



**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM İLE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Dr. ADEM AKTAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2016



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM İLE VİSSERAL YAĞ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. ADEM AKTAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MESUT AYDIN

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Mesut AYDIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, kutsal hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Murat Yüksel'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Murat ÇAYLI'ya, Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a , Doç. Dr. Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç. Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGAN'a, Doç. Dr. Habib ÇİL'e, Doç. Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Doç. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Doç. Dr. Halit ACET'e , Doç. Dr. Nihat POLAT'a, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK'e, Dr. Muhammed DEMİR'e ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2016

Dr. Adem AKTAN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kollateral dolaşım, koroner damarlarda kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımının sağlanmasında yetersizlik olduğu durumlarda devreye giren ve ihtiyacı karşılayan potansiyel alternatif bir kaynak olması dolayısıyla oldukça önemlidir. İleri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelen bu kollaterallerin aynı derecede koroner arter hastalığının sahip bireyler arasında dahi farklılık göstermesi altta yatan çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu farklılığa yol açan faktörler henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Biz bu çalışmamızda kollateral gelişimi üzerine etkili faktörlerden biri olan visseral yağ oranı ile koroner kollateral dolaşım (KKD) gelişimi arasındaki ilişkiyi gösterdik.

Materyal ve Method: Dicle Üniversitesi Kalp Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvurup Stabil Anjina Pektoris tanısıyla koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arterlerinden en az birinde %90 ve üzerinde kritik darlığı saptanan hastalar arasından seçim yapıldı. Çalışma kriterlerine uyan 148 hastanın koroner anjiyografi sonrası boy ve kiloları ölçüldü. Biyoelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi ile visseral yağ oranları belirlenerek önceki çalışmalara uygun olarak; 1 ve 9 arası ile 10 ve üzeri şeklinde iki gruba ayrıldı. Kollateral dolaşım ise Rentrop kollateral sınıflamasına göre değerlendirildi. Rentrop grade 0 ve 1 olanlar kötü kollateral, grade 2 ve 3 olanlar iyi kollateral şeklinde gruplandırıldı. Hastaların rutin bakılan kan tetkikleri ve klinik risk faktörleri koroner kollateral dolaşım sınıfı ve visseral yağ oranlarıyla birlikte dökümanite edildi.

Bulgular: Kollateral sınıflamasına göre yapılan analizde kötü kollateral grubunda visseral yağ oranı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ortalamaları daha fazla saptandı. Bu fark kötü kollateral grubuna gözsre iyi kollateral grubunda visseral yağ oranı (82'ye karşı 66 hasta, $p=0.011$), vücut kitle indeksinde (VKİ) (28.2 ± 2.4 'e karşı 27.3 ± 2.3 , $p=0.040$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kötü kollateral grubunda ortalama visseral yağ oranı 13.7 ± 4.7 iken, iyi kollateral grubunda ortalama visseral yağ oranı 10.1 ± 4.0 olarak saptandı. Daha sonra kardiyovasküler risk faktörlerinin her biri ile

visseral yağ oranını karşılaştırdık. Visseral yağ oranı yüksek olanlarda düşük olanlara göre diyabetes mellitus(DM) (40'a karşı 11 hasta, $p=0.004$), hipertansiyon(HT) (61'e karşı 33 hasta, $p=0.495$), dislipidemi (71'e karşı 38 hasta, $p=0.333$), sigara kullanımı (35'e karşı 19 hasta, $p=0.706$), ailede koroner arter hastalığı öyküsü (31'e karşı 14 hasta, $p=0.314$) daha yüksek bulundu. Fakat DM dışındakilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ek olarak visseral yağ oranı yüksek olanların düşük olanlara göre trigliserid (ortalama 201 ± 92.3 'e karşı 170 ± 82.9 , $p=0.042$) ve kolesterol (ortalama 195 ± 47.9 'e karşı 179 ± 42.6 , $p=0.037$) düzeyleri daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu fark trigliserid ve kolesterol için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Kollateral gelişimi etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak visseral yağ oranı (OR: 0.740, %95 CI: 0.602-0.909, $p=0.040$) ve koroner darlık yüzdesi (OR:1.220, %95 CI: 1.070-1.390, $p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Buna göre koroner darlık yüzdesindeki artışın ve visseral yağ oranındaki azalmanın iyi kollateral arter gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu saptandı. Yapılan ROC analizinde visseral yağ düzeyindeki artışın % 72.7 sensitivite, % 58.5 spesifite ile kollateral gelişimini azalttığını tespit ettik. Kollateral gelişimi üzerinde visseral yağ oranının VKİ ve bel çevresine göre daha güçlü konumda olduğunu gösterdik.

Sonuçlar: Bu çalışma koroner kollateral gelişiminde visseral yağ oranındaki artışın kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu ortaya koyduk. Bu nedenle visseral yağ oranının sıkı takibi ve azaltılmasına yönelik yaklaşımlar ile kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi engellenebilmekle birlikte hastalık gelişenlerde kollateral gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak açısından oldukça önemlidir. BİA yöntemi ile visseral yağ oranı tespiti pratik, hızlı, invaziv bir işlem uygulanmadan ve ucuz bir şekilde günlük klinik kullanımda kullanılarak hastaların visseral yağ oranı belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kollateral dolaşım, visseral yağ oranı, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Introduction and Aim: Collateral circulation is really important as it is a potential alternative source meeting the need and becoming part of the activity when there is insufficiency for providing blood stream that will meet the needs of the heart in coronary vessels. These collaterals occurring as a response to advanced coronary stenosis and varying among the individuals having coronary artery disease stem from triggering factors. The factors causing this difference haven't been revealed yet. In this study, we wanted to share the relationship between visceral fat ratio, being one of effective factors of collateral growth, and coronary collateral circulation (CCC).

Material and Method: The selection was made among the patients whose coronary angiography was made with the diagnosis of Stable Angina Pectoris and diagnosed with critical stenosis in at least one of their coronary arteries with %90 and over by consulting to Dicle University Heart Diseases Cardiology Outpatient Service. Totally 148 patients included and all patients height and weight measured after the coronary angiography. In conformity with the previous studies, they were divided into two groups as between 1 and 9, and between 10 and over by specifying their visceral fat ratio with bioelectrical impedance analysis (BIA) method. Collateral circulation was evaluated in accordance with Rentrop collateral classification. The ones, whose Rentrop grades were 0 and 1, were grouped as bad collaterals and the ones, whose Rentrop grades were 2 and 3, were grouped as good collaterals. Routine laboratory analysis and clinical risk factors of the patients were documents with collateral circulation class and visceral fat ratio.

Findings: In the analysis made in accordance with collateral classification, body mass index and waist circumference averages were found as high in bad collateral group and this difference was found as meaningful in visceral fat ratio (82 versus 66 patients, $p=0.011$) and body mass index (28.2 ± 2.4 versus 27.3 ± 2.3 , $p=0.040$). While average visceral fat ratio was 13.7 ± 4.7 in bad collateral group, average visceral fat ratio ($p=0.011$) was found as 10.1 ± 4.0 in good collateral group. Then we compared each of cardiovascular risk factors with visceral fat rating. Though Diabetes mellitus (DM) (40 versus 10 patients, $p=0.004$), hypertension (HT) (61 versus 33 patients, $p=0.495$),

dislipidaemia (71 versus 38 patients, $p=0.333$), smoking (35 versus 19, $p=0.706$), family history of coronary artery disease (31 versus 14, $p=0.314$) were highly available in the ones whose visceral fat ratings were high, there wasn't any meaningful difference for the ones except for DM. In addition, the ones, whose visceral fat rating were high, had high triglyceride (mean 201 ± 92.3 versus 170 ± 82.9 , $p=0.042$) and cholesterol (mean 195 ± 47.9 versus 179 ± 42.6 , $p=0.037$) and these were statistically found as meaningful. In multivariate logistic regression analysis made for finding the factors affecting collateral growth, visceral fat ratio (OR:0.740, %95 CI: 0.602-0.909, $p=0.040$) and coronary stenosis percentage (OR:1.220, %95 CI: 1.070-1.390, $p=0.003$) was found as meaningful independent from the other factors among the variables. According to this, it was specified that the increase in coronary stenosis percentage and the decrease in visceral fat ratio were independent indicators of good collateral artery growth. In ROC analysis, we confirmed that increase in visceral fat level decreased collateral growth with %72.7 sensitivity and %58.5 specificity. We showed that visceral fat ratio was in a stronger position over collateral growth when it was compared with BMI and waist circumference.

Results: This study reveals that the increase in visceral fat ratio in collateral growth is an independent factor related to bad collateral growth. Therefore, the growth of cardiovascular diseases can be prevented with the approaches aimed at following and decreasing visceral fat ratio and these are very important in terms of decreasing the complications that may arise due to its negative effects over collateral growth in the patients. It could be provided that the patients may live healthier and longer with by performing practical, quick, cheap and noninvasive examination of visceral fat ratio with BIA method in daily clinical use.

Key Words: Collateral Circulation, Visceral Fat Ratio, Coronary Artery Disease

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz.....	5
2.1.1 Koroner Arterlerin Anatomisi.....	5
2.1.2 Koroner Dolaşım Fizyolojisi.....	7
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi ve Ateroskleroz.....	8
2.1.4 Aterosklerozun Patogenezi.....	10
2.1.5 Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	11
2.2 Embriyoda Kan Damarı Oluşumu.....	14
2.2.1 Vaskülogenez.....	15
2.2.2 Anjiyogenez.....	15
2.2.3 Arteriyogenez.....	17
2.3 Koroner Kollateral Dolaşım.....	17
2.3.1 Koroner Kollateral Damar Gelişimi.....	18
2.3.2 İskemik Dokuda Kollateral Damar Gelişim Mekanizmaları.....	20
2.3.3 Koroner Kollaterallerin Olgunlaşma Süreci.....	20
2.3.4 Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	22

2.3.5 Koroner kolateral dolaşımın fonksiyonel önemi ve kapasitesi.....	26
2.3.6 Koroner kolateral dolaşımın klinik önemi.....	27
2.3.7 Koroner kollaterallerin regresyonu.....	29
2.3.8 Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi.....	29
2.4 Yağ Dokusu.....	33
2.4.1 Yağ Dağılımı.....	34
2.4.2 Yağ Dokusu Biyolojisi.....	35
2.4.3 Adipozitte Lipit Metabolizması.....	36
2.4.4 Adipokinler.....	38
2.4.5 Visseral Yağ ve İnsülin Direnci	38
2.4.6 Visseral Yağ ve Obezite.....	40
2.4.7 Visseral Yağ ve Metabolik Sendrom.....	42
2.4.8 Visseral Yağ ve Aterovasküler Risk Faktörleri.....	46
3. MATERYAL VE METHOD.....	49
3.1 Çalışma Populasyonu.....	49
3.2 Çalışma Dizaynı ve Olguların Seçimi.....	50
3.2.1 Kan Örnekleri ,EKG ve Ekokardiyografi.....	50
3.2.2 Koroner Anjiyografi.....	51
3.2.3 Visseral Yağ Oranı,Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ölçümü.....	51
3.3 İstatistiksel Analiz.....	52
3.4 Çalışma Protokolü.....	53
4. BULGULAR.....	54
4.1 Kollateral Gelişimine Hastaların Klinik ve Anjiyografik Özellikleri.....	54
4.2 Visseral Yağ Oranına Göre Hastaların Özellikleri.....	58
4.3 Korelasyon Analizi.....	60
4.4 Multivariate Logistik Regresyon Analizi.....	62

4.5 Roc Analizi.....	63
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	73
7. KAYNAKÇA.....	74



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Cohen-Rentrop kollateral sınıflaması.....	31
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	49
Tablo 3. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	50
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	55
Tablo 5. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları.....	57
Tablo 6. Grupların koroner anjiyografik ve Ekokardiyografik özellikleri.....	58
Tablo 7. Visseral yağ dokusu ile klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırması.....	59
Tablo 8. Kollateral gelişimine ilişkin korelasyon analizi.....	60
Tablo 9. Visseral yağ düzeyiyle ilişkili korelasyon analizi.....	61
Tablo 10. Multivariate lojistik regresyon analizi ile kollateral gelişiminin öngördürücülerinin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 11. ROC analizi.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koroner arterler ve dallarının şematik görünümü.....	6
Şekil 2. Kollateral damar oluşumunun mekanizmaları.....	19
Şekil 3. Kollateral gelişimi iyi ve kötü olan koroner dolaşimleri gösteren şematik çizim.....	27
Şekil 4. Rentrop sınıflaması.....	31
Şekil 5. Koroner kollateral gelişimi ile visseral yağ oranı arasındaki bağıntı analizleri.	56
Şekil 6. Kollateral gelişimi ile visseral yağ oranı, VKİ(vücut kitle indeksi), bel çevresi arasındaki ilişkinin Roc Analizi ile karşılaştırılması.....	63

