

Kardiyoprotektif ve anjiyojenik bir biyobelirteç olan ghrelin düzeyi koroner kolateral gelişimini ve koroner aterosklerozun ciddiyetini öngördürebilir mi?

As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis?

Dr. Mehmet Kadri Akboğa,¹ Dr. Gülten Taçoş,² Dr. Canan Yılmaz Demirtaş,³
Dr. Sedat Türkođlu,² Dr. Bülent Boyacı,² Dr. Atiye Çengel²

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniđi, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

ABSTRACT

Amaç: Ghrelin ateroskleroz ilerleyişini engelleyerek, damar enflamasyonunu baskılayarak ve yeni damar oluşumunu uyararak kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir etki yaratmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda serum ghrelin düzeyinin koroner kollateral gelişimi ve SYNTAX skoru üzerindeki etkisini incelemektir.

Yöntemler: En az bir büyük koroner arterinde \geq %90 darlık olan toplam 91 hasta ileriye dönük olarak bu kesitsel-gözlemsel çalışmaya alındı. Kollateral derecelendirilmesi Rentrop-Cohen sınıflamasına göre yapıldı. Grade 2 veya 3 kollaterali olan hastalar iyi kollateral grubuna, grade 0 veya 1 kollaterali olan hastalar ise kötü kollateral grubuna dahil edildi. Serum ghrelin ve vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A) düzeyleri radyoimmünoanaliz ve ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Serum ghrelin ve VEGF-A düzeyleri iyi kollateral grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Üstelik, Spearman korelasyon analizinde ghrelin ile SYNTAX skoru ($r=-0.348$, $p=0.001$) arasında anlamlı ters bir korelasyon vardı. Çok-değişkenli lojistik regresyon analizinde ghrelin (odds oranı [OO]: 1.013; %95 güven aralığı [GA]: 1.011–1.017; $p=0.013$), VEGF-A, açlık plazma glukozu ve kronik tam tıkanma varlığının iyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüler olduğu gösterildi. ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizinde ise serum ghrelin kestirim değeri ≥ 781 pg/mL alındığında, iyi koroner kollateral gelişimini %73.1 duyarlılık ve %67.7 özgüllük ile öngördürdüğü saptandı.

Sonuç: Ghrelinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde endotel fonksiyonlarını koruyarak ve yeni damar oluşumunu uyararak iyi koroner kollateral gelişimini sağlarken aynı zamanda koroner ateroskleroz gelişimini engellediği sonucu çıkarılabilir.

Objective: Ghrelin exerts protective effects on cardiovascular system by inhibiting progression of atherosclerosis, suppression of vascular inflammation, and stimulating angiogenesis. Thus, the aim of this study was to investigate the effect of serum ghrelin on coronary collateral development and SYNTAX score in patients with severe coronary artery disease.

Methods: Total of 91 patients who had $\geq 90\%$ stenosis in at least one major coronary artery were prospectively included in this cross-sectional, observational study. Collateral degree was graded according to Rentrop-Cohen classification. Patients with grade 2 or 3 collateral degree were allocated to Good Collateral Group and patients with grade 0 or 1 collateral degree were included in Poor Collateral Group. Ghrelin and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) levels were measured using radioimmunoassay and ELISA kits.

Results: Serum ghrelin and VEGF-A levels were significantly higher in Good Collateral Group. Furthermore, ghrelin level showed significant inverse correlation with SYNTAX score ($r=-0.348$; $p=0.001$). In multivariable regression analysis, ghrelin (Odds ratio, 1.013; 95% confidence interval, 1.011–1.017; $p=0.013$), VEGF-A, fasting plasma glucose and presence of chronic total occlusion were independent predictors of good collateral development. In receiver operating characteristic curve analysis, ghrelin value cut-off point of ≥ 781 pg/mL predicted good collateral development with sensitivity of 73.1% and specificity of 67.7%.

Conclusion: Findings suggested that ghrelin has antioxidant and antiinflammatory properties that protect endothelial functions and also stimulate angiogenesis, which results in development of good coronary collateral and inhibition of progression of coronary atherosclerosis.

Geliş tarihi: 17.01.2017 Kabul tarihi: 06.03.2017

Yazışma adresi: Dr. Gülten Taçoş. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06500 Ankara, Turkey.

