha and irisin blood concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular disorders. *Kardiol Pol*.
- AYDIN, S. 2014. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56, 94-110.
- AYDIN, S., AYDIN, S., KOBAT, M. A., KALAYCI, M., EREN, M. N., YILMAZ, M., KULOGLU, T., GUL, E., SECEN, O., ALATAS, O. D. & BAYDAS, A. 2014. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides*, 56, 141-5.
- AYDIN, S., AYDIN, S., KULOGLU, T., YILMAZ, M., KALAYCI, M., SAHIN, I. & CICEK, D. 2013. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*, 50, 13-8.

- BALE, J. R., RYAN, T. J., REDDY, K. S. & HOWSON, C. P. 1998. *Control of cardiovascular diseases in developing countries: research, development, and institutional strengthening*, National Academies Press.
- BAROLDI, G., MANTERO, O. & SCOMAZZONI, G. 1956. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res*, 4, 223-9.
- BERRY, C., BALACHANDRAN, K. P., L'ALLIER, P. L., LESPERANCE, J., BONAN, R. & OLDROYD, K. G. 2007. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J*, 28, 278-91.
- BILLINGER, M., KLOOS, P., EBERLI, F. R., WINDECKER, S., MEIER, B. & SEILER, C. 2002. 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*, 40, 1545-50.
- BOSTROM, P., WU, J., JEDRYCHOWSKI, M. P., KORDE, A., YE, L., LO, J. C., RASBACH, K. A., BOSTROM, E. A., CHOI, J. H., LONG, J. Z., KAJIMURA, S., ZINGARETTI, M. C., VIND, B. F., TU, H., CINTI, S., HOJLUND, K., GYGI, S. P. & SPIEGELMAN, B. M. 2012. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481, 463-8.
- BUSCEMI, S., CORLEO, D., VASTO, S., BUSCEMI, C., MASSENTI, M. F., NUZZO, D., LUCISANO, G., BARILE, A. M., ROSAFIO, G., MANIACI, V. & GIORDANO, C. 2018. Factors associated with circulating concentrations of irisin in the general population cohort of the ABCD study. *Int J Obes (Lond)*, 42, 398-404.
- CHEN, R. R., FAN, X. H., CHEN, G., ZENG, G. W., XUE, Y. G., LIU, X. T. & WANG, C. Y. 2019. Irisin attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis via Nrf2 mediated inhibition of ROS/ TGFbeta1/Smad2/3 signaling axis. *Chem Biol Interact*, 302, 11-21.
- CHILIAN, W. M. & LAYNE, S. M. 1990. Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res*, 66, 1227-38.
- CONTE, G. & PELLEGRINI, A. 1984. On the development of the coronary arteries in human embryos, stages 14-19. *Anat Embryol (Berl)*, 169, 209-18.
- DENG, W. 2016. Association of Serum Irisin Concentrations with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit*, 22, 4193-4197.
- DESCH, S., DE WAHA, S., EITEL, I., KOCH, A., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2010. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 106, 605-11.