KISALTMALAR

ACE: Ajiyotensin dönüştürücü enzim

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

ALCAPA: Sol ana koroner arterin pulmoner arterden köken aldığı doğumsal koroner arter anomalisi

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

BİA: Biyoimpedans analizi

CPK: Kreatin fosfokinaz

CRP: C reaktif protein

CX: Cirkumflex arter

DM: Diyabetes mellitus

EGİR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GMCSF: Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HIF-1: Hipoksi ile uyarılan faktör-1

HSL: Hormon sensitif lipaz

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İntersellüler adhezyon molekülü-1

IDF: İnternasyonal diyabet federasyonu

IDL: Orta dansiteli lipoprotein

IFT: Bozulmuş açlık glukozu

IGF-1: İnsülinbenzeri büyüme faktörü-1

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

INTERHEART: Akut miyokard enfarktüsüne yol açan risk faktörleri ile ilişkili küresel vaka-kontrol çalışması

KAH: Koroner arter hastalığı

KAI: Kollateral akım indeksi

KKD: Koroner kollateral dolaşım

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KRY: Kronik renal yetersizlik

LAD: Sol ön inen arter
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA: Sol ana koroner arter
MCP-1: Monosit kemotaktik protein-1
METSAR: Türkiye Metabolik sendrom sıklığı araştırması
MMP: Matriks metalloproteinaz
MPV: Ortalama trombosit hacmi
MS: Metabolik sendrom
NCEP/ATP III: Ulusal kolesterol eğitim programı-Erişkin tedavi paneli III
NHANES: ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
NOs: Nitrik oksit sentetaz
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
OM: Obtus marjınatus
OSİ: Oksidatif stres indeksi
PDA: Arka inen koroner arter
PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PECAM-1: Trombosit endotel hücre adezyon molekülü
RCA: Sağ koroner arter
SYA: Serbest yağ asiti
TEKHARF: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri
TURDEP: Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması
TG: Trigliserid
TİMİ: Miyokard enfarktüsünde trombolizis
TK: Total kolesterol
TNF-a: Tümör nekrozis faktör alfa
UCP-1: Uncoupling protein-1
uPA: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü
VEGF: Vasküler Endoteliyal büyüme faktörü
VKİ: Vücut kitle endeksi
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bunlara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), asemptomatik evreden akut miyokard infarktüsü (AMİ) hatta ani ölüme kadar değişebilen klinik olaylara sonuçlara yol açmaktadır. Koroner arter hastalığı etiyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (1). Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlar. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Dolayısıyla bu faktörler iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu durum bize geleneksel risk faktörleri dışındaki faktörlerin veya durumların önemini göstermektedir.

Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan ileri yaş, obezite, hiperkolesterolemi, genetik yatkınlık, diyabet, hipertansiyon ve sigara gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri varlığında anjiyogenik faktörlerin salınımı azalmaktadır. Bu nedenle koroner kolateral dolaşım gelişiminin de olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin koroner kollateral dolaşım gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir(2). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kolateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir(3,4). Metabolik sendromlu hastalarda da koroner kolateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir(5). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir(6). Koroner kolateral dolaşımın vücut kütle indeksi yüksek olan koroner arter hastalarında, vücut kütle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir(7). Bu şekilde kardiyovasküler risk faktörlerinin KKD gelişimine etkisini inceleyen çalışmalarda hipertansiyon dışında genel olarak negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak yine de KKD gelişimini etkileyen faktörler ve yeterli bir kollateral

ağı geliştirme konusunda kişiler arasında neden farklılıklar olduğu konusu hala tartışmalıdır.

Koroner kolateral dolaşım (KKD), normal kalpte afonksiyone olarak var olan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik, uyum sağlayıcı bir yanıt olarak aktif hale gelen damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır(8). Günümüzde koroner kollaterallerin çok önemli ve yararlı fonksiyonları olduğuna inanılmaktadır. Bunların başlıcaları antiiskemik etkileri, miyokart infarktüsü (Mİ) sıklığını azaltmaları, infarkt alanını sınırlandırmaları, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak anevrizma oluşumunu önlemeleri, antiaritmik etkileri ve koroner mortaliteyi azaltıcı etkileridir(9-12). Koroner kollateral damar gelişimi önemli bir kompanzasyon mekanizması olup yeteri kadar zengin bir kolateral dolaşım ağı miyokart iskemisini ve enfarktüs alanını sınırlandırmaktadır. Miyokart canlılığının uzun süre devam etmesini sağlayarak prognoz üzerine olumlu etki göstermekte ve bu nedenle hastalar daha az oranda semptomatik olmaktadır. Koroner arterlerin tam tıkalı olmasına rağmen sol ventrikül fonksiyonu tamamen korunmuş olan hastalarda koroner kollateral damarların önemi daha iyi anlaşılmaktadır(13). Koroner kollateral arterlerin standart görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir(14). Kritik koroner lezyon varlığında koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılmaktadır. Kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığa yol açan faktörlerin tümü henüz açıklanmamıştır(15). Biz çalışmamızda kollateral gelişimi üzerine etkili faktörlerden biri olan yağ dokusu üzerinde yoğunlaştık. Yağ dokusunun metabolik, kardiyovasküler etkileri incelenerek koroner kollateral gelişimindeki rolü araştırılmıştır.

Yağ dokusu çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve karmaşık bir endokrin organdır(16). Hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler bunlardan birkaçıdır. Yağ dokusunun temel işlevlerinden biri enerji depolamadır. Fakat bunun için adipositlerin optimal fonksiyon göstermeleri gerekmektedir. Metabolik sağlık açısından yağ dokusunun optimal fonksiyon göstermesi esastır.

Yağ dokusu vücut bölgelerindeki yerleşim yerine göre farklı fonksiyonları vardır. Bu farklılığın nedeni; yağ depolarının genetik olarak tayin edilmiş hücresele reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan fonksiyonlardır. Cilt altı periferel yağ dokusu çok düşük metabolik aktivite gösterirken visseral yağ dokusunun metabolik aktivitesi oldukça yüksektir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır(17). Visseral yağ oranındaki artış bazal ve katekolaminlere olan bağılı lipolizi arttırırken; insüline bağılı antilipoliz cevabında azalma oluşturur. Visseral yağ hipertrofisiyle birlikte inflamatuvar aktivitede artış görülür. Visseral yağ dokusundaki artışın genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara yol açtığı ve Metabolik Sendrom (MS)' un temelinde bu yağ dokusunun olduğu düşünülmektedir(18,19).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) ve diyabet gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiğı ölümcül bir endokrinopatidir(20). Hareketsiz yaşam ve onun getirdiğı obezite ile başlayan MS, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artmakta ve modern çağın ciddi bir sağılık sorunu halini almıştır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda obezite epidemisi ile MS'li olgulardaki artış arasında yakın bir ilişki saptanmıştır(21). Ülkemizde de artmaya başlayan ve ciddi sağılık sorunlarına yol açan MS diğere bölgelerde olduğu gibi obezite sıklığındaki artışla beraber izlenmektedir(22). Yapılan araştırmalar abdominal obezitenin insülin direnci ve artmış kardiyovasküler riskle birlikteliğini göstermektedir(23). İnternasyonal Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre obezite, özellikle abdominal olanının varlığı MS tanısı için bir zorunluluk olarak sayılmaktadır(19). Abdominal yağlanma ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiş olup vücut yağ dağılımı belirlenirken VKİ (Vücut kitle indeksi) tek başına yetersiz olduğu düşünülmüştür. Daha sonra VKİ birlikte bel çevresi ölçümünde hesaplanmasında fayda olduğu öne sürülmüştür (24). Fakat sonraki süreçlerde VKİ ve bel çevresinin birlikte ölçümünün de bu konuda yetersiz kaldığı ve metabolik ve kardiyavasküler sağılık açısından daha etkin ve pratik bir parametrenin bulunmasına yönelmiştir. Yapılan çalışmalarda visseral yağ oranı analizinin diğerelelerinden daha güçlü konumda olduğu görülmüştür. Bilgisayarlı

tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ile visseral yağ oranının belirlenmesinde altın standart yöntemlerdir, ancak pratik olmayışı, maliyet yüksekliği ve radyasyon maruziyeti gibi olumsuz nedenlerden dolayı kullanımları kısıtlıdır. Bunların dışında Biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile de visseral yağ oranı ölçülebilir. Poliklinik şartlarında kolay uygulanabilen, ucuz, kısa sürede yapılabilen, invaziv olmayan bir yöntemdir. Visseral yağ dokusunun metabolik ve kardiyovasküler etkileri üzerine yapılan bir çok araştırma mevcut iken visseral yağ dokusu ile kollateral gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik çalışma henüz literatürde mevcut değildir.

Çalışmamızda visseral yağ dokusunun koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini gösterme amacıyla planlandı. İleri derece koroner darlığa bir yanıt olarak ortaya çıkan KKD'nin gelişimi açısından birçok fizyopatolojik ve biyokimyasal belirteç saptanmıştır. Koroner kollateral dolaşımın gelişim mekanizmasını ve hangi faktörlerin kollateral gelişimi üzerine etki ettiğini tam anlamıyla öğrenmek, özellikle revaskülarizasyona uygun olmadığı düşünülen hastalarda biyolojik “baypas” olarak adlandırılan bu kollateral dolaşım ağının gelişimine katkı sağlayabilir. Koroner arter hastalığı olan bireyler arasındaki kollateral gelişim açısından farklılıkları ortadan kaldırmak hastaların prognozu ve komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça fayda sağlamaktadır.

Çalışmamızda koroner kollateral gelişimi üzerine etkili faktörlerden biri olan visseral yağ dokusunun diğer faktörlerden bağımsız kollateral gelişimi üzerine etkisini ve aradaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ

2.1.1 Koroner Arterlerin Anatomisi

Epikardiyal koroner arterlerin ostiumları sol ve sağ aortik sinüslerden (Valsalva sinüsleri) veya aortanın sinotübüler birleşme kısmından çıkarlar. Bu yerleşim sayesinde ventrikül diyastolü sırasında maksimum koroner kanlanma sağlanır.

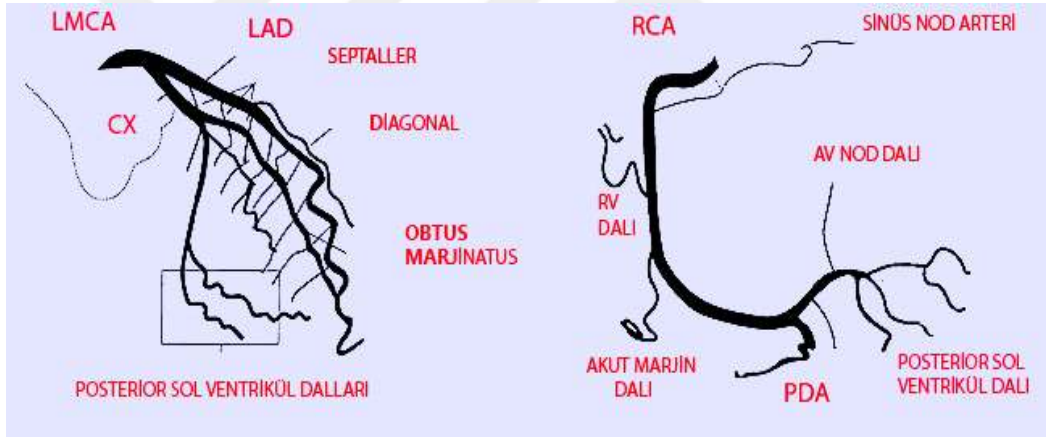
Sol ana koroner arter (LMCA) sol koroner orifisten çıkar ve 1-4 cm seyrettikten sonra ilk dalını verir. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendiks arasından geçtikten hemen sonra Sol ön inen arter (left anterior descending artery, LAD) ve Sirkumfleks arter (Cx) olmak üzere iki ana dala ayrılır. LAD, yaklaşık 10-13 cm uzunluğunda olup, interventriküler olukta seyrederek kalbin apeksini dolaşır. Her iki ventrikülün anterior duvarlarını, ventriküler septumun üst kısmını ve diagonal dalı ise sol ventrikülün anterolateral bölgesini besler. Genellikle 1. septal perforatör ve 1. diagonal dalları en büyük dallarıdır. Bu dalları verdikten sonra diğer diagonal ve septal perforatör dallarını verir.