Tel: +90 312 - 202 56 33 e-posta: gtacoy@yahoo.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneđi



Koroner anjiyogenez ve koroner kollateral gelişimi (KKG), iskemik miyokart alanlarına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında ateroskleroza karşı kronik uyarlayıcı bir yanıt olarak gelişen anastomotik bağlantılardır.^[1] Akut tıkanıklık gelişen veya ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda, koroner kollateraller miyokart iskemisini, sol ventrikül yeniden biçimlenmesini ve enfarkt genişliğini sınırlandırıp miyokart canlılığının uzun süre devam etmesini sağlayarak majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE), prognoz ve sağkalım (survival) üzerinde olumlu etki yapmaktadır.^[1-4] Kritik koroner arter darlığına bağlı gelişen iskeminin ciddiyeti, koroner kollateral gelişimi için en önemli tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir.^[5] Ancak kollateral gelişim derecesi, aynı ciddiyette koroner arter darlığı olan hastalar arasında bile farklılık göstermektedir. Yeni kapiller damar oluşumu olarak tanımlanan anjiyogenez, iyi koroner kollateral gelişiminde en önemli süreçlerden biridir.^[6] Miyokart iskemisi ve vasküler endotelial büyüme faktörlerini (VEGF) artıran durumların koroner anjiyogenezini uyararak koroner kollateral gelişimini sağladığı bildirilmiştir.^[5,7]

İlk kez 1999 yılında insan ve sıçan midesinden izole edilen ghrelinin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör tipi (GHSR) için bir endojen ligand olarak tanımlanmıştır.^[8] Yakın zamanda yapılan çalışmalar, ghrelinin ve GHSR'nin hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir.^[9,10] Bununla birlikte ghrelinin, endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, endotel hasarını engellediği, vazodilatasyon yapıp koroner kan akışını artırdığı, düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve apoptozu engellediği ve kardiyovasküler sistem üzerindeki antienflamatuvar etkilerinden dolayı ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu etkiler sergilediği bilinmektedir.^[11,12] Ancak bildiğimiz kadarıyla, literatürde koroner arter hastalığında (KAH) serum ghrelininin koroner kollateral gelişimi ve SYNTAX skoru ile belirlenen koroner ateroskleroz yaygınlığı ve karmaşıklığı üzerindeki olası etkilerini araştıran

Kısaltmalar:

ADMA	Asymmetric dimethyl arginine
CLI	Kritik ekstremité iskemisi
GHSR	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör tipi
KAH	Koroner arter hastalığı
KKG	Koroner kollateral gelişimi
ME	Miyokart enfarktüsü
NO	Nitrik oksit
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörleri

herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı koroner kollateral ve SYNTAX skoru ile kardiyoprotektif bir biyobelirteç olan serum ghrelinin düzeyi arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEMLER

Hasta grubu

Kasım 2014 – Ağustos 2015 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğimize kararlı angina pektoris nedeniyle başvuran ve yapılan non-invaziv testin (efor testi veya miyokart perfüzyon sintigrafisi) pozitif çıkması üzerine koroner anjiyografi (KAG) yapıp en az bir büyük koroner arterinde ≥ 90 darlığı olan ardışık 91 hasta kesitsel olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki 39 hasta kötü kollateral dolaşım (Rentrop 0–1) ve 52 hasta ise iyi kollateral dolaşım (Rentrop 2–3) grubunu oluşturdu. Çalışmanın dışlanma kriterleri; akut koroner sendrom, dekompanse kalp yetersizliği, koroner arter revaskülarizasyonu öyküsü, orta-ciddi kalp kapak hastalığı, kronik böbrek hastalığı (eGFR < 60 mL/dk/1.73m²), kronik akciğer hastalığı, sistemik enflamatuvar hastalık, otoimmün hastalık, aktif veya kronik enfeksiyon, hematolojik hastalıklar ve kötücül hastalıkları kapsamaktaydı.

Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması şeklinde tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık kan şekerinin > 126 mgr/dL veya herhangi bir zamandaki kan şekeri ölçümünün > 200 mgr/dL olması veya aktif antidiyabetik ilaç/insülin kullanımı olarak tanımlandı. Aile öyküsü, birinci derece akrabalarından erkek cinsiyet için 55 yaşından önce, kadın cinsiyet için 65 yaşından önce anjina, miyokart enfarktüsü (ME), KAH veya koroner revaskülarizasyonu varlığı olarak tanımlandı. Halen aktif sigara içenler içici olarak kabul edildi. Çalışma öncesi tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma protokolü için de Yerel Etik Kurulu onayı alındı.