- DEUSSEN, A., OHANYAN, V., JANNASCH, A., YIN, L. & CHILIAN, W. 2012. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol*, 52, 794-801.
- EBERT, T., FOCKE, D., PETROFF, D., WURST, U., RICHTER, J., BACHMANN, A., LOSSNER, U., KRALISCH, S., KRATZSCH, J., BEIGE, J., BAST, I., ANDERS, M., BLUHER, M., STUMVOLL, M. & FASSHAUER, M. 2014a. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*, 170, 501-6.
- EBERT, T., STEPAN, H., SCHREY, S., KRALISCH, S., HINDRICKS, J., HOPF, L., PLATZ, M., LOSSNER, U., JESSNITZER, B., DREWLO, S., BLUHER, M., STUMVOLL, M. & FASSHAUER, M. 2014b. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*, 65, 153-8.
- EFE, T. H., ACAR, B., ERTEM, A. G., YAYLA, K. G., ALGUL, E., YAYLA, C., UNAL, S., BILGIN, M., CIMEN, T., KIRBAS, O. & YETER, E. 2017. Serum Irisin Level Can Predict the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Stable Angina. *Korean Circ J*, 47, 44-49.
- ELIZONDO-MONTEMAYOR, L., GONZALEZ-GIL, A. M., TAMEZ-RIVERA, O., TOLEDO-SALINAS, C., PESCHARD-FRANCO, M., RODRIGUEZ-GUTIERREZ, N. A., SILVA-PLATAS, C. & GARCIA-RIVAS, G. 2019. Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm*, 2019, 6737318.
- ELSMAN, P., VAN 'T HOF, A. W., DE BOER, M. J., HOORNTJE, J. C., SURYAPRANATA, H., DAMBRINK, J. H. & ZIJLSTRA, F. 2004. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J*, 25, 854-8.
- FERRER-MARTINEZ, A., RUIZ-LOZANO, P. & CHIEN, K. R. 2002. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn*, 224, 154-67.
- FUKAI, M., II, M., NAKAKOJI, T., KAWAKATSU, M., NARIYAMA, J., YOKOTA, N., NEGORO, N., KOJIMA, S., OHKUBO, T., HOSHIGA, M., NAKAJIMA, O. & ISHIHARA, T. 2000. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol*, 35, 103-11.
- GATZOV, P., MANGINAS, A., VOUDRIS, V., PAVLIDES, G., GENCHEV, G. D. & COKKINOS, D. V. 2003. Blood flow velocity in donor coronary artery depends on the degree and pattern of collateral vessel development: a study using thrombolysis in myocardial infarction frame count method. *Catheter Cardiovasc Interv*, 60, 462-8.

- GOEL, P. K., GUPTA, S. K., AGARWAL, A. & KAPOOR, A. 2001. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*, 52, 507-14.
- GOK, G., SINAN, U. Y., OZYUNCU, N. & ZOGHI, M. 2018. The prevalence of cardiovascular diseases, risk factors, and cardiovascular drug therapy in very elderly Turkish patients admitted to cardiology clinics: A subgroup analysis of the ELDER-TURK study. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 46, 283-295.
- GROSS, L., EPSTEIN, E. Z. & KUGEL, M. A. 1934. Histology of the Coronary Arteries and their Branches in the Human Heart. *Am J Pathol*, 10, 253-274.7.
- GULATI, M., COOPER-DEHOFF, R. M., MCCLURE, C., JOHNSON, B. D., SHAW, L. J., HANDBERG, E. M., ZINEH, I., KELSEY, S. F., ARNSDORF, M. F., BLACK, H. R., PEPINE, C. J. & MERZ, C. N. 2009. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*, 169, 843-50.
- GUO, W., ZHANG, B. & WANG, X. 2017. Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*.
- HEIL, M. & SCHAPER, W. 2004. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res*, 95, 449-58.
- HISAMATSU, T., MIURA, K., ARIMA, H., FUJIYOSHI, A., KADOTA, A., KADOWAKI, S., ZAID, M., MIYAGAWA, N., SATOH, A., KUNIMURA, A., HORIE, M. & UESHIMA, H. 2018. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: A prospective, population-based study. *Int J Cardiol*, 267, 177-182.
- HSIEH, I. C., HO, M. Y., WEN, M. S., CHEN, C. C., HSIEH, M. J., LIN, C. P., YEH, J. K., TSAI, M. L., YANG, C. H., WU, V. C., HUNG, K. C., WANG, C. C. & WANG, C. Y. 2018. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 261, 12-17.
- IKONOMIDIS, I., MICHALAKEAS, C. A., PARISSIS, J., PARASKEVAIDIS, I., NTAI, K., PAPADAKIS, I., ANASTASIOU-NANA, M. & LEKAKIS, J. 2012. Inflammatory markers in coronary artery disease. *Biofactors*, 38, 320-8.
- KAHN, J. K. 1993. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*, 126, 561-4.
- KANEDA, H., NAKAJIMA, T., HARUYAMA, A., SHIBASAKI, I., HASEGAWA, T., SAWAGUCHI, T., KUWATA, T., OBI, S., ARIKAWA, T., SAKUMA, M., AMANO, H., TOYODA, S., FUKUDA, H. & INOUE, T. 2018. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS One*, 13, e0201499.