Cx, LMCA'nın dalıdır ve sol atrial apendiks posteriorundan geçerek, sol atrioventriküler olukta devam eder. Seyri sırasında 1 ile 4 adet, sol ventrikül serbest duvarına uzanan 'obtus marjınatus (OM)' dallarını verdikten sonra en distalinden genellikle posterolateral dalları verir. Hastaların yaklaşık %10'unda Cx, posterior interventriküler oluk boyunca Arka inen arter (posterior descending artery, PDA) olarak devam eder. Ayrıca 'atrioventriküler nod arterini' verir. Bu dallanma durumuna "sol dominant dolaşım" denir.

'Sağ koroner arter (right coronary artery, RCA)', sağ valsalva sinüsünden çıkarak sağ atriyal apendiksin altında sağ atrioventriküler oluk boyunca ilerler ve kalbin arkasına dolanır. Atrioventriküler olukta uzanırken Konus arteri, Sinüs nod arteri ve Akut marjinal dallarını verir. Sinüs nodu arteri toplumun %55-60'ında sinüs nod ve sağ atriyumun kanlanmasından sorumludur. Akut marjinal dallar ise sağ ventrikülün kanlanmasını sağlar (**Şekil 1**). RCA, atrioventriküler oluktan kalbin arka yüzüne dönüp 'Arka inen arter (PDA)' dalını verir. RCA, eğer PDA dalını kendi verirse dominant olarak değerlendirilir. Arterin dik açı ile dallanıp arka interventriküler oluğa girdiği noktaya 'crux' adı verilir. RCA, PDA'yı verdikten sonra crux sonrası devam

eder ve ‘Posterior Ventriküler’ dallara ayrılarak sonlanır. Posterior ventriküler dallar sol ventrikülün inferior yüzünü besler. Sağ koroner arterin distalinden çıkan ‘AV Nodal arter’, AV nod ve çevresini besler. PDA arka interventriküler oluktan apekse doğru uzanır. PDA’dan ayrılan dallar interventriküler septumun arka apikal bölümünü ve sol ventrikülün arka-alt kısmını besler. Nadiren PDA hem Cx hem RCA’dan beslenebilir, bu “ko-dominant dolaşım” olarak adlandırılır.

Koroner arterlerin anormal anatomisinin görülme sıklığı yaklaşık %1 civarındadır. Bu durum çoğu zaman klinik önem taşımaz. LMCA’nın gelişmediği nadir varyasyonlarda, LAD ve Cx ayrı ayrı veya aynı ostiumdan çıkabilirler. Koroner anjiyografilerde %0,5 sıklık ile en sık karşılaşılan doğumsal varyasyon, LAD ve Cx arterlerinin farklı ostiumlardan köken almasıdır(25). Hemodinamik açıdan önemli anormalliklere koroner fistüller ve ALCAPA (sol ana koroner arterin pulmoner arterden köken aldığı doğumsal koroner arter anomalisi) örnek gösterilebilir.



Şekil 1. Koroner arterler ve dallarının şematik görünümü

Kalbi besleyen üç ana koroner arter ile bunların ana dalları kalbin epikardiyal yüzeyinde seyrederek koroner kan akımına çok küçük bir direnç gösteren arterlere “ileti arterleri” denir. Bu damarlar, kendileriyle 90 derece açı yaparak miyokart içine penetre olur. Myokard içinde daha küçük çaplı intramural damar ve arteriyoller (direnç arterleri) şeklinde devam eden ve daha sonra milimetrekarede 4000 adet kapiller olacak şekilde dağılan bu yapılar kan akımına asıl direnci oluşturan damarsal yapılardır(26).

Arterler genel olarak üç katmanlı duvar yapısına sahiptirler:

1-) **Tunica intima:** Kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri ve bazal laminadan meydana gelir. Bazal laminanın dışında az miktarda düz kas hücreleri bulunabilir. Bu tabakayı oluşturan öğeler arter yatağının her yerinde aynı olsa da intimal kalınlığı yerel farklılıklar gösterebilir(27). Farklılığı kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler ve en fazla olduğu bölgeler, arterlerin çatallanma yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir(27).

2-) **Tunica media:** Esas olarak düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir. Düz kas hücreleri arasında elastik fiberler, tip 3 kollajen ve proteoglikan mevcuttur. İntimadan, internal elastik membran ile ayrılır. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

3-) **Tunica adventitia:** Longitudinal olarak yerleşmiş tip 1 kollajen ve elastik fiberler ile damar duvarını besleyen vazo vazorumlardan oluşmuştur. (27)

Geniş çaplı arterlerde her üç katman da yer alır. Orta çaplı arterler eksternal elastik membran olmaması ile diğerlerinden ayrılır. Arteriyollerde ise internal elastik membran olmaması ile ayrılır ve çapları 0.1 ile 0.5 mm arasında değişmektedir. Geniş ve orta çaplı arterler ile arteriyoller makrovasküler yapıyı oluştururlar. Mikrovasküler yapı olarak adlandırılan kapillerlerin çapları 0.1 mm'den küçüktür ve bunlarda media tabakası yoktur. Kapillerlerde, makrovasküler yapıdaki düz kas hücrelerinin yerini perisitler, adventisya tabakasının yerini de ince kollajen fiberleri almaktadır(28). Arteriyogenez ile üç katmanlı damar yapısı ve vazomotor fonksiyona sahip muskular arterler oluşurken, anjiyogenez ile kapiller oluşumu gerçekleşmektedir(29).

2.1.2 Koroner Dolaşım Fizyolojisi:

Miyokardiyal iskemiye iyi anlamak için koroner dolaşım fizyolojisi iyi bilinmesi gerekir. Koroner kanlanımı ile oksijen ihtiyacı arasında kritik bir denge mevcuttur. Yani miyokardiyal oksijen ihtiyacı oksijen sunan koroner dolaşımın kapasitesini aşarsa iskemi oluşur. Kalp kasının diğer kas dokularından farkı kendisine sunulan oksijenin hemen tamamını kullanması olup buna bağlı olarak arteriyovenöz oksijen farkı yükselmekte ve koroner venlerdeki oksijen oldukça düşük seyretmektedir. Bu nedenle miyokarda oksijen sunumunu artırmak için koroner arter kan akımını arttırmak gerekmektedir.

Koroner yatak, dinlenme halindeyken düşük akım ve yüksek rezistansa sahiptir. İhtiyaç arttığında lokal faktörler (adenozin dahil) arteriolar yatağın vazodilatasyonuna neden olup akımını artırır ve rezistansı düşürür. Kanlanmasının burada olduğu gibi dokunun ihtiyacına göre ayarlandığı durumlarda otoregülasyon mevcut demektir.

Koroner kan akımı asıl olarak diyastolde gerçekleşir. İntramusküler damarların sistol sırasında kompresyonu akımı sınırlar. Bu nadir özelliğin bilinmesi taşikardi ile diyastol süresinin kısalmasının koroner akımın azalmasına yol açtığını anlamamızı sağlar.

Stabil koroner aterosklerozlu hastalarda iskemi daha çok aktivite veya emosyonel stresle oksijen ihtiyacının artmasına bağlıdır. Dinlenme halindeki akım tıkanıklık %90'a ulaşmadan etkilenmez. Stenoz derecesini mikrovasküler tonüste etkileyebilir ve stenoz distalinde arteriyal yatak basıncını düşürebilir. İskemik vasküler yatakta arteriyoller maksimal vazodilate iken, komşu bölgelerde daha fazla dilatasyon ve rezistans azalışı olursa koroner çalma (steal) gerçekleşebilir. Böylece daha fazla rezistansı düşürme imkanı olmayan iskemik bölgeden akım diğer bölgelere yönelir.

Akut koroner sendromların çoğunluğunda lümen çapı spazmla veya daha sık olarak trombozla ani olarak azalır. Aktif aterosklerotik plak sıklıkla anjiyografik olarak tespit edilecek özelliklere sahiptir. Ambrose ve arkadaşları stabil anjinalıların sıklıkla pürüzsüz ve konsantrik sınırlara sahip oduklarını bulmuşlardır(30). Ekzantrik ve düzensiz yüzeyler ise karakteristik olarak kararsız sendromlarda bulunur.

2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi ve Ateroskleroz:

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler, tıp alanındaki teknolojik gelişmeler ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki devam eden gelişmelere rağmen, ülkemizde mortalitesi hala yüksek prevalansı giderek artmaktadır(31,32).Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada bilinen en sık nedeni aterosklerozdur(33). Ateroskleroz esasen yaşlı kişileri etkileyen, uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında mekanik etkilerle obstrüksiyona yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir(33). Arter duvarının intima tabakasındaki değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin, kanın diğer yapı

taşlarının ve fibröz dokunun yerel birikiminden doğan kronik inflamatuvar bir süreçtir(34).

Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortta bulunduğu bilinmektedir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir(35). Ateroskleroza genetik yatkınlık bilinmekle beraber aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir. Bu nedenden dolayı aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçlarının önlenmesi mümkündür.

Akut transmural miyokard iskemilerinin %90'ından fazlasında sebep koroner tromboz olarak belirtilmektedir. Akut trombozun sebebi, aterosklerotik plakta gelişen ruptür olarak düşünülmektedir. İnfarktüs, ventrikülün bütün tabakalarını içine alıyorsa Transmural İnfarktüs denir. Eğer arteriyal oklüzyon total olmaz veya rekanalizasyon erken gelişir ise ya da kollateral kan akımı bir derece gelişmişse, hasar subendokardiyumda sınırlı kalabilir bu duruma Subendokardiyal İnfarktüs denmektedir.

Subendokardiyal bölge, infarktüs için daha fazla risk altındadır. Miyokard hücrelerindeki ölüm, subendokardiyal bölgeden başlayıp transmural yayılım gösteren bir patern sergiler(36). Subepikardiyal dokunun korunması buradaki kan dağılımının düzenine ve kollateral dolaşıma bağlıdır. Tam tıkanmayı takiben gelişen Mİ'de kollateral dolaşım varsa kan akımı bütünüyle kesilmez ancak viabilite için gerekli minimal düzeyin altındadır. İnfarktüs dokusunun yaygınlığı tıkanmış damarla perfüze olan miyokard kitlesi, etkilenmiş bölgenin oksijen ihtiyacı, kollateral damarların yeterliliği, iskemik olayı değiştirebilen doku cevabının derecesi ile yakından ilişkilidir. Stunning Miyokard; akut veya uzamış iskemiye maruz kalmış fakat nekroz gelişmemiş dokuyu gösterir. Geçici olarak sistolik diskinezi ve duvar incilmesiyle seyreden kontraktıl bozukluklar gösterir. Fakat biyokimyasal değişiklikler irreversibl değildir. Metabolik sebep olarak başta ATP seviyesinde azalmayla birlikte serbest oksijen radikallerine bağlı hasar veya sarkoplazmik retikulumda anormal Ca^{++} transportu gözlenmektedir.

Hiberne Miyokard ise kronik iskemik miyokardı gösteren anormal miyokard kontraksiyonu izlenen bölgede başarılı bir revaskülarizasyondan sonra belirgin iyileşme şeklinde tanımlanabilir. Tam iyileşme aylar alabilir. Buna bağlı olarak intrasellüler kontraktıl proteinlerin ve glikojen depolarının kaybı izlenir.

2.1.4 Aterosklerozun Patogenezi

Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir(1). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden de gelse, dışından da gelse, bu reaksiyon aynıdır. Arteriyel tamir sürecinin büyük kısmının intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir. Mekanik özelliklerin buna neden olduğu düşünülmektedir. (37).

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi için, "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir(38). Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır(39).

Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına neden olur. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Normal koşullarda vasküler iyileşme yanıtının gelişmesine izin verildiğinde plaklar gerilemesine rağmen hipertrofiye uğrayan skar dokusu aterosklerotik plakların gerilemek yerine neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (37).

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum, media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak, son dönemden önce bile, mediyadaremodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur(37). Ateroskleroz, arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle (homosistein, lipoprotein(a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan

düşüklüğü, koroner kollateral dolaşım varlığı gibi) uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear (yırılma) stresidir. Aterosklerotik plaklar, arteriyel sistem içinde tesadüfi olarak gelişmezler.

Endotel, damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında çok önemli rol oynamaktadır(40). Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Bu denge bozulduğunda, endotel aktive olmakta ve proaterojenik ve proinflatuvar bir rol üstlenmektedir(41). Endotelyal disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğraması durumudur(42). Dislipidemi tarafından indüklenen endotelyal disfonksiyon aterosklerozun başlangıç evresidir(40).

Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir.

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'den fazla lümen daralması). Bu durumda bile, koroner arterlerde oluştuğunda, plağın yavaş oluşumu, küçük kollateral damarların oluşması için yeterli zaman sağlamış olur.