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi, rutin olarak 6-French sol ve sağ koroner kateterleri kullanılarak Judkins tekniği ile gerçekleştirildi. Sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) en az dört pozda, sağ koroner arter (RCA) en az iki pozda değerlendirildi. Anjiyogramlar,

hastalar hakkında klinik bilgi sahibi olmayan deneyimli iki ayrı girişimsel kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi. Koroner kollateral dolaşımı Rentrop-Cohen^[13] yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve tıkanmış olan arterdeki kontrast madde tutulumuna göre sınıflandırıldı (Evre 0: Kontrast madde ile dolan kollateral olmaması; Evre 1: Arterin yan dallarının epikardiyal segment doluşu olmadan görüntülenmesi; Evre 2: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla kısmen doluşu; Evre 3: Epikardiyal segmentin kollateral damarlarla tam doluşu). Hastalar kollateral arter gelişim derecelerine göre, Rentrop evre 0-1 (kötü kollateral grubu) ve evre 2-3 (iyi kollateral grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda KAH'nın yaygınlığı ve karmaşıklığını değerlendirmek için SYNTAX skoru da hesaplandı. SYNTAX skoru hesaplanmasında bu skorlama için özel olarak geliştirilmiş program kullanıldı (www.syntaxscore.com). Bu skorlamaya göre %50 ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edilirken %50 daralmanın altındaki lezyonlar skorlamaya dahil edilmedi. Transtorasik ekokardiyografi tüm hastalara yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı.

Biyokimyasal ölçümler

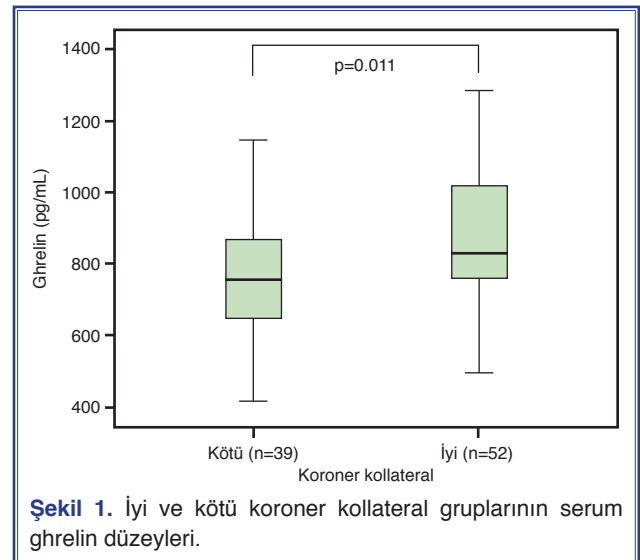
Biyokimyasal ve hematolojik parametreler 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kanlardan ölçüldü. Alınan kan numunelere aprotinin (enzim inhibitörü) eklenip 15 dakika boyunca 1600 atım/dakika hızda hemen santrifüj edildi. Ghrelin, vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, asymmetric dimethyl arginine (ADMA), nitric oxide (NO) ve high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) için, serum numuneleri ayrıldı ve ölçümler yapılmadan önce -70 °C'de muhafaza edildi. Serum ghrelin konsantrasyonu, üretici firmanın (DIAsource Immuno Assays, Louvain-la-Neuve, Belçika) talimatlarına uygun bir şekilde RIA kiti kullanılarak ölçüldü. Serum nitrik oksit (NO) ölçümü için nitrate/nitrite col. Assay kiti (Cayman Chemical, Michigan, USA) ve serum ADMA ölçümü için ELISA kiti (DLD Diagnostika GMBH, Hamburg, Germany) ve VEGF-A ölçümü için platinum ELISA kiti (Bioscience) kullanıldı. Serum hs-CRP düzeyi de immünoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Diğer laboratuvar parametrelerinin değerleri ise standart yöntemler kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca (medyan) değer olarak (beraberinde interquartile range/çeyrekler arası aralık ile) ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student t-testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Serum ghrelin düzeyi ile SYNTAX skoru arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. ROC eğrisi, iyi koroner kollateral gelişimini tahmin etmede ghrelin'in en uygun eşik değerinin (cut-off) belirlenmesi için kullanıldı. İyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücülerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Hosmer ve Lemeshow'a göre tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0.25$ olarak saptanan değişkenler istatistiksel olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon (Backward LR metodu) analizine alındı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois) programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Kötü kolla-



Şekil 1. İyi ve kötü koroner kollateral gruplarının serum ghrelin düzeyleri.