- KARAKAYA, O., KOCER, A., ESEN, A. M., KARGIN, R. & BARUTCU, I. 2011. Impaired cerebral circulation in patients with slow coronary flow. *Tohoku J Exp Med*, 225, 13-16.
- KERSTEN, J. R., PAGEL, P. S., CHILIAN, W. M. & WARLTIER, D. C. 1999. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*, 43, 44-57.
- KHORASANI, Z. M., BAGHERI, R. K., YAGHOUBI, M. A., CHOBKAR, S., AGHAEI, M. A., ABBASZADEGAN, M. R. & SAHEBKAR, A. 2019. The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*, 13, 786-790.
- KIM, H., WRANN, C. D., JEDRYCHOWSKI, M., VIDONI, S., KITASE, Y., NAGANO, K., ZHOU, C., CHOU, J., PARKMAN, V. A., NOVICK, S. J., STRUTZENBERG, T. S., PASCAL, B. D., LE, P. T., BROOKS, D. J., ROCHE, A. M., GERBER, K. K., MATTHEIS, L., CHEN, W., TU, H., BOUXSEIN, M. L., GRIFFIN, P. R., BARON, R., ROSEN, C. J., BONEWALD, L. F. & SPIEGELMAN, B. M. 2018. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via alphaV Integrin Receptors. *Cell*, 175, 1756-1768.e17.
- KUHL, J. T., GEORGE, R. T., MEHRA, V. C., LINDE, J. J., CHEN, M., ARAI, A. E., DI CARLI, M., KITAGAWA, K., DEWEY, M., LIMA, J. A. & KOFOED, K. F. 2016. Endocardial-epicardial distribution of myocardial perfusion reserve assessed by multidetector computed tomography in symptomatic patients without significant coronary artery disease: insights from the CORE320 multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, 779-87.
- KURDIOVA, T., BALAZ, M., VICIAN, M., MADEROVA, D., VLCEK, M., VALKOVIC, L., SRBECKY, M., IMRICH, R., KYSELOVICOVA, O., BELAN, V., JELOK, I., WOLFRUM, C., KLIMES, I., KRSSAK, M., ZEMKOVA, E., GASPERIKOVA, D., UKROPEC, J. & UKROPCOVA, B. 2014. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*, 592, 1091-107.
- LEVIN, D. C. 1974. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*, 50, 831-7.
- LI, R. L., WU, S. S., WU, Y., WANG, X. X., CHEN, H. Y., XIN, J. J., LI, H., LAN, J., XUE, K. Y., LI, X., ZHUO, C. L., CAI, Y. Y., HE, J. H., ZHANG, H. Y., TANG, C. S., WANG, W. & JIANG, W. 2018. Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway. *J Mol Cell Cardiol*, 121, 242-255.

- LIAO, Q., QU, S., TANG, L. X., LI, L. P., HE, D. F., ZENG, C. Y. & WANG, W. E. 2019. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis. *Acta Pharmacol Sin*, 40, 1314-1321.
- LIBBY, P. 2007. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*, 65, S140-6.
- LIU, J. J., LIU, S., WONG, M. D., TAN, C. S., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F. & LIM, S. C. 2014. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 28, 208-13.
- LIU, J. J., WONG, M. D., TOY, W. C., TAN, C. S., LIU, S., NG, X. W., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F. & LIM, S. C. 2013. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 27, 365-9.
- LIU, X., MUJAHID, H., RONG, B., LU, Q. H., ZHANG, W., LI, P., LI, N., LIANG, E. S., WANG, Q., TANG, D. Q., LI, N. L., JI, X. P., CHEN, Y. G., ZHAO, Y. X. & ZHANG, M. X. 2018. Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*, 22, 808-822.
- LLOYD-JONES, D., ADAMS, R. J., BROWN, T. M., CARNETHON, M., DAI, S., DE SIMONE, G., FERGUSON, T. B., FORD, E., FURIE, K., GILLESPIE, C., GO, A., GREENLUND, K., HAASE, N., HAILPERN, S., HO, P. M., HOWARD, V., KISSELA, B., KITTNER, S., LACKLAND, D., LISABETH, L., MARELLI, A., MCDERMOTT, M. M., MEIGS, J., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M., NICHOL, G., ROGER, V. L., ROSAMOND, W., SACCO, R., SORLIE, P., ROGER, V. L., THOM, T., WASSERTHIEL-SMOLLER, S., WONG, N. D. & WYLIE-ROSETT, J. 2010. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, e46-e215.
- MATSUNAGA, T., WARLTIER, D. C., WEIHRAUCH, D. W., MONIZ, M., TESSMER, J. & CHILIAN, W. M. 2000. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation*, 102, 3098-103.
- MEIER, B., KILLISCH, J. P., ADATTE, J. J., CASALINI, P. & RUTISHAUSER, W. 1985. [Intracoronary electrocardiography during transluminal coronary angioplasty]. *Schweiz Med Wochenschr*, 115, 1590-3.
- MEIER, P., ANTONOV, J., ZBINDEN, R., KUHN, A., ZBINDEN, S., GLOEKLER, S., DELORENZI, M., JAGGI, R. & SEILER, C. 2009. Non-invasive gene-expression-based detection of well-developed collateral function in individuals with and without coronary artery disease. *Heart*, 95, 900-8.
- MITSUMA, W., KODAMA, M., HIRONO, S., ITO, M., RAMADAN, M. M., TANAKA, K., HOYANO, M., SAIGAWA, T., KASHIMURA, T., FUSE, K., OKURA, Y. & AIZAWA, Y. 2007. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and tie-2 in