2.1.5 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde koroner arter hastalığı sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir.

Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon, sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir(43-45).

Ülkemizde ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm birinci sırada gelmektedir. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 1990-2008 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre, 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde 1000 kişi-yılında 7.64, kadınlarda 3.84 düzeyindedir ve Avrupa’da en yüksek olan ülkelerden biridir.278 Koroner kalp hastalığının ve diğer kardiyovasküler hastalıkların sıklığında ve ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi açısından öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. 2 ülkede yapılan Akut miyokard enfarktüsüne yol açan risk faktörleri ile ilişkili küresel vaka-kontrol çalışmasında (INTERHEART), ilk defa MI geçiren hastaların % 90’ında potansiyel olarak modifiye edilebilir dokuz risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, psikososyal faktörler, yetersiz meyve ve sebze tüketimi, alkol kullanımı ve sedanter yaşamdır(46). Tanımlanan geleneksel risk faktörlerinin bazılarından kısaca söz edelim.

Hiperlipidemi; Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi iskemik kalp hastalığı için birer bağımsız risk faktörleridir(47). Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda da LDL’nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır(49). Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir olduğu bilinmektedir(47,48,50). Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi KAH’nı öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir(49). Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner ateroskleroza yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır(51).

Sigara kullanımı; sigara içiciliğinin yoğun ancak kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda olduğu gibi, tek başına İKH riskini artırmaz(48) Akut miyokard infarktüsü(AMI) oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır. İlki koroner ateroskleroza artırırken diğeri AMI’nü tetikler(49). Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür

ve sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini göstermektedir(51).

Hipertansiyon; patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısıdır. Ek olarak KAH için bağımsız bir risk faktörüdür(48). Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini öngörmeye nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir(52).

Diyabetes mellitus; tip-1 ve tip-2 diyabetes mellitus olarak iki tipi mevcuttur. 2009 Türk Endokrinoloji derneğince yayınlanan klavuza göre diyabetes mellitus insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, kronik bir metabolizma hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu klavuza göre rastgele bir zamanda ölçülen kan şekeri değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması, yada 8 saatlik açlık sonrası kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde olması durumu diyabetes mellitus tanısı koydurur. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonları ölümle sonuçlanabileceği gibi, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar. Daha önce latent veya sınırda diyabet diye adlandırılan bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) prediyabetik durum olarak tanımlanmakta ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili bulunmaktadır(53). Diyabetes mellituslu hastaların ölüm nedeninin başında koroner arter hastalığı gelmektedir. Diyabet aterosklerotik lezyonun ilerlemesi için önemli bir prediktördür. Buna, aterosklerotik lezyonun ilerlemesini hızlandırarak neden olur. Diyabetik hastalardaki aterosklerozun ilerlemesi eşlik eden hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi ve obeziteye atfedilebilir. Otopsi serilerinde diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre daha fazla sayıda etkilenmiş koroner, daha difüz yayılım gösteren ateroskleroz ve daha fazla hastalıklı sol koroner arter saptanmıştır. Diyabetes mellitus lipoproteinlerin taşınma, kompozisyon, ve metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropatinin bir sonucu olarak gelişen hipertansiyon koroner arter hastalığı için diyabeti olmayan hipertansiflere nazaran daha fazla artmış riskle ilişkilidir. Dolayısı ile diyabetik hastalardaki kan basıncı hedefi 130/80mmHg'nın altıdır. Hiperinsülinemi yine özellikle tip 2 diyabette gördüğümüz bir durumdur. Lipid düzeyinde bozulma, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımında artış ve aterosklerotik plağı oluşturan hücrelerin proliferasyonunda artma ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi koroner arter hastalığı riskini oldukça yükseltmektedir (54).

Sedanter yaşam stili; egzersizin kalbi koruyucu etkileri; vücuttaki yağlanmayı, diyabet insidansını, kan basıncını azaltması; vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstermesidir. Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirip insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırmaktadır. Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler(55). Aktivite epizodları, en az 10 dakika sürmelidir. Amaç, aşırı bir kardiyorespiratuvar form sağlamak değil, aktif bir yaşam tarzı edinmek ve bunu idame ettirmektir. Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur. Minör anksiyete ve depresyona karşı koruyucu olduğuna dair bulgular da vardır.

Metabolik sendrom ve Obezite; visseral yağ dokusunun birer komponenti olduğu bu risk faktörlerinden daha sonra visseral yağ dokusu başlığı altında ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Ateroskleroz ilerlemesinde rol alan yeni risk faktörleri konusunda halen araştırmalar sürmekte olup bunlar arasında en bilinenleri; CRP, lipoprotein a, homosistein, fibrinojen, myeloperoksidaz ve bitakım genetik risk faktörleridir.

2.2 EMBRİYODA KAN DAMARI OLUŞUMU

Embriyo gelişiminin en erken evrelerinde damarsal yapıdan yoksundur, beslenmesini diffüzyon ile sağlar. Fakat gelişiminin ilk haftalarında kompleks kapiller ağlardan ve kan damarlarından oluşan vasküler bir organizmaya dönüşür. Embriyoda, damarsal gelişmenin en erken evresi vaskülogenezis evresidir. Endotel hücre öncülerinin (anjiyoblast) belirli bölgelere göçü ve in situ farklılaşması, endotelial şeritlere dönüşmesi ve ardından da endokart tüpleri ile bir ağ oluşturma ile karakterize olan evredir. Bunu takiben primitif damarların büyümesi, olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi ile olgun damarsal ağa dönüşmesi anjiyogenez olarak tanımlanmaktadır. Anjiyogenez, mevcut olan damarlardan yeni damarların tomurcuklanması ve periendotelial hücrelerle birlikte prekapiller arteriyol ve kapillerlere farklılaşması ile karakterizedir. En son olarak, daha geniş arterlerin fonksiyonel modifikasyonu arteriyogenez esnasında olur ve kalın muskuler tabakanın eklenmesi ile viskoelastik ve vazomotor özellik kazanırlar(56).

2.2.1 Vaskülogenez:

Kan damarı oluşumu ilk kez embriyo properin dışında, yolk kesesi duvarında gelişir(48). Yolk kesesi mezoderminde mezenkimal hücreler kümelenirler ve ortalarında hematopoietik kök hücreleri, çevrelerinde ise endotel hücre öncüleri (anjiyoblast) olacak şekilde kan adacıkları oluştururlar. Anjiyoblastlar paraksial mesoderme göç edip birikirler ve endokardiyal tüplerle bir pleksus oluşturarak dorsal aorta, büyük venler ve yolk kesesi arter ve venlerinin embriyonik köklerini oluştururlar. İlkel vasküler ağın temelini oluşturan bu durum “vaskülogenez” olarak tanımlanmaktadır. Vaskülogenez sadece embriyoda sınırlı olmayıp, anjiyoblastların doğumdan sonra da in situ damar oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir(29).

2.2.2 Anjiyogenez:

Vaskülogenez ile ilkel damarsal ağın oluştuktan sonra bu yapının büyüüp gelişmesi ve olgunlaşması ise “anjiyogenez” olarak tanımlanmaktadır(56). Anjiyogenez basamaklı bir şekilde olmaktadır. Anjiyogenez için ilk uyarı, oksijen yetersizliğidir. Hipoksi, bir transkripsiyonel faktör olan HIF-1 (hipoksi ile uyarılan faktör-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1, nitrik oksit sentetaz (NOS) ve VEGF üretimini artırır (29). Büyük oranda nitrik oksite bağlı olarak gerçekleşen vazodilatasyon anjiyogenezdeki en erken gelişen olaylardan biridir. Üretimi nitrik oksit tarafından kısmen regüle edilen VEGF, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelyal cadherin’in aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır. Bunu proteinlerin damar dışına çıkması takip eder. Hücre dışı matriksin yıkımı, sadece göç eden hücrelere yer açmakla kalmayıp aynı zamanda bFGF, VEGF ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin salınımını da arttıran proteazlar tarafından gerçekleştirilir. Anjiyogenezde rol alan yirminin üzerinde matriks metalloproteinazı (MMP) tarif edilmiştir(56). Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) de anjiyojenik bir proteaz olarak rol almaktadır(56,57). Hücre dışı matriks yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalmak için serbest hale gelir. Bu aşamada VEGF, anjiyopoietinler ve FGF (fibroblast büyüme faktörü) önem kazanır. Anjiyopoietin 1, endotel hücreleri için kemotaktik iken, anjiyopoietin 2, VEGF varlığında anjiyojenik, VEGF yokluğunda antianjiyojenik olarak görev yapar. Fibroblast büyüme faktörü, endotel hücre büyümesinin yanında mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerin olaya iştirakını sağlar. Trombosit kökenli büyüme faktörü de

endotel tomurcuklanması ile yeni oluşan damarlarda perisit ve düz kas hücrelerinin oluşmasını sağlar.

Endotelden salınan nitrik oksidin (NO) kardiyovasküler sistemde asıl görevi vazodilatasyondur. Bu sayede plazma proteinlerin kaçışını artırır. VEGF gibi endotel hücrelerin yaşam süresini uzatır, çoğalmasını ve göçünü kolaylaştırır. Ayrıca NO, matriks metalloproteinazların aktivasyonundan sorumlu reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Fibronektine bağlanarak hücre göçünü kolaylaştırır. Anjiyogenezi inhibe eden anjiyostatini bloke eder. Böylece NO erken dönemde vazodilatasyon yaparken, ileri evrelerde de neovasküler büyümeye katkıda bulunmaktadır(58).

Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra lümen oluşturacak şekilde katı şeritler halinde dizilirler. Endotel hücrelerinin çevrelerine yerleşen vasküler düz kas hücreleri ile hücre dışı matriksin oluşan yeni damarlara sağladığı yapısal ve fonksiyonel destek oldukça önemlidir. Endotel hücre apoptozisi, embriyoda vasküler regresyon ile karakterize olup doğumdan sonra sadece retina ve over hücrelerinde fizyolojik olarak gerçekleşen bir durumdur. Embriyoda endotel hücreleri, apoptozise karşı VEGF, VEGF-R-2, VE-cadherin ve integrinler gibi birçok faktör tarafından korunur. Kan akımı başladıktan sonra makaslama gücü de endotel hücre turnoverini kontrol altında tutar ve tümör nekrozis faktör alfa'ya bağlı apoptozisi engeller (56, 59).

Vasküler ağ olgunlaşması, organ ve dokuların ihtiyacına göre özelleşir. Oluşan bu yeni damarlar, dokuların ihtiyacına göre ve anjiyojenik uyarı doğrultusunda dallanmaya ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler. Tomurcuklanmada VEGF, PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) önemli rol oynar. Anjiyogeneze önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir. Endotel çeperinde yer alan düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve MMP depolanmasına olanak sağlayarak anjiyogeneze önemli rol üstlenir(56,60).

2.2.3 Arteriyogenez:

Periendotel hücreler oluştuktan sonra dallanan ve tomurcuklanan damarların çevresine doğru göç etmeye başlar (56). Bu işlemde PDGF önemli rol oynamaktadır. Yeni oluşan damarların düz kas hücresi ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenip üç katmanlı damar yapısına sahip viskoelastik ve vazomotor özellikler gösteren fonksiyonel damarlar haline alması “arteriyogenez” olarak tanımlanmaktadır(56). Miyokart ya da ekstremitelerde ana arterin oklüzyonunu takiben daha önceden var olan kollateral arterlerin (anostomoz kanallarının) inflamatuvar hücreler aracılığı ile olan büyümesine “adaptif arteriyogenez” denmektedir. Bunu kapiller anjiyogenezden ayırmak gerekir. Adaptif arteriyogenez ile oluşan damarlar, vasoreaktiviteye sahip olmaları ve dokulara yeterli kan akımını sağlamaları yönüyle anjiyogenez ile oluşan ve dokularda sadece besin alışverişi ve oksijen sunumu yapabilen kapillerlere göre daha üstündür(56, 29).

Artmış kollateral akıma bağlı olarak, anostomoz kanallarının endotel hücreleri monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM- 1) salgılayarak monositleri olay yerine çeker. Monositler damar duvarını infiltre eder ve proteolitik olarak damar duvarının yeniden şekillenmesini sağlar. Aktive endotel hücreleri ve makrofajlar bFGF, PDGF- β ve TGF β -1 (dönüştürücü büyüme faktörü beta-1) salgılanmasını arttırarak düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine neden olur(56).

2.3 KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Koroner kolateral dolaşım (KKD), normal kalpte bulunan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun kanlanması ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik süreçte adaptif bir yanıt olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır(61).