Tablo 1. Çalışma gruplarının temel demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri (n=91)

Parametreler	Kötü kollateral grubu (n=39)	İyi kollateral grubu (n=52)	p
Yaş, yıl	65.7±8.9	62.2±10.7	0.094
Cinsiyet, n (%)			0.230
Erkek	32 (82.1)	37 (71.2)	
Kadın	7 (17.9)	15 (28.8)	
Hipertansiyon, n (%)	32 (82.1)	34 (65.4)	0.078
Diabetes mellitus, n (%)	17 (43.6)	12 (23.1)	0.038
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.0±2.3	26.9±2.5	0.864
Sigara, n (%)	11 (28.2)	21 (40.4)	0.229
Ailede koroner arter hastalığı öyküsü	8 (20.5)	13 (25.0)	0.615
Kullanılan ilaçlar, n (%)			
Renin–anjyiotensin sistemi blokerleri	19 (48.7)	23 (44.2)	0.671
β-blokerler	10 (25.6)	15 (28.8)	0.735
Kalsiyum kanal blokeri	9 (23.1)	9 (17.3)	0.494
Statinler	5 (12.8)	12 (23.1)	0.214
Aspirin	12 (30.8)	24 (46.2)	0.137
Oral anti-diyabetikler	13 (33.3)	7 (13.5)	0.023
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, %*	57 (47–63)	59 (43–66)	0.216
İskemik semptom süresi, ay	7.4±4.6	9.7±5.1	0.110
Kronik total oklüzyon, n (%)	9 (23.1)	35 (67.3)	<0.001
Ciddi koroner lezyon, n (%)			
Sol ön inen arter	22 (56.4)	27 (51.9)	0.671
Sol sirkumfleks arter	7 (17.9)	19 (36.5)	0.052
Sağ koroner arter	16 (41.0)	30 (57.7)	0.116
Ciddi lezyonu olan damar sayısı	1.15±0.4	1.46±0.6	0.011

Veriler ortalama±standart sapma, ortanca veya yüzde (%) olarak verildi. *Ortanca (interquartile range/çeyrekler arası aralık).

teral grubunda 39 hasta (ort yaş: 65.7±8.9 yıl, %82.1 erkek) ve iyi kollateral grubunda 52 hasta (ort. yaş: 62.2±10.7 yıl, %71.2 erkek) vardı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, aile KAH öyküsü, SVEF ve aldıkları ilaç tedavileri (Oral anti-diyabetikler hariç) açısından istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05). Ancak hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı kötü kollateral grubunda daha fazlaydı. Hipertansiyon için p değeri (p=0.078) istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmazken diabetes mellitus için p değeri (p=0.038) istatistiksel açıdan anlamlı bir değerdedi. Ayrıca, kronik tam tıkanma varlığı ve ortalama ciddi hasta damar sayısı iyi kollateral grubunda daha yüksekti (sırasıyla, p<0.001 ve p=0.011).

Çalışma gruplarının laboratuvar verileri ise Tablo 2’de gösterildi. Serum ghrelin ve VEGF-A düzeyi iyi kollateral grubunda (Şekil 1), açlık kan şekeri düzeyi

ise kötü kollateral grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla, p değeri 0.011; 0.042 ve 0.043). Bununla birlikte, serum NO düzeyi iyi kollateral grubunda, hs-CRP düzeyi ise kötü kollateral grubunda daha yüksekti ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05). Spearman korelasyon analizinde, serum ghrelin düzeyi ile SYNTAX skoru (r=-0.348, p=0.001) arasında anlamlı ters bir korelasyon vardı (Şekil 2).

İyi koroner kollateralin bağımsız öngördürücülerini belirlemek için yapılan tek ve çok-değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 3’te verildi. Çok-değişkenli lojistik regresyon analizinde ghrelin (odds oranı [OO]: 1.013; %95 güven aralığı [GA]: 1.011–1.017; p=0.013), VEGF-A (OO: 1.006; %95 GA: 1.002–1.011; p=0.042), açlık kan şekeri (OO: 0.973; %95 GA: 0.951–0.997; p=0.025) ve kronik