the coronary circulation of patients with and without coronary collateral vessels. *Circ J*, 71, 343-7.

- MORENO-NAVARRETE, J. M., ORTEGA, F., SERRANO, M., GUERRA, E., PARDO, G., TINAHONES, F., RICART, W. & FERNANDEZ-REAL, J. M. 2013. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, E769-78.
- MORENO, R., CONDE, C., PEREZ-VIZCAYNO, M. J., VILLARREAL, S., HERNANDEZ-ANTOLIN, R., ALFONSO, F., BANUELOS, C., ANGIOLILLO, D. J., ESCANED, J., FERNANDEZ-ORTIZ, A. & MACAYA, C. 2006. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 18, 16-9.
- NAKATANI, D., SATO, H., KINJO, K., MIZUNO, H., HISHIDA, E., HIRAYAMA, A., MISHIMA, M., ITO, H., MATSUMURA, Y. & HORI, M. 2003. Effect of successful late reperfusion by primary coronary angioplasty on mechanical complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 92, 785-8.
- NATIONAL HEART, L. & INSTITUTE, B. 1998. Morbidity & Mortality: Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book/htm>.
- NICOLAU, J. C., PINTO, M. A., NOGUEIRA, P. R., LORGA, A. M., JACOB, J. L. & GARZON, S. A. 1997. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol*, 61, 47-54.
- NIEBAUER, J., HAMBRECHT, R., MARBURGER, C., HAUER, K., VELICH, T., VON HODENBERG, E., SCHLIERF, G., KUBLER, W. & SCHULER, G. 1995. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 76, 771-5.
- OKRAINEC, K., BANERJEE, D. K. & EISENBERG, M. J. 2004. Coronary artery disease in the developing world. *American heart journal*, 148, 7-15.
- ONAT, A., YUKSEL, M., KOROGLU, B., GUMRUKCUOGLU, H. A., AYDIN, M., CAKMAK, H. A., KARAGOZ, A. & CAN, G. 2013. [Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 41, 373-8.
- PARK, K. H., ZAICHENKO, L., BRINKOETTER, M., THAKKAR, B., SAHIN-EFE, A., JOUNG, K. E., TSOUKAS, M. A., GELADARI, E. V., HUH, J. Y., DINCER, F., DAVIS, C. R., CROWELL, J. A. & MANTZOROS, C. S. 2013. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 4899-907.