Koroner arterler arasında anastomoz sağlayan bağlantıların olabileceği fikri ilk olarak 1869 yılında İngiliz anatomist Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır(62). Baroldi ve ark.(63). 1956 yılında yaptıkları çalışmada, doğum sırasında, insan kalbinde 20-350 μ m lümen çapında ve 1-5 cm uzunluğunda, tirbuşona benzer şekilde kolateral damarlar bulunduğunu göstermişlerdir. Takeshita ve ark. (64) ise aralıklı iskemiye

cevap olarak kolateral damarlar geliştiğini, bu damarların istirahat halinde aktif değilken talep halinde hızlı bir şekilde fonksiyon kazandığını göstermişlerdir. Bu nedenle, koroner kolateral damarları yeni damarlar yerine, normalde görünür olmayan ihtiyaç halinde ortaya çıkan damarlar olarak tanımlamak daha doğru olacaktır.

İnsan kalbi, koroner arterler arasında bulunan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu dolaşım ağına sahiptir. Kollateral kanalların öncüsü durumundaki bu yapılar normal koroner dolaşımında çok küçük çaplardadır (<40 nm) ve kan akımının minimal olmasından dolayı anjiyografik olarak görüntülenemezler ancak postmortem incelemelerde gösterilebilmişlerdir(65). Büyük epikardiyal koroner arterin veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bağlayıcı anastomoz damarlarda basınç gradienti oluşur. Bu basınç gradienti sonucunda anastomoz damarlarda kan akımı artar. Bu damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelmektedir(65). Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmaktadır. Fakat son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu saptanmıştır. 100 mikrometreden büyük kollateraller hesaba katıldığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz geliştiği gözlemlenmiştir. Daha küçük çaptaki anastomoz kanallarının sayısı çok daha fazladır(66). Kollateral ağın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Farklı türler arasında, hatta aynı türden farklı bireyler arasında dahi büyük farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığa hangi faktörlerin yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir(67). Her ne kadar iskemi ile kollateral gelişim sürecinin başlatıldığı düşünülse de bazı hastalarda ciddi koroner arter hastalığı olmadan da kollateral gelişimi olduğu saptanmıştır. Geçici koroner oklüzyonun olduğu balon anjiyoplasti sırasında yapılan çalışmalar aşağıdaki bazı bağımsız klinik ve anjiyografik özelliklerin kollateral akım artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir: Bunlar;anjina süresinin uzaması, lezyonun ciddiyeti, proksimal lokalizasyondaki lezyonlar, lezyonun oklüzyon süresinin uzun olması, uzun süreli fiziksel aktivite olup daha sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

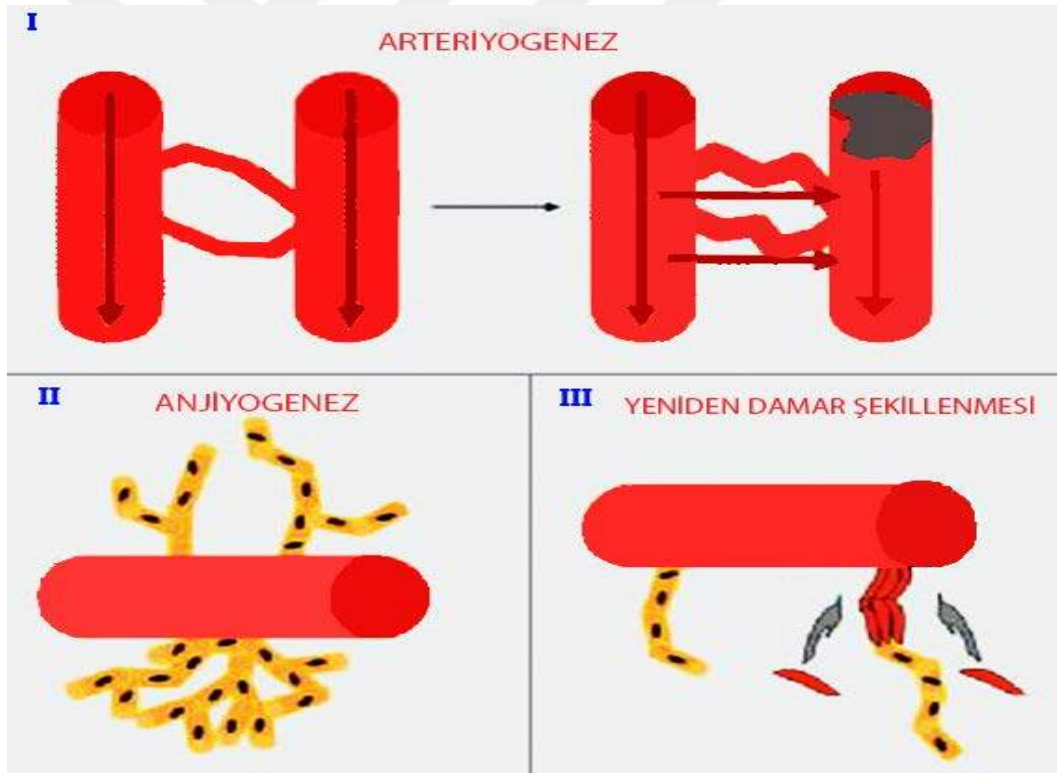
2.3.1 Koroner Kollateral Damar Gelişimi

İnsan kalbinde koroner kollateral damar gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez şeklinde iki farklı tipte adaptasyon mekanizmasının tetiklenmesiyle oluşmaktadır(66).

Anjiyogenez; endotel hücrelerinin tomurcuklanarak yeni kapiller ağ oluşturmaları şeklinde gelişmekte, tıkalı arter hastalığında iskemi varlığında ortaya çıkmaktadır.

Arteriyogenez ise büyük kondüktan arterler arasındaki mevcut kollaterallerin; major arterin tıkanmasıyla artan basınç gradientine bağlı ortaya çıkan ‘‘shear stres’’e bağlı genişlemeleri ile olmaktadır(66).

Başlangıçta bütün koroner kollateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına rağmen, bugün için kollateral gelişiminin hem mevcut kan damarlarından kapillerlerin tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması (anjiyogenez), hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüyecek olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel şekilde devam ettiğine inanılmaktadır (Şekil 2)(66-69).



Şekil 2: Kollateral damar oluşumunun mekanizmaları; I- Damar tıkanıklığını takiben, önceden varolan anastomoz kanalının büyüyecek olgunlaşması(arteriyogenez), II- Ana damardan tomurcuklanarak kapillerlerin oluşması (anjiyogenez), III- Yeniden damar şekillenmesi

2.3.2 İskemik Dokuda Kollateral Damar Gelişim Mekanizmaları

Koroner kollateral damar gelişimini tetikleyen sürece ilişkin iki ayrı görüş ortaya atılmıştır.

Birinci görüş: Schaper (70) yaptığı çalışmaların neticesinde mekanik etkinin dominant olduğu düşüncesini savunmuştur. Schaper'e göre doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalı ve afonksiyone iken bir koroner arterde ciddi darlık geliştiği zaman darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç gradienti oluşur. Bu gradientin damar duvarına uyguladığı gerilim endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmasına ve hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açar, endotel hücre proliferasyonun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur (70).

İkinci görüş: Kollateral gelişimin tetiklenmesinde iskemik miyokarttan köken alan biyokimyasal sinyaller sorumludur(71). Miyokardın iskekiye maruz kalması bir yandan bazı vazodilatör maddelerin açığa çıkmasına diğer yandan endotel ve düz kas hücre düzeyinde bulunan büyüme reseptörlerinin sayısının artmasına yol açmakta ve bunu takiben iskemik miyokardın ürettiği bir takım biyokimyasal sinyaller DNA sentezi ve mitotik aktiviteyi tetikleyerek kollateral damar gelişimini başlatmaktadır(72).

Bugün için kabul edilen koroner kollateral damar gelişiminde her iki mekanizmanın da ortak rolünün olduğu düşünülmektedir.

2.3.3 Koroner Kollaterallerin Olgunlaşma Süreci

Anjiyogeneizde; gelişen koroner iskekiye ya da nekroz sonucu harap olan miyokart hücrelerinden salınan bazı sitokinler endotel hücre aktivasyonuna neden olur(57,73). Aktive olan endotel hücreleri salgıladıkları proteaz ile hücre dışı matriksi enzimatik olarak yıkar ve perivasküler alana göç ederler. Endotel hücreleri burada çoğalır ve birbirleri ile birleşerek, oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar, yeni bir lümeni olan kapillerler meydana getirirler. Yeni dizilen endotel hücrelerin çevresine perisitlerin yerleşmesi ve bazal membran oluşması ile kapillerlerin oluşum süreci tamamlanır(57).

Arteriyogenez önceden mevcut olan ve kapalı halde bulunan anastomoz kanallarının gelişmesiyle oluşur. Kollateral kanallar, normalde kapalı olup inaktif durumdadır. Koroner darlığı ya da tıkanıklığı takiben, kanalın distal ucundaki basıncın kademeli olarak ya da aniden düşmesiyle basınç gradienti gelişir. Meydana gelen basınç gradienti sonucu kollateral kanallar açılır ve akım başlar. Daha sonra bu ince damarlı küçük çaplı kanallar üç aşamada olgun kollaterallere dönüşür(10,26).

1. evre (Mevcut kanalların pasif genişlemesi-ilk 24 saat): Kanalların proksimal ucu ile distal ucu arasındaki basınç gradienti oluşmasını takiben başlayan kan akımının etkisi ile internal elastik lamina parçalanır ve parçacıkları media tabakasına dağılır. (74,75).

2. evre (1.gün- 3.hafta arası): İnflamasyon ve hücresel proliferasyonla karakterizedir(76,67). Akım başlaması ile aniden artan “shear stres” endotel hücrelerinden ICAM (intersellüler adezyon molekülü) ve VCAM (vasküler hücre adezyon molekülü) salgılamasına sebep olarak monositlerin bölgeye gelip damar duvarına göç etmesi sağlanır(58). Damar duvarına göç eden monositler, monosit kemoattractant protein-1, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) gibi çeşitli sitokinleri ve aFGF başta olmak üzere büyüme faktörlerini salgırlar. İntersellüler adezyon molekülü olan ICAM’ın ekspresyonu artarak monosit invazyonunu artırır. Aktive olan endotel hücreleri de, NO ve kemotaktik faktörler salarak monositlerin adezyon, invazyon ve ardından da makrofaja dönüşümüne yol açar. Bu faz fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde düzenlenir(73,26). Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar.

3. evre (3. hafta-6. ay arası): Hücre dışı matriksin depolanması ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı damar kalınlığı artar. Bu son aşamada olgunlaşmış kollatereller 1 mm lümen çapına ulaşabilirler ve benzer boyuttaki normal koroner arterlerden ayırt edilemeyecek kadar genişlemiştir(26).

2.3.4 Kolateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

Anjina süresi ve lezyon lokalizasyonu: Angina pectoris varlığı ve süresinin kolateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Fulton (77) yaptığı otopsi incelemelerinde, ölüm öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kolateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir. Fujita ve ark. (78) ise iyi gelişmiş KKD sıklığını akut miyokart enfarktüsü (AME) öncesinde anginası olanlarda %57, olmayanlarda ise %26 olarak bildirmişlerdir. Buna paralel olarak, Herlitz ve ark. (79) AME öncesinde kısa bir zaman için angina tarif eden hastalar ile karşılaştırıldığında AME öncesi daha uzun süreli angina tarif eden hastalarda enfarktüs alanlarının daha küçük olduğunu, bunun da kronik iskemiye yanıt olarak gelişen kolateral damar ağı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (**Şekil 3**). Yapılan çalışmaların genel sonucunda anjinal yakınmaların şiddetinin ve süresinin kollateral dolaşımını olumlu etkilediği kanısına varılmıştır.

Obstrüksiyonun ciddiyeti ve gelişme hızı: Koroner kollateral gelişimini etkileyen en önemli faktör koroner arterdeki lezyonun ciddiyeti ve ne kadar sürede geliştiğidir. Koroner kollateral dolaşım gelişiminin başka bir belirleyicisi ise darlığın ciddiyetidir. Kollateral gelişimi için darlık derecesi en az %80 olmalıdır(80). Kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gereklidir. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir(67). Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Diğer yandan kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki damar segmentinin genişliğinin ve damar direncinin de basınç gradientini değiştirerek kollateral gelişimini etkilediği bilinmektedir(81). Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir(81). Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun lokalizasyonudur. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir(81,82).

Kardiyovasküler risk faktörleri: Kardiyovasküler risk faktörlerinin KKD gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan ileri yaş, hiperkolesterolemi, genetik yatkınlık, diyabet ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü varlığında anjiyogenik faktörlerin salınımının azalmış ve KKD gelişiminin olumsuz etkilendiği bulunmuştur(83).