Tablo 2. Çalışma gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kötü kollateral grubu (n=39)	İyi kollateral grubu (n=52)	p
Hemoglobin (g/dL)	14.1±1.2	14.3±1.6	0.609
Trombosit (10 ³ /mm ³)	222±57	237±59	0.244
Ortalama trombosit hacmi (fL*)	8.8±1.2	8.6±1.1	0.385
Beyaz küre (10 ³ /mm ³)	7.5±1.6	7.2±1.5	0.416
Açlık kan şekeri (g/dL*)	100 (93–134)	96 (86–105)	0.043
Kreatinin (mg/dL)	0.92±0.2	0.86±0.2	0.118
Total kolesterol (mg/dL)	193±37	207±41	0.092
HDL-kolesterol (mg/dL)	39±8	44±15	0.191
LDL-kolesterol (mg/dL)	125±35	134±41	0.315
Trigliserit (mg/dL)	152±53	154±51	0.915
Ghrelin, (pg/mL*)	757 (647-871)	830 (756–1028)	0.011
VEGF-A (pg/mL)	928±318	1167±424	0.042
Nitrik oksit (uM*)	6.6 (4.0–10.5)	7.7 (4.5–16.4)	0.256
ADMA (umol/L)	0.43±0.1	0.38±0.1	0.074
hs-CRP (mg/L*)	4.9 (1.3–11.2)	3.2 (1.8–6.4)	0.164

Veriler ortalama±standart sapma, ortanca veya yüzde (%) olarak verildi. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; ADMA: Asymmetric dimethyl arginine; hs-CRP: Yüksek duyarlı-C-reaktif protein; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörleri. *Ortanca (interquartile range /çeyrekler arası aralık).

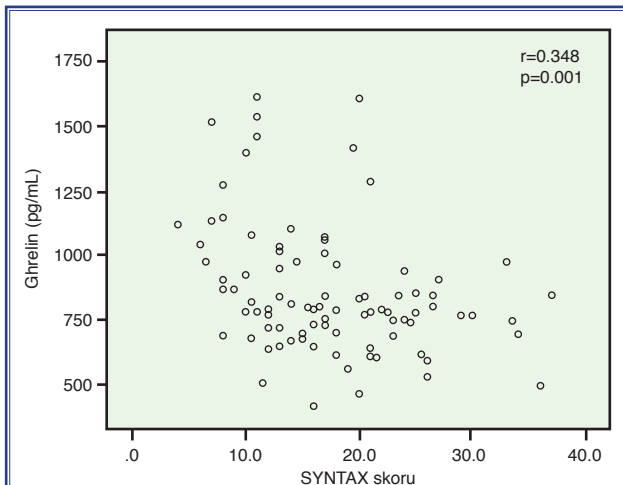
tam tıkanma varlığının (OO: 6.023; %95 GA: 2.123–16.167; p<0.001) iyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu gösterildi. ROC eğrisi analizinde ise serum ghrelin kestirim değeri ≥781 pg/mL alındığında, iyi koroner kollateral gelişimini %73.1 duyarlılık ve %67.7 özgüllük ile öngördürdüğü saptandı (area under curve [eğri altındaki alan, AUC]: 0.721 [%95 GA: 0.613–0.828, p< 0.001]) (Şekil 3). Ayrıca ROC analizinde ghrelinin ≥781 pg/mL için po-

zitif kestirim değeri %76.9, negatif kestirim değeri ise %71.8 bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmanın temel bulguları aşağıdaki gibidir: 1. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız ghrelinin iyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğunu gösteren ilk çalışmadır; 2. Ayrıca, serum ghrelin düzeyi ile SYNTAX skoru arasında anlamlı ters bir korelasyon olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Koroner arter hastalığı, hızlı kentleşme, gereksiz fazla enerji alımı ve hareketsiz yaşam alışkanlıkları nedeniyle dünyada giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ciddi KAH olan hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas cerrahisi (KABC) ile yapılan revaskülarizasyon kabul gören iyi bir tedavi yöntemidir. Ancak maalesef, ciddi KAH olmasına rağmen bazı hastalarda revaskülarizasyon yöntemleri uygulanamamaktadır. Ciddi KAH olan hastalarda kollateral damarlar iskemik alanlara ekstra kan desteği sağlayarak miyokart canlılığı ve ventrikül fonksiyonunun korunmasına yardım etmektedir.^[14] Koroner arter hastalığı olan hastalarda kötü kollaterale göre iyi kollateral mortaliteyi %36 azalt-



Şekil 2. Ghrelin ile SYNTAX skoru arasındaki anlamlı ters korelasyon grafiği.