- PEDERSEN, B. K., AKERSTROM, T. C., NIELSEN, A. R. & FISCHER, C. P. 2007. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985), 103, 1093-8.
- PIJLS, N. H., BECH, G. J., EL GAMAL, M. I., BONNIER, H. J., DE BRUYNE, B., VAN GELDER, B., MICHELS, H. R. & KOOLEN, J. J. 1995. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol*, 25, 1522-8.
- POLYZOS, S. A., KOUNTOURAS, J., ANASTASILAKIS, A. D., GELADARI, E. V. & MANTZOROS, C. S. 2014. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 63, 207-17.
- PRINZMETAL, M., EKMEKCI, A., KENNAMER, R., KWOCZYNSKI, J. K., SHUBIN, H. & TOYOSHIMA, H. 1960. Variantform of angina pectoris, previously undelineated syndrome. *Jama*, 174, 1794-800.
- PRINZMETAL, M., KENNAMER, R., MERLISS, R., WADA, T. & BOR, N. 1959. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*, 27, 375-88.
- RECIO-MAYORAL, A., RIMOLDI, O. E., CAMICI, P. G. & KASKI, J. C. 2013. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6, 660-7.
- 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. *J Am Coll Cardiol*, 5, 587-92.
- RENTROP, K. P., FEIT, F., SHERMAN, W. & THORNTON, J. C. 1989. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation*, 80, 1166-75.
- SAADELDIN, M. K., ELSHAER, S. S., EMARA, I. A., MAGED, M. & ABDEL-AZIZ, A. K. 2018. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: A case control study. *PLoS One*, 13, e0206761.
- SABRI, M. N., DISCIASCIO, G., COWLEY, M. J., ALPERT, D. & VETROVEC, G. W. 1991. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. *Am Heart J*, 121, 876-80.
- SAHIN, M., CANPOLAT, A. G., CORAPCIOGLU, D., CANPOLAT, U., EMRAL, R. & UYSAL, A. R. 2018. Association between circulating irisin levels and epicardial fat in patients with treatment-naive overt hyperthyroidism. *Biomarkers*, 23, 742-747.

- SANCHIS-GOMAR, F., ALIS, R., PAREJA-GALEANO, H., ROMAGNOLI, M. & PEREZ-QUILIS, C. 2014. Inconsistency in circulating irisin levels: what is really happening? *Horm Metab Res*, 46, 591-6.
- SANCHIS-GOMAR, F., LIPPI, G., MAYERO, S., PEREZ-QUILIS, C. & GARCIA-GIMENEZ, J. L. 2012. Irisin: a new potential hormonal target for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes*, 4, 196.
- SCHULTZ, A., LAVIE, L., HOCHBERG, I., BEYAR, R., STONE, T., SKORECKI, K., LAVIE, P., ROGUIN, A. & LEVY, A. P. 1999. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation*, 100, 547-52.
- SEILER, C., POHL, T., WUSTMANN, K., HUTTER, D., NICOLET, P. A., WINDECKER, S., EBERLI, F. R. & MEIER, B. 2001. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 104, 2012-7.
- SEILER, C., STOLLER, M., PITT, B. & MEIER, P. 2013. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J*, 34, 2674-82.
- SESTI, G., ANDREOZZI, F., FIORENTINO, T. V., MANNINO, G. C., SCIACQUA, A., MARINI, M. A. & PERTICONE, F. 2014. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol*, 51, 705-13.
- SEZGIN, A. T., BARUTCU, I., SEZGIN, N., GULLU, H., ESEN, A. M., ACIKGOZ, N., TOPAL, E. & OZDEMIR, R. 2006. Contribution of plasma lipid disturbances to vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Angiology*, 57, 694-701.
- SHEN, S., GAO, R., BEI, Y., LI, J., ZHANG, H., ZHOU, Y., YAO, W., XU, D., ZHOU, F., JIN, M., WEI, S., WANG, K., XU, X., LI, Y., XIAO, J. & LI, X. 2017. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. *Cell Physiol Biochem*, 42, 615-622.
- SHI, G., TANG, N., QIU, J., ZHANG, D., HUANG, F., CHENG, Y., DING, K., LI, W., ZHANG, P. & TAN, X. 2017. Irisin stimulates cell proliferation and invasion by targeting the PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 493, 585-591.
- SIANOS, G., BARLIS, P., DI MARIO, C., PAPAFAKLIS, M. I., BUTTNER, J., GALASSI, A. R., SCHOFER, J., WERNER, G., LEFEVRE, T., LOUWARD, Y., SERRUYS, P. W. & REIFART, N. 2008. European experience with the

retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention*, 4, 84-92.

SIMA, A. V., STANCU, C. S. & SIMIONESCU, M. 2009. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res*, 335, 191-203.

SIMONS, M., ANNEX, B. H., LAHAM, R. J., KLEIMAN, N., HENRY, T., DAUERMAN, H., UDELSON, J. E., GERVINO, E. V., PIKE, M., WHITEHOUSE, M. J., MOON, T. & CHRONOS, N. A. 2002. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation*, 105, 788-93.