Diyabetik hayvanlarda yapılan deneylerde arteriyel obstrüksiyon sonrası kollateral yanıt gelişiminin bozulduğu ve hücresel biyolojide değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bilindiği gibi kollateral dolaşımın gelişimi için hücre aktivasyonu, proliferasyon ve hücre göçü özelliklerine sahip endotel fonksiyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kolateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir(3,84). Ek olarak yüksek glukoz konsantrasyonları hücre iskeletini ve proliferasyonunu değiştirir, endotel hücre döngüsünde gecikmelere neden olur. Hiperglisemiye bağlı serbest radikaller de buna katkıda bulunur(85). Vaskulogenezde etkin rol oynayan monositler, VCAM ve ICAM reseptörlerine bağlanarak subintimal tabakaya göç ederler, proanjiyojenik ve proarteriyojenik maddeler salgırlar. Diyabet monositlerin bu yolla göçünü de bozmaktadır(86). Metabolik sendromlu hastalarda da koroner kolateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir(5). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir(6). Koroner kolateral dolaşımın beden kütle indeksi yüksek olan koroner arter hastalarında, beden kütle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir(7).

Egzersiz: Koroner arter hastalığı olan bireylerde egzersizle anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve kollateral gelişimi açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir(87). Sonuç olarak egzersizin koroner kollateral gelişimine belirgin bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

Farmakolojik ajanlar: Koroner kollateraller nitratlara ve beta adrenerjik agonistlere dilatasyon yanıtı gösterirler. Kalsiyum kanal blokerlerinin, beta blokerlerin ve alfa adrenerjik agonistlerin bir etkisi saptanmamıştır(26). Dipiridamol, rezistans

arterlerini dilate eden bir maddedir. Kollaterale bağımlı bir miyokart dokusu varlığında dipiridamol verilirse, direnç arterlerini zaten maksimal dilate olarak kullanan miyokart sahası kan akımını daha fazla arttıramaz ve normal dokudaki direnç arterlerinin dilate olmasıyla koroner çalma meydana gelir(88). Deneysel çalışmalarda statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın, insan çalışmalarının sayısı yetersizdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KKD'ye bradikinin üzerinden katkıda bulunduğu öne sürülmüştür(89). Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır(90). Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, statinin ancak üç aydan sonra ve kullanılan doz ≥ 10 mgr olduğunda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır(91). Kronik koroner tıkanma olan köpek deneklerde, yüksek doz aspirin (15 mgr/kg) düşük doz aspirine (1 mgr/kg) göre kolateral vazokonstriksiyona ve KKD ağında %40'a varan azalmaya yol açmıştır(92).

Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(93). Heparinin bu etkisinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellemesi, plasminojen aktivatör salınımını arttırması ve VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen α -2 makroglobulinin etkisini bloke etmesi yoluyla ortaya çıktığı öne sürülmektedir(94). Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskeminin eşik değerini yükselttiği ve miyokart enfarktüsünden sonra kolateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir(95).

Hipoksi: Lokal hipoksiye yanıt vazodilatasyondur ve bundan da adenosin gibi kollaterallerde vazodilatasyon yapan maddeler sorumludur. Örneğin kor pulmonale veya siyanotik konjenital kalp hastalıkları gibi hipoksi ile seyreden hastalıklarda kollateral gelişim insidansı yüksek bulunmuştur. Hipoksi etkisini özellikle anjiyogeneze yoluyla oluşan kollateral üzerinde göstermektedir. Ancak arteriyogeneze üzerinde hipoksinin belirgin etkisi saptanmamıştır(96).

Endojen mediyatörlerin etkisi: Büyüme faktörleri arasından KKD gelişimi üzerine etkisi en çok araştırılan iki faktör fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF'dir. Vasküler endotel büyüme faktörünün anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteazların

ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(97). Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş bireylerde VEGF düzeyi yüksek bulunurken, KKD gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir(98). Fibroblast büyüme faktörü ise hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır. Koroner tıkanma olan köpeklere koroner içine ve sistemik bFGF uygulandığında, artmış endotel hücre proliferasyonuna bağlı olarak KKD yoğunluğu ve kan akımının arttığı, enfarktüs büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir(98).

Nitrik oksit, koroner kolateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup anjiyogenezi uyarmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını inhibe ederken endotel hücre göçü ve tüp oluşumunu tetiklemektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO gereklidir. Nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde kollateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir(99). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen anti-anjiyogenik bir faktördür. Endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) endojen yarışmalı inhibitörü olarak eNOS'un üretimini ve biyoyararlanımını azaltarak NO'yu inhibe etmekte, dolayısıyla damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta, kan akımını sınırlandırmakta ve KKD gelişimi üzerine olumsuz etki göstermektedir(100).

Oksidatif stres: Enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olan, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddeler olan serbest oksijen radikalleri endojen ve eksojen antioksidanlar ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulduğu durumlarda oksidatif streten bahsedilir.

Endotel disfonksiyonu; aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynar. Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroza artıran etkilere yol açar. Klinik ve deneysel çalışmalar, endotel disfonksiyonunun artmış serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Koroner kolateral dolaşımın gelişim sürecinde rol alan hem anjiyogenez hem de arteriyogenez mekanizmaları endotel bağımlıdır. Dolayısıyla, endotel disfonksiyonu gelişen durumlarda KKD

gelişimi de etkileniyor gibi gözükmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres ve antioksidan tedavi ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Demirbağ ve ark. (101) koroner arterlerinden biri tam tıkalı olan 176 erkek hastada, toplam antioksidan kapasitenin plazma peroksit konsantrasyonuna bölünmesi ile elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada iyi gelişmiş kolateralleri olan hastalarda plazma peroksit konsantrasyonunun ve OSİ'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres altında yarılanma ömrü azalan NO, süperoksit anyonlarıyla birleşerek peroksinitrit meydana gelmekte, meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Meydana gelen peroksinitrit ADMA miktarında artışa ve böylece NO düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır(102). Asimetrik dimetilarginin düzeyindeki bu artış endotel disfonksiyonunun derecesi ile de ilişki gözlenmiştir(103).

Kalıtsal faktörler: Kalıtsal faktörler var olan anastomoz kanallarının yaygınlığı hakkında belirleyicidir. Siyah Rus tavşanlarında kollateral ağ yoktur. Dolayısıyla koroner oklüzyon geniş infarkt alanları ile sonuçlanır. Yeni Zelanda tavşanları ise zengin anastomoz ağına sahip olduklarından bunlarda infarkt alanları sınırlanabilmektedir(104).

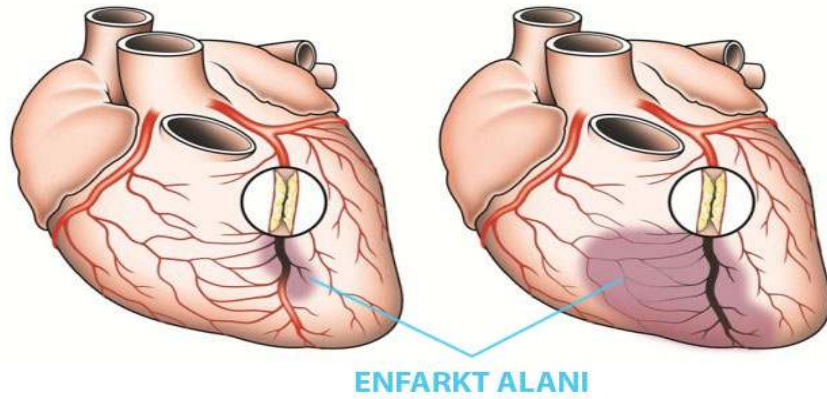
2.3.5 Koroner kollateral dolaşımın fonksiyonel önemi ve kapasitesi

Koroner iskemi esnasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kollateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak kronik dönemde iskemik cevabın artması, neovaskülarizasyon süreciyle gelişen subendokardiyal kollaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır(105). Tam gelişmiş kollateraller, iyi gelişmiş müsküler medya tabakasına ve vazomotor fonksiyonlara sahiptir. Böylelikle kollateral damar tonusu endotel, endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaktif ilaçlardan etkilenir(66,106). Ancak kollateral kan akımı, akut miyokart infarktüsü (AMI) sonrası 2. haftada anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kollateral damarların vazodilatör kapasitesi 5. haftadan önce tam olarak normal değildir(107). Koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle kollateral fonksiyonun hızla kaybolması üzerine anjiyografik olarak görüntülenemez. Fakat aylar sonra tekrar

tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde kollateral fonksiyonun tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir.

2.3.6 Koroner Kolateral Dolaşımın Klinik Önemi

Geçmişte, insanlarda koroner kollateral dolaşımla ilgili çelişkili düşünceler mevcutken artık günümüzde koroner kollaterallerin, miyokart iskemisi veya nekrozunun ciddiyetini azalttığı bilinmektedir(Şekil 3). Total koroner tıkanıklık olan bazı hastalarda, istirahat ventrikül fonksiyonu kollateraller sayesinde şaşırtıcı derecede iyi olmaktadır. İyi gelişen kollaterallerin suladığı miyokart bölgeleri daha iyi kontraktil fonksiyon ve daha az fibrozis göstermektedir(108). Hemodinamik olarak ciddi aterosklerotik lezyonları olan hastaların ancak üçte biri miyokart iskemisini önleyebilecek yeterli KKD yapısına sahiptir.



Şekil 3. Kollateral gelişimi iyi ve kötü olan koroner dolaşımları gösteren şematik çizim; gri alan enfürt boyutuna karşılık gelen bölgeyi gösterir. LAD oklüzyonu durumunda kollateral gelişimi iyi olması durumunda enfürt alanı dar (soldaki resim) iken kollateral gelişimi kötü olması durumunda geniş enfürt alanı (sağdaki resim) izlenmektedir.

İyi gelişen kollateraller, miyokardı iskemik hasara karşı korur diğer yandan kollaterallerin bulunması genellikle ciddi koroner arter hastalığının işaretidir (109). Rudimenter kollateral dolaşım, normal insan kalbinde akut koroner tıkanıklık esnasında miyokart hasarını önlemek için yeterli değildir. Total koroner tıkanıklık öncesi, kısa süreli koroner yetmezlikleri bu kollaterallerin büyümesine sebep olarak miyokart hasarını azaltacak genişliğe ulaşmaktadır. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-1 çalışmasında; fibrinolitik tedavi uygulanmış ve başarılı fibrinolitik kriterleri sağlanmamış hastalarda; koroner kollateral gelişim derecesi ile enzim yükselmesi ve ekokardiyografik sol ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiş; iyi kollaterali olanlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek, CPK enzim düzeyi daha düşük bulunmuştur(108,110).

Koroner kolateral dolaşımın, hastaları miyokart enfarktüsünden korumadığı; buna karşın, enfarktüs boyutunu ve enfarktüs komplikasyonlarını azaltabileceği yönündeki görüşler daha yaygındır. Akut miyokart enfarktüsü sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve enfarktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. İyi gelişmiş KKD, AME sırasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibroz oranının azalmasını, miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir(111,112).

İyi gelişmiş kollaterallerin ayrıca aritmi riskini de azalttığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kollateralleri iyi gelişmiş köpeklerde koroner oklüzyonu takiben ölçülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(10).

Akut miyokart infarktüsü (MI) sırasında iyi gelişmiş kollaterallerin varolması daha fazla preinfarkt anjina insidansı, daha az Q dalgalı Mİ ve daha az kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur(108,113). Ayrıca, iyi kollaterali olanlarda kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölümlerin daha az olması ile erken dönem prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir(108,113).

Anjiyografik olarak görüntelenebilen kollateral damarların yokluğunda dahi, akut miyokart infarktüsünden günlerce ya da haftalarca sonra yapılan revaskülarizasyon

girişimleri ile bölgesel duvar hareketlerinde iyileşme sağlanabilmektedir. Bu durumda, miyokardın canlılığının, anjiyografik olarak görüntülenemeyen kapiller düzeydeki kollateral akım ile hiberne bir şekilde korunabileceği öne sürülmüştür(108).