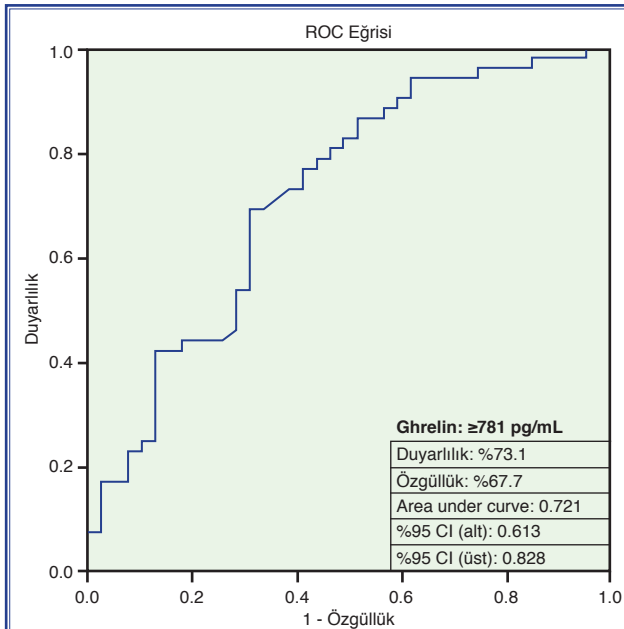
Tablo 3. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde koroner kollateral gelişiminin klinik, anjiyografik ve laboratuvar verilerle bağımsız ilişkisi (Backward LR metodu)

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Odds oranı (%95 GA)	p	Odds oranı (%95 GA)	p
Yaş	0.963 (0.922–1.007)	0.098		
Erkek cinsiyet	0.540 (0.196–1.488)	0.233		
Hipertansiyon	0.413 (0.152–1.120)	0.082	0.262 (0.070–0.985)	0.067
Diabetes mellitus	0.388 (0.157–0.958)	0.040		
Sigara	1.724 (0.708–4.202)	0.231		
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	1.006 (0.969–1.044)	0.752		
Kronik total oklüzyon varlığı	6.863 (2.671–17.634)	<0.001	6.023 (2.123–16.167)	0.001
Ciddi lezyonu olan damar sayısı	3.076 (1.219–7.758)	0.017	3.022 (0.906–10.079)	0.072
Açlık kan şekeri	0.980 (0.963–0.997)	0.022	0.973 (0.951–0.997)	0.025
Kreatinin	0.175 (0.019–1.572)	0.120		
Toplam kolesterol	1.009 (0.998–1.021)	0.096		
Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol	1.025 (0.986–1.066)	0.218		
Ghrelinin	1.006 (1.004–1.009)	0.008	1.013 (1.011–1.017)	0.013
ADMA	0.058 (0.002–1.792)	0.104		
Vasküler endotelial büyüme faktörleri	1.011 (1.010–1.012)	0.047	1.006 (1.002–1.011)	0.042
Yüksek duyarlı-C-reaktif protein	0.949 (0.894–1.007)	0.084		

ADMA: Asymmetric dimethylarginine; GA: Güven aralığı.

maktadır.^[2] Koroner kolateral gelişiminin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte,

moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki ilerlemeler sayesinde bazı önemli ipuçları elde edilmiştir.



Şekil 3. Ghrelinin iyi koroner kollateral gelişimini tahmin etmedeki duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için yapılan ROC eğrisi analizi.

Yirmi sekiz amino asitli bir peptid olan ghrelinin, kardiyovasküler (KV) sistem ve endotel hücrelerinden salınmakta olup KV sistem üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır.^[15] Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada, ME oluşturulduktan sonra iki hafta boyunca günde iki kez cilt altına uygulanan ghrelinin ile plazma norepinefrin konsantrasyonu, sol ventrikül (SV) diyastol sonu basıncı, SV kitle indeksi ve SV yeniden biçimlenmesini azalttığı gösterilmiştir.^[16] Kronik konjesif kalp yetersizliği olan hastalarda ise periferik damar direncini azaltarak kalp debisi ve kardiyak indeksi azalttığı ve aynı zamanda kalp kasılabilirliğini artırdığı kanıtlanmıştır.^[17] Ayrıca, iskemi/reperfüzyona bağlı oluşan kalp hasarı (injury) ve enfarkt boyutunu reaktif oksijen türleri üretimini engelleyerek azalttığı bildirilmiştir.^[18] Başka bir çalışmada ise ghrelinin damar endotel hücre apoptozunu baskıladığı ve NO biyoaktivitesini artırarak endotel hücrelerinin fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir.^[19] Sağlıklı koşullarda, damar homeostazi, başta NO, VEGF ve endotelin (ET-1) olmak