TEUFEL, A., MALIK, N., MUKHOPADHYAY, M. & WESTPHAL, H. 2002. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, 297, 79-83.

TUNE, J. D., GORMAN, M. W. & FEIGL, E. O. 2004. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol (1985)*, 97, 404-15.

TURDI, S., KANDADI, M. R., ZHAO, J., HUFF, A. F., DU, M. & REN, J. 2011. Deficiency in AMP-activated protein kinase exaggerates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*, 50, 712-22.

VAN BELLE, E., RIVARD, A., CHEN, D., SILVER, M., BUNTING, S., FERRARA, N., SYMES, J. F., BAUTERS, C. & ISNER, J. M. 1997. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation*, 96, 2667-74.

VANDERGOTEN, P., BENIT, E. & DENDALE, P. 1999. Prinzmetal's variant angina: three case reports and a review of the literature. *Acta Cardiol*, 54, 71-6.

WANG, S., LIAO, J. W., YIN, H. G., JI, H. H., YU, H., ZOU, Y. H. & HU, M. 2019. [The cardiovascular protection of irisin and its research progress in sports field]. *Sheng Li Xue Bao*, 71, 478-484.

WERNER, G. S., FERRARI, M., HEINKE, S., KUETHE, F., SURBER, R., RICHARTZ, B. M. & FIGULLA, H. R. 2003. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation*, 107, 1972-7.

WINDECKER, S., KOLH, P., ALFONSO, F., COLLET, J. P., CREMER, J., FALK, V., FILIPPATOS, G., HAMM, C., HEAD, S. J., JUNI, P., KAPPETEIN, A. P., KASTRATI, A., KNUUTI, J., LANDMESSER, U., LAUFER, G., NEUMANN, F. J., RICHTER, D. J., SCHAUERTE, P., UVA, M. S., STEFANINI, G. G., TAGGART, D. P., TORRACCA, L., VALGIMIGLI, M., WIJNS, W. & WITKOWSKI, A. 2014. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*, 72, 1253-379.

- WOZAKOWSKA-KAPLON, B., NIEDZIELA, J., KRZYZAK, P. & STEC, S. 2009. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J*, 16, 462-8.
- YAN, B., SHI, X., ZHANG, H., PAN, L., MA, Z., LIU, S., LIU, Y., LI, X., YANG, S. & LI, Z. 2014. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*, 9, e94235.
- YASAR, H. Y., DEMIRPENCE, M., COLAK, A., YURDAKUL, L., ZEYTINLI, M., TURKON, H., EKINCI, F., GUNASLAN, A. & YASAR, E. 2019. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*, 63, 16-21.
- YE, L., XU, M., HU, M., ZHANG, H., TAN, X., LI, Q., SHEN, B. & HUANG, J. 2018. TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochem Biophys Res Commun*, 495, 41-45.
- YETKIN, E., TOPAL, E., ERGUZEL, N., SENEN, K., HEPER, G. & WALTENBERGER, J. 2015. Diabetes mellitus and female gender are the strongest predictors of poor collateral vessel development in patients with severe coronary artery stenosis. *Angiogenesis*, 18, 201-7.
- YOON, H. J., JEONG, M. H., CHO, S. H., KIM, K. H., LEE, M. G., PARK, K. H., SIM, D. S., YOON, N. S., HONG, Y. J., KIM, J. H., AHN, Y., CHO, J. G., PARK, J. C. & KANG, J. C. 2012. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in the patients with slow coronary flow. *J Korean Med Sci*, 27, 614-8.
- YU, Q., KOU, W., XU, X., ZHOU, S., LUAN, P., XU, X., LI, H., ZHUANG, J., WANG, J., ZHAO, Y., XU, Y. & PENG, W. 2019. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clin Sci (Lond)*, 133, 611-627.
- ZBINDEN, R., ZBINDEN, S., MEIER, P., HUTTER, D., BILLINGER, M., WAHL, A., SCHMID, J. P., WINDECKER, S., MEIER, B. & SEILER, C. 2007. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14, 250-7.
- ZHAO, J., SU, Z., QU, C. & DONG, Y. 2017. Effects of 12 Weeks Resistance Training on Serum Irisin in Older Male Adults. *Front Physiol*, 8, 171.
- ZHAO, Y. T., WANG, J., YANO, N., ZHANG, L. X., WANG, H., ZHANG, S., QIN, G., DUBIELECKA, P. M., ZHUANG, S., LIU, P. Y., CHIN, Y. E. & ZHAO, T. C. 2019. Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart. *J Cell Physiol*, 234, 1671-1681.