2.3.7 Koroner kollaterallerin regresyonu

Kollateral regresyonu fonksiyonel ve anatomik regresyon olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Fonksiyonel regresyon koroner reperfüzyon sonrası kollateral akımının kaybolmasına bağlı olarak kollateral damarların kapanması anlamına gelmektedir. Fonksiyonel regresyon başarılı koroner anjiyoplasti veya koroner baypas sonrasında kollateral ağdaki basınç farkının ortadan kalkmasından dolayı oluşur(114). Anatomik regresyon, kollateral ağda basınç farkı ve kollateral gelişimi için yeterli süre olmasına rağmen gelişmiş kollateral damarların media tabakasını ve lümen çapını ve de kollateraller üzerindeki akımı kaybetmesi demektir. Ciddi koroner darlığı olan ve başarılı koroner anjiyoplasti uygulanmış bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, hastalara ortalama 109 gün sonra tekrar KAG uygulanmış, hafif restenoz saptanmış ve aynı lezyon balon ile tıkanarak anjiyoplasti ve ikinci balon oklüzyonu sırasındaki ST segment elevasyonları karşılaştırılmıştır. İlk anjiyoplasti sırasındaki ST elevasyonlarının ikinci oklüzyon sonrasındakilerden daha az olduğu saptanmıştır. Bu fark yeterince gelişmemiş kollaterallerin anatomik regresyonu ile açıklanmaktadır(115).

2.3.8 Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi

Kolateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş olan bu kolateral damar yapısını ölçmek ve derecesini belirlemek oldukça güçtür. Perkütan translüminal koroner anjiyoplastinin ortaya çıkması ve hemodinamik çalışmalar ile kolaterallerin gelişimi hakkında ilerleme kaydedilmiştir.

Kolateral damarlar genellikle ana koroner arter çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilirler hale gelirler. Yapılan bir çalışmada Akut miyokard enfarktüsünden sonra altıncı saatte hastaların yarıya yakınında, 24 saatten sonra ise hemen hemen tüm hastalarda

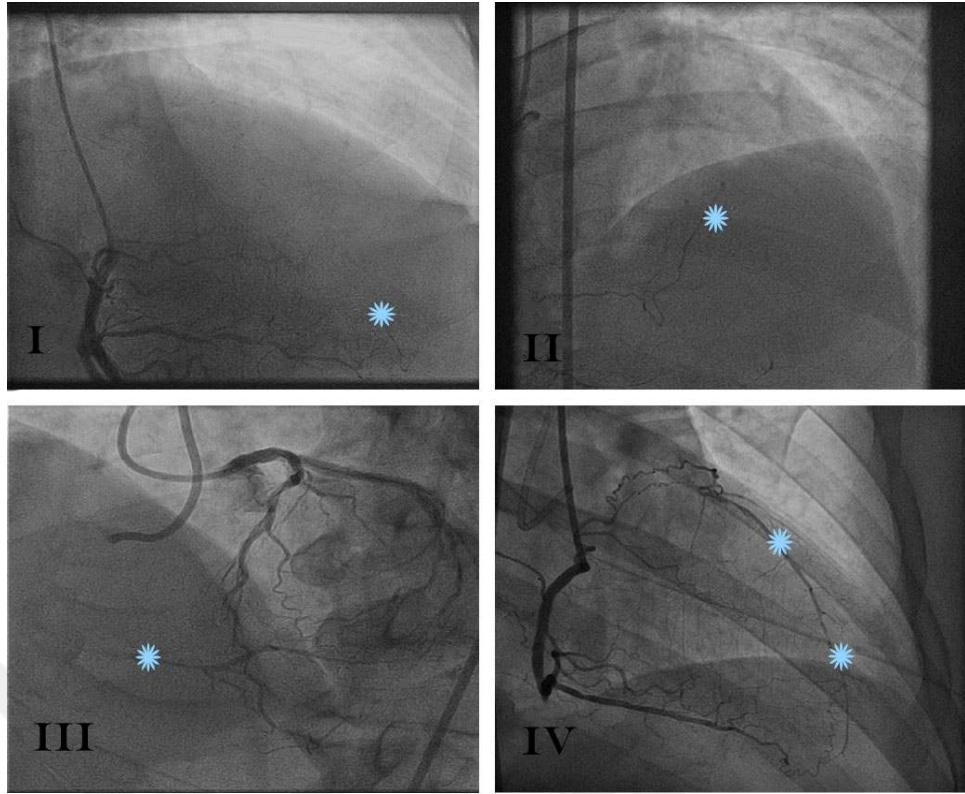
anjyografik olarak görülebilir kolaterallerin olduğu gösterilmiştir(107). Bu sonuçlar, kolateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de tam tıkanıklıktan sonra saatler içerisinde gelişebildiğini işaret eder.

Koroner anjiyografi: Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesinde kullanılan standart yöntem koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi kolateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, birtakım kısıtlılıklara sahiptir ve niteliksel bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Kolateral damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler(10).Ancak, insanlarda kolaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimli gösterirler.Bu bölgedeki kolateraller anjiyografik olarak görüntülenemezler. Dolayısıyla, kolateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda aslında anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kolateraller olabilir.

Koroner kolateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır.Cohen-Rentrop sınıflaması kollateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kolateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir(116).

Rentrop ve ark (117) stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır(**Tablo 1, Şekil 4**).

Ayrıca, yeni gelişmiş olan kollateral yollar, bağlantı sağladıkları anatomik yerleşimlerine göre, septal (SE), atriyal-epikardiyal (AT), bridging (BR), distal interarteryel (Dİ) olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Kollaterallerin yaygınlığı kadar fonksiyonel olması da önemlidir. Atriyal-epikardiyal kollateral damarların diğerlerine göre daha yüksek akım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir(118).



Şekil 4. Rentrop sınıflaması.(I) Grade 0(Kronik total LAD ile birlikte hiç kollateral akımın olmaması) (II) Grade 1(Total LAD'ye RCA'dan uzanan kollaterallerin LAD yan dallarını kısmen doldurması) (III) Grade 2 (Total RCA'ya CX'den uzanan kollaterallerin RCA'da kısmi dolum göstermesi) (IV) Grade 3 (Total LAD'nin RCA tarafından sağlanan kollateralle tamamen göstermesi)

Tablo 1.Cohen-Rentrop kollateral sınıflaması

Grade 0:Hiç kollateral akım olmaması

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

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

Grade 3:Epikardiyal segmentin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi

Kullanılan diğer bir yöntem ise yarı-niteliksel bir yöntem olan yıkanma kolaterometrisidir (washout collaterometry) (119) Bu yöntemde, balon şişirilmeden hemen önce, anjiyografik kontrast madde kollateral alan arterde balon distaline enjekte edilir. Sonrasında ise, enjekte edilen kontrast maddenin kaç kalp atımı süresince yıkandığı (ortamdan uzaklaştırıldığı) hesaplanır. Şişirilen balon distaline enjekte edilen bu kontrast madde ancak iyi gelişmiş KKD ağı olanlarda ortamdan hızlıca temizlenebilmektedir. Bu yıkanma zamanının ≤ 11 atım olması yeterli bir KKD ağı olduğunu gösterir(119).

Koroner içi Doppler basınç ölçümleri: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Rentrop sınıflaması ile iyi uyum gösteren, fakat daha niceliksel veriler içeren ve miyokart perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Koroner kolateral dolaşım hakkında daha niceliksel bilgiler elde etmek için koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri kullanılabilmekte ve KKD'nin hemodinamik değişkenlerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir(120). Basınç veya Doppler tabanlı koroner içi kolateral ölçümleri klinik olarak koroner kolateral akımların değerlendirilmesinde referans yöntemidir.

Bunlardan en önemlisi balon tıkanması veya tam tıkanma sırasında aortik akım ile distal koroner akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kolateral kan akımı indeksidir(121). Koroner içindeki basınç veya kan akım hızlarının ölçüm mantığı, tıkalı bir arterin distalinden elde edilen perfüzyon basınçlarının veya hız sinyallerinin kolateral damarlardan elde edilebileceği prensibine dayanmaktadır. Kollateral akım indeksi (KAİ) (121) eş zamanlı ölçülen ortalama aortik basınç (P_{ao}), ortalama distal koroner tıkayıcı basınç ($P_{tıkayıcı}$), santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesi ve $KAİ = (P_{tıkayıcı} - SVB) / (P_{ao} - SVB)$ formülü ile hesaplanır. Sonuç 0.24'den fazla olduğunda yeterli kolateral akım varlığından söz edilir.

Diğer yöntemler: Koroner kolateral dolaşım gelişimini değerlendirmek için birçok girişimsel olmayan tanı yöntemi de kullanılmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile bölgesel miyokart kan akımının, akım rezervinin ve kolateral kan akım potansiyelinin niceliksel olarak ölçülebildiği bildirilmiştir(122). Başka bir çalışmada, miyokart canlılığını göstermede, kolateral kan akımını ve koroner yeniden akımı birlikte değerlendirmede miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmıştır(123). Koroner kolateral dolaşımı belirlemede manyetik rezonans görüntüleme ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi de kullanılabilir. Ayrıca, akut dönem EKG'deki Q dalgasının yokluğu kolateral dolaşımı tahmin etmede girişimsel olmayan bir parametre olarak kullanılabilir. Akut anterior miyokart enfarktüsü sonrası Q dalgası gerilemesi olan hastalarda, yüksek oranda kendiliğinden rekanalizasyon veya iyi gelişmiş kollateral dolaşım bulunduğu gösterilmiştir(124).

2.4 YAĞ DOKUSU

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir. Adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin birbirine bağlanmalarıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış adiposit) gibi bazı yapısal hücreler de içerir. Memelilerdeki yağ dokusu fonksiyonel olarak farklı 2 tipi vardır. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskopik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür. Kahverengi yağ dokusu, erişkinde çok az miktarda bulunur ve uncoupling protein 1 (UCP-1) aracılığıyla termoregulasyonda görev alır(125). Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur (uniloküler tip). Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel ihtiva etmez. Beyaz yağ dokusu vücudun ana enerji deposudur ve tüm vücut metabolizmasını etkileyen ve insülin rezistansından da sorumlu olan hormon ve sitokinleri salgılamaktadır(126). Beyaz yağ dokusu, viseral yağ ve cilt altı yağı olmak üzere iki kısımda incelenir(127).

Viseral yağ, total vücut yağının %10-20, cilt altı yağ dokusu ise %80 kadarını oluşturur (127). Cilt altı ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları, bakımından farklılıklar vardır. Cilt altı yağ dokudaki adipositler daha büyüktür. Yapılan çalışmalarda viseral adiposit büyüklüğünde artış, değişmiş gen ekspresyon profili (128), insülin uyarısına azalmış GLUT-4 translokasyon yanıtı (129) ve proinflamatuvar adipokinlerin sekresyonunda artış (130) ile ilişkili bulunmuştur. Viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Viseral yağ dokusunun venoz drenajı portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere (KC) gider. KC’de glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir. KC’de yağ birikimi metabolik sendromun önemli bir özelliğidir (131). Viseral yağ dokusunun kanlanması daha fazladır, daha fazla androjen ve glukokortikoid reseptörü içerir, katekolaminlere bağlı lipolitik aktivite daha yüksektir. Ayrıca insülin duyarlılığı daha azdır ve insülin-reseptör ayrılması daha hızlı olduğu için de lipolitik aktivite daha yüksektir(132). Cilt altı yağ dokunun venoz drenajı

ise sistemik dolaşıma olmaktadır. Viseral yağ doku alanı ile serum TG, VLDL-kol, total kolesterol, LDL-kol, ürik asit düzeyi ve açlık kan şekeri arasında pozitif, HDL-kol arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır(133). İntraperitoneal viseral yağ, omental ve mezenterik yağ dokusu olarak ikiye ayrılmıştır ve mezenterik yağ dokusunun metabolik sendrom ve insülin rezistansı gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir(134).

2.4.1 Yağ Dağılımı

Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır(135). Cilt altı yağ dokusu, periferik (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Visseral yağ dokusu (tipik olarak total yağın %20'sini teşkil eder) intraperitoneal (omental, mezenterik, ve umblikal), ekstrapitoneal (peripankreatik ve perirenal), ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur (136). Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik), ve periorgan (perikardiyal, adale çevresi, perivasküler, orbital ve kemik çevresi) yağlarından oluşmaktadır. Cilt altı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir(17). Bu farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücresel reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler. Bu nedenle, visseral yağda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Visseral yağ hipertrofisi tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlekin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitör 1 artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir. Visseral yağ doku birikimi ve hipertrofisi genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur(18). Diğer yağ depoları da fonksiyon olarak farklılıklar arz ederler. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferik yağ dokusuyla visseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Aşırı organ içi (intrahepatik ve intramusküler) yağ, organ metabolizma bozukluğuna yol açar. Organ çevresi yağı da abdominal cilt altı yağ gibi davranır, ancak

epikardiyal yağ dokusunun fonksiyon olarak visseral yağ dokusuna eşdeğer özellikler gösterdiği düşünülmektedir(137).