üzere endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin birbirine zıt etkileriyle düzenlenmektedir.^[20] Anjiyogenez, arteriyogenez ve koroner endotel fonksiyonlarının normal fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesi koroner kollateral gelişiminde rol oynayan anahtar unsurların başında gelmektedir. İskemik durumlarda (özellikle ME), ME sonrası yeni koroner kollateral arter oluşumu kalp fonksiyonların korunması ve iyileşmesinde önemlidir. Hayvan deneylerinde, ghrelinin sıçanlarda GHSR1a-aracılı sinyal yolları vasıtasıyla retina anjiyogenezisini uyardığı ve VEGF artırarak miyokart iskemisi sonrası anjiyojeneze neden olduğu bilinmektedir.^[21,22] Wang ve ark. diyabet ve ME oluşturulan sıçanlarda ghrelin verilmesinin bozulmuş anjiyojenezi iyileştirdiğini göstermişlerdir.^[23] Aynı şekilde Katare ve ark. da yaptıkları çalışmada, kritik ekstremite iskemisi oluşturulan fare modelinde iki hafta boyunca cilt altına uygulanan ghrelinin proanjiyogenik mikro RNA'ların aktivasyonu yoluyla fonksiyonel anjiyogenezisi tetiklediği ve bu nedenle, kritik ekstremite iskemisinin erken dönem tedavisinde ghrelinin umut verici olduğunu vurgulamışlardır.^[24] Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürdeki bu veriler ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda kötü kollaterali olan hastalara kıyasla iyi kollaterali olan hastalarda serum ghrelin, VEGF-A ve NO düzeyleri daha yüksekti. Ayrıca, çok-değişkenli lojistik regresyon analizinde ghrelin ve VEGF-A'nın, iyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücülere olduğunu gösterdik. Çalışmamızın bulgularından ghrelinin, VEGF ve NO salınımını düzenleyerek anjiyogenezisi uyardığı ve böylece koroner kollateral gelişimini (KKG) sağladığı çıkarımı yapılabilir.

Bu özelliklerinin dışında ghrelinin vazoaktif ve antiinflamatuvar özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Ghrelinin interlökin 1 β , interlökin-6 and tumor nekroz faktör (TNF)- α gibi sitokinlerin salınımını engelleyen antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinin olduğu da belirtilmiştir.^[25] Oksidatif stres esasen serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonun oluşması sonucu artan damar enflamasyonundan dolayı aterojezene neden olmaktadır.^[26,27] Bu nedenle, enflamasyon ve oksidatif stresin ateroskleroz gelişimi, ilerlemesi ve plak yırtılmasında kilometre taşları olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar düşük serum ghrelin düzeylerinin tip-2 diabetes mellituslu hastalarda yaygın ve ciddi karotis aterosklerozuyla ilişkili olduğuna ve ghrelinin yeni bir aterosklerotik biyobelirteç olabileceğine işaret etmiştir.^[28] Zhang ve ark. yaptıkları

çalışmada düşük plazma ghrelin düzeyinin KAH olan Çinli diyabetik hastalarda, anjiyografik olarak saptanan lezyonların ciddiyeti ve morfolojisiyle yakından ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.^[29] Çalışmamızda kötü kollateral grubunda güvenilir enflamatuvar bir biyobelirteç olarak kabul edilen hs-CRP daha daha yüksekti. Bununla birlikte, serum ghrelin düzeyi ile koroner ateroskleroz yaygınlığı ve karmaşıklığını gösteren SYNTAX skoru arasında ters bir ilişki olduğunu da gösterdik.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlılıklar ışığında yorumlanmalıdır. Öncelikle sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini kısıtlayan nispeten sınırlı hasta sayısı yapılmış tek merkezli bir çalışmadır. Ayrıca, ileriye dönük olmakla birlikte takip verilerinin olmadığı kesitsel bir çalışmadır. Bunlara ek olarak, kısıtlı bütçemiz nedeniyle, koroner kollateralinin fizyopatolojisinde rol alabilecek başka birçok biyobelirteç ve sitokinin ghrelin ile kıyaslanması yapılamamıştır.

Sonuç

Ghrelinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde endotel fonksiyonlarını koruyarak ve anjiyogenezisi uyararak iyi koroner kollateral gelişimini sağlarken aynı zamanda koroner ateroskleroz gelişimini engellediği sonucu çıkarılabilir. Ghrelinin, SYNTAX skoru ve koroner kollateral gelişimiyle ilişkisinin daha iyi bir şekilde aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı, çok merkezli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlgi çakışması (conflict of interest): Bildirilmedi.