ZOLL, P. M., WESSLER, S. & SCHLESINGER, M. J. 1951. Interarterial coronary anastomoses in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation*, 4, 797-815.

**EKLER****Ek.1**

T.C  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

22/02/2018

Sayın Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Serum İrisin Düzeylerinin Koroner Kollateral Gelişimi İle İlişkisi” başlıklı ve 2018/18/02/03 nolu prospektif araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

<b>NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>					
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. Ufuk COŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030  
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28  
Elektronik Ag: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin Engin Deniz RENÇBER  
e- posta: [edrencber@nku.edu.tr](mailto:edrencber@nku.edu.tr)

## Ek.2

1

**ÇALIŞMANIN ADI**

Serum irisin düzeylerinin koroner kollateral gelişimi ile ilişkisi

**GÖNÜLLÜ HASTA PROTOKOLÜ****BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi doktorunuz olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yürütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayıncılar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

**ARAŞTIRMAYA İLİŞKİN GENEL BİLGİLER**

<b>Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri</b>	<i>Yaş aralığı 35-80 aralığında olmak. Hastanemizde ilk 24 saatte yapılan koroner anjiogramlarında en az bir ana epikardiyal koroner arterlerinin herhangi birinde %90 ve üzerinde darlık saptanan olgular çalışmaya dahil yaş arası akut koroner sendrom ile hastaneye gelen ve koroner anjiyografiye alınacak vakalardan seçilecek olan 90 hasta edilecektir.</i>
<b>Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri</b>	<i>Konjestif kalp yetersizliği (sol ventrikül fırlatma yüzdesi %40 ın altında olanlar), ciddi veya orta kapak hastalığı, diyabetik hastalar veya antidiyabet ilaç kullananlar, önceki geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi olanlar, önceden revaskülarizasyon yapılmış olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, anemi, kronik karaciğer hastalığı, herhangi bir sistemik inflamatuvar hastalıklar, böbrek yetersizliği (serum kreatinin değeri, 1,5 mg /dl den fazla), tiroid bozuklukları, intermittant klidikasyo tarif edenler, bilinen malign hastalığı olanlar ve halihazırda antiinflamatuvar ilaç almış olanlar.</i>

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih



2

**ARAŞTIRMANIN ADI: SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Çalışma Gruplarının Klinik ve Demografik Özellikleri			
Hastanın Adı			
Hastanın Soyadı			
Cinsiyeti(%)			
Yaşı			
Boyu			
Kilosu			
	Group 1 Poor N=45	Group 2 Good N=45	P value
Current smoker(%) (sigara içimi)			
family history of CAD(ailesel kalp)			
Hipertansiyon, n(%)			
Patients with USAP, n(%)			
Duration of AP, minutes			
Diüretik, n(%)			
CCB, n(%)			
Beta blocker, n(%)			
Clopidogrel, n(%)			
Systolic BP, mmHg			
Diastolic BP, mmHg			
Glikoz, mg/dL			
Total kolesterol, mg/dL			
Triglycerides mg/dL			
HDL, kolesterol mg/dL			
LDL, kolesterol mg/dL			
Creatinine, mg/dL			
C-reactive protein mg/dL			
İrisin ng/mL			
Troponin T, pg/mL			
Creatine kinase MB mg/dL			
Presence of total occlusion, n(%)			
Vessel with severe stenosis			
RCA, n(%) sağ koroner arter			
CX, n(%) sirkum flexum			
LAD, n(%) sol koroner arter			

AP, angina pectoris, BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CCB, calcium channel blocker; CX, Circumflex; HDL, high- density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LAD, left anterior descending artery, MB; myocardial band, RCA, right coronary artery; OAD, oral antidiabetic drug; USAP, unstable angina pectoris. A

Gönüllü hastanın hali hazırda kullandığı ilaçlar:

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....
- 6.....
- 7.....
- 8.....
- 9.....
- 10.....