2.4.2 Yağ Dokusu Biyolojisi

Obezite aşırı kalori alımı ve daha az kalori harcanması sonrası yağ dokusu artışıyla karakterize bir durumdur. Son yıllardaki yağ dokusunun sadece enerji depolayan organ olmayıp kompleks bir yapı içeren inflamatuvar yolların düzenlenmesinde rol alan bir organ olduğu görülmüştür(138). Yoğun kalorili beslenme sonrasında, fazla enerji organizmanın temel enerji saklama organı olan yağ dokusunda depolanır. Depolanan bu yağ açlık durumunda lipoliz işlemiyle serbestleştirilerek, yağ asidi oksidasyonu ile adale başta olmak üzere dokuların enerji gereksinimleri karşılar(16). Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır(16). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal bir fonksiyon göstermeleri gereklidir. Metabolik sağlık için, sağlıklı yağ dokusu esastır. Enerji fazlalığında kalorik dengenin sağlanabilmesi amacıyla yağ hücreleri önce fazla enerjiyi TG'ye çevirip (lipogenezis) depolayarak hipertrofiye olurlar. Başlangıçtaki bu hipertrofiyi takiben sağlıklı adipozitlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile yeni oluşan yağ hücreleri aracılığıyla daha çok yağ depolama imkânı oluşturulur. Adipogenezis olarak adlandırılan bu ikinci süreç hormonlar (insülin, glukokortikoidler, östrojen, tiroid hormonları), lipoproteinler (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)), proteinler (nöropeptid Y) ve lipidler (dolaşımdaki yağ asitleri, diyetle alınan satüre yağlar, prostaglandinler ve endokanabinoidler) gibi çok sayıda faktörlerin etkisine açıktır. Adipozit kökenli olmayan bu faktörlere katekolaminler, androjenler, interferon, flavonoidler, glukagon-benzeri faktör-1 gibi diğerlerini de ilave edebilir(135).

Adipogenezis sıklıkla spesifik adipozit faktörlerin kontrolü altındadır. Bu faktörler transkripsiyon, anjiogenez ve ekstrasellüler matriks formasyonunu etkileyerek yağ dokusunun genişlemesini temin ederler. Adipogenezis bir şekilde bozulmuşsa, yağ depolanma işlevi adipozit hipertrofisini daha da artırarak devam eder. Bu süreç belirli bir eşik değerden sonra yağ dokusunu disfonksiyone hale getirir. Yani kalori

fazlalığının şiddet ve süresine adipogenezis cevabının olamaması sistemik metabolik bozukluklara neden olur. Adipogenez ve yağ hücresi hipertrofinin klinik etkileri adipoz dokunun yerleşimiyle ilişkili olacak şekilde ve adipozitin doğasında olan fonksiyon görebilme kapasitesiyle doğrudan ilişkilidir. Periferik yağ dokusu olarak cilt altında yerleşik yağ hücreleri proliferasyon ve diferansiyasyon kabiliyetlerini güçlendirerek, artmış kalori yükü karşısında uygun metabolik fonksiyonların devamına katkıda bulunurlar. Fakat adipogenezis genetik olarak sınırlanmış ya da başka faktörlerle bozulmuşsa, adipozit hipertrofisi ilerleyerek adipoz dokusu disfonksiyonuna neden olur. Buna karşılık metabolik olarak daha aktif olan visseral yağ dokusunda, proliferasyon ve diferansiyasyon sonrasında da olsa, genişleme metabolik kusurlara neden olur. Arkasından gelişen hipertrofi başlayan bozukluğu daha da derinleştirir (135,137).

2.4.3 Adipozitte Lipit Metabolizması

Yağ dokusunun yaklaşık %80'ini lipit oluşturur, bununda %90'ından fazlasını TG meydana gelir. Depolanan TG'nin yağ dokusuna özgün lipazlarla hidrolizi (lipoliz) serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserol oluşumuna neden olur. SYA adipoz dokunun ana sekretuar ürünüdür(18). Disfonksiyonel adipozitlerden SYA'ların aşırı salınımı ya da periferik dokularca yetersiz kullanılması dolaşımdaki SYA düzeyinin artmasına neden olur. Bu durum, yağ depolama yetenekleri çok kısıtlı olan bazı organlarda ektopik birikime ve lipotoksositeye neden olur(139). Adale ve karaciğerde bu türden yağ birikimi insülin direncine, pankreastaki lipotoksik yağ depolanması insülinopeniye ve neticede tip 2 DM gelişimine yol açacaktır. Dolaşımda artmış SYA endotele bağımlı vazodilatasyon ve mikrovasküler fonksiyon kusurları sonrasında HT için de bağımsız bir risk oluşturur(140). Ayrıca artmış açlık ya da postprandiyal SYA; hipertrigliseridemi, düşük HDL, ufak ve yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi lipoprotein partikül büyüklüğünde değişikliklerle seyreden MS için tipik sayılan dislipidemiye neden olur(139). SYA metabolizması yağ hücresi içerisindeki TG'yi hidrolize eden hormon sensitif lipaz (HSL) ile yağ hücresi dışındaki TG'yi hidrolize edip parçalayan adipozitlerce sekrete edilen lipoprotein lipaz (LPL) arasındaki dengeye bağımlıdır. HSL aktivitesi adrenerjik stimülasyonla artıp, insülin ile azalırken; LPL aktivitesi tam tersi bir değişkenlik gösterir(141). Açlıkta, insülin düzeyi azalır,

dolayısıyla HSL aktivitesi artarken LPL aktivitesi azalır. Sonuçta dolaşımdaki SYA artarak açlık döneminin temel yakıtı olarak başta adaleler olmak üzere çeşitli organların enerji açığını giderir. Gliserol ve SYA'ları karaciğer tarafından alınarak hepatik glikoneogenez ve duruma göre ketogenez de kullanılır. Beslenme sonrasında artan insülin düzeyi HSL aktivitesini azaltırken, LPL aktivitesini artırır. Böylece SYA'nın %90'ından fazlası adipositlerce tekrar alınıp TG'ye nötralize edilerek postprandiyal SYA düzeyinin düşük seviyede kalmasını temin ederler. Fakat insülin direnci durumunda HSL ve LPL cevaplarındaki dengesizlik sonucu postprandiyal SYA ve TG düzeyleri yüksek seyreder(139). Özetle, kronik enerji fazlalığına karşı yeni yağ hücresi proliferasyonu yetersizliği sonucu gelişen yağ hücresindeki aşırı hipertrofiye bağlı obezite (hipertrofik obezite), vücutta total yağ kitlesindeki artışa nazaran daha sıkı metabolik bozukluklar gösterir. Topografik olarak abdominal, özellikle visseral yağ dokusu bu türden obeziteye belirgin yatkınlık gösterir. Sonuçta abdominal obezite, hipertrofik disfonksiyonel adipositlerden kontrolsüz salınan sitokinler aracılığıyla sistemik düşük seviyeli bir inflamasyon başlatır. Bunların parakrin ve sistemik etkileriyle yağ dokusundaki immün hücrelerin miktarında belirgin artış olur(18). İnflamatuvar hücrelerin sayı ve çeşidindeki artış ve fonksiyon kusuru gösteren adipositlerle karakterize olan santral yağ dokusu daha çok aktive olmuş bir immün organ şeklinde işleyen disfonksiyonel durum oluşturur. Dolayısıyla salgılanan adipokinlerin çoğu, dengenin inflamatuvar yöne kaymasıyla sonuçlanır. Bu durum MS'nin belirleyicisi olacak patolojik süreçleri başlatırlar(142).

Yağ asitlerinin depolanma yeri olarak adipoz doku algısı son yıllarda değişmiştir, yerini adipoz dokunun glukoz ve lipid metabolizmasında santral rol oynadığı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), adiponektin, leptin gibi çok sayıda hormonların üretildiği anlaşılmıştır (143).

Giderek artan kanıtlar göstermektedir ki adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak sistemik inflamasyonun artışına neden olur. Bu fenomenin ilk kanıtları 1985 yılında raporlanmıştır. Vücut kitlesi ve periferik lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardır. Bu zamandan beri çok sayıda çalışmada vücut kitlesindeki artışla sirkülasyondaki inflamatuvar proteinlerde (CRP, IL-6, PAI-1, P-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 , fibrinojen, anjiyotensinojen, SAA3) artışı gösterilmiştir

(144).Diyet, egzersiz gibi herhangi bir nedenle adipoz doku kaybı inflamatuvar belirteçlerin azalması ile ilişkilidir. Obez hastalarda kilo kaybıyla sirkülasyondaki CRP, IL-6, IL-18, TNF- α azalır ve insülin rezistansının düzelmesi ile ilişkilidir(145).

2.4.4 Adipokinler

Obezite de adipoz dokudan sekrete edilen aşırı SYA yükünün metabolik bozukluklara neden olduğu açıktır. Ancak lipodistrofi olarak adlandırılan yağ dokusu dağılım bozukluğu ya da yağ dokusu eksikliği durumunda da MS bulgularının daha da ağır seyretmesi adipoz dokunun kompleks yapısını ortaya koymaktadır(146). Adipoz dokudan salınan değişik sinyalleici özellikleri olan ve adipokin denilen moleküllerin önemi ortaya çıkmaktadır. Adipozitler artık ana sekretuar hücreler olup en önemli salgıları yağ asitleridir. Yağ asitlerine ilaveten salınan diğer lipid türevleri arasında, yağ dokusunca sentezlenen prostanoidler ve daha çok depo edilip duruma göre salgılanan kolesterol ve retinol akla gelmektedir(147). Yağ dokusunu oluşturan adipozitler ve diğer hücrelerden salınan biyoaktif mediyatörler adipokin olarak adlandırılırlar ve otokrin, parakrin veya endokrin fonksiyon görürler. 50'den fazla adipokin tariflenmiştir. Adipokinlerin protein yapıları ve fizyolojik fonksiyonları geniş farklılıklar göstermiş olup adipokinlerin çoğu yağ dokusunun immün komponentinden meydana gelir(148). Bu noktada özellikle hayvanlarda yapılan çalışmalar visseral obeziteyi kapsar şekilde adipokinlerle insülin direnci arasında tatminkar ilişki verileri elde edemediler. SYA'ların önemi aynı çalışmada çok açık olarak doğrulanmıştır(149). İnflamasyondaki mekanistik önemleri açısından bunları pro ve anti-inflamatuvar adipokinler olarak iki guruba ayrılır(136).

2.4.5 Visseral Yağ ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur (150). İnsülin direnci tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel HT'li hastaların da %25'inde insülin direnci

saptanmıştır(151,152). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir.

İnsülin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt insülin direncine yol açabilir(153,154).

İnsülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur(155).

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile etkileşime girmesi ile başlar. Bunu hedef hücredeki transport, metabolik ve sentez yollarını içine alan anabolik hücre içi olaylar takip eder. İnsülinin pleotropik etkileri heksokinazın stimülasyonu, hücre içine aminoasit ve iyon girmesi, glukoz taşıyıcıları, insülin benzeri büyüme faktörü 1-2 reseptörleri ve transferin reseptörleri gibi membranla ilişkili proteinlerin hücresel dağılımı, fosforilasyon enzimleri sitrat liyaz, asetilkoenzim A karboksilaz ile defosforilasyon enzimleri glikojen sentetaz, pirüvat dehidrojenaz, hormon duyarlı lipazın, hücre içi enzim aktivitelerinin modülasyonu, pirüvat kinaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz için gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve hücre büyümesinin sağlanmasını içerir.

Yağ hücresindeki insülin direnci bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan TNF- α , IL-6 ve adiponektinin insülin direnci gelişmesinde rol oynar. Yağ hücresindeki insülin direnci varlığı adipositten salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusun da insülin direnci gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür(156).

Birçok epidemiyolojik çalışmada açlık hiperinsülinemisi kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunduğundan başlangıçta insülinin aterojenik olduğu düşünülmüştür. Hiperinsülinemi, aslında insülin direncini yansıttığı için günümüzde hiperinsülinemiden çok insülin direncinin aterojenik olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci HT, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albuminüri

gelişimine dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır(157,158). Aterogenezin başlangıcındaki ilk basamaklar dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve endotel disfonksiyonudur. Hayvan ve insan deneylerinde insülin direnci derecesi arttıkça mononükleer hücrelerin endotele yapışma oranının da arttığı görülmüştür. Dolaşımdaki mononükleer hücreler ile endotel arasındaki ilişki hücrel adezyon moleküllerince ayarlanmaktadır. İnsülin direnci hücrel adezyon molekülleri olan E selektin, hücre içi adezyon molekülü ve vasküler adhezyon molekülü salınımını arttırmaktadır. Bu durum aterogenezin başlamasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endojen nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü olan ve kardiyovasküler hastalıklar için risk göstergesi olan asimetrik dimetilarginin (ADMA)'de insülin