KAYNAKLAR

1. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J* 2013;34:2674–82. [\[CrossRef\]](#)
2. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: A meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:614–21. [\[CrossRef\]](#)
3. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, Windecker S, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1545–5. [\[CrossRef\]](#)
4. Kocaman SA. Asymmetric dimethylarginine, NO and collateral growth. *Anatol J Cardiol* 2015;2009;9:417–20.
5. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tes-

- smer J, Chilian WM. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation* 2000;102:3098–103. [CrossRef]
6. Akboga MK, Akyel A, Sahinarslan A, Demirtas CY, Yayla C, Boyaci B, et al. Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation. *Atherosclerosis* 2014;235:289–94. [CrossRef]
 7. Schirmer SH, van Nooijen FC, Piek JJ, van Royen N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. *Heart* 2009;95:191–7. [CrossRef]
 8. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–60. [CrossRef]
 9. Ahluwalia A, Li A, Cheng G, Deng X, Tarnawski AS. Reduced ghrelin in endothelial cells plays important mechanistic role in aging-related impairment of angiogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:29–34.
 10. Li A, Cheng G, Zhu GH, Tarnawski AS. Ghrelin stimulates angiogenesis in human microvascular endothelial cells: Implications beyond GH release. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:238–43. [CrossRef]
 11. Virdis A, Lerman LO, Regoli F, Ghiadoni L, Lerman A, Taddei S. Human Ghrelin: A Gastric Hormone with Cardiovascular Properties. *Curr Pharm Des* 2016;22:52–8. [CrossRef]
 12. Pöykkö SM, Kellokoski E, Ukkola O, Kauma H, Päivänsalo M, Kesäniemi YA, et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *J Intern Med* 2006;260:43–52. [CrossRef]
 13. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587–92. [CrossRef]
 14. Khand A, Fisher M, Jones J, Patel B, Perry R, Mitsudo K. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. *Am Heart J* 2013;166:941–52. [CrossRef]
 15. Lillenes BM, Frishman WH. Ghrelin and the Cardiovascular System. *Cardiol Rev* 2016;24:288–97. [CrossRef]
 16. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:426–32. [CrossRef]
 17. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, Oya H, Shimizu W, Hosoda H, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5854–9. [CrossRef]
 18. Chang L, Ren Y, Liu X, Li WG, Yang J, Geng B, et al. Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:165–70.
 19. Tesaro M, Schinzari F, Iantorno M, Rizza S, Melina D, Lauro D, C, et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005;12:2986–92.
 20. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753–67. [CrossRef]
 21. Zaniolo K, Sapienza P, Shao Z, Stahl A, Zhu T, Tremblay S, et al. Ghrelin modulates physiologic and pathologic retinal angiogenesis through GHSR-1a. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5376–86. [CrossRef]
 22. Yuan MJ, He-Huang, Hu HY, Li-Quan, Hong-Jiang, Huang CX. Myocardial angiogenesis after chronic ghrelin treatment in a rat myocardial infarction model. *Regul Pept* 2012;179:39–42.
 23. Wang L, Chen Q, Li G, Ke D. Ghrelin stimulates angiogenesis via GHSR1a-dependent MEK/ERK and PI3K/Akt signal pathways in rat cardiac microvascular endothelial cells. *Peptides* 2012;33:92–100. [CrossRef]
 24. Katare R, Rawal S, Munasinghe PE, Tsuchimochi H, Inagaki T, Fujii Y, et al. Ghrelin Promotes Functional Angiogenesis in a Mouse Model of Critical Limb Ischemia Through Activation of Proangiogenic MicroRNAs. *Endocrinology* 2016;157:432–45. [CrossRef]
 25. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114:57–66. [CrossRef]
 26. Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, Alsancak Y, Nurkoc S, Aras D, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis* 2015;240:110–4. [CrossRef]
 27. Akboga MK, Yalcin R, Sahinarslan A, Yilmaz Demirtas C, Abaci A. Effect of serum YKL-40 on coronary collateral development and SYNTAX score in stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016;224:323–7. [CrossRef]
 28. Kadoglou NP, Sailer N, Moutmzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:75–80.
 29. Zhang M, Fang WY, Yuan F, Qu XK, Liu H, Xu YJ, et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33:452–8. [CrossRef]
-
- Anahtar sözcükler:** Anjiyogenez; ghrelin, iyi kollateral gelişim; SYNTAX skoru; vasküler endotelial büyüme faktörleri.
- Keywords:** Anjiyogenez; ghrelin; good collateral development; SYNTAX score; vascular endothelial growth factor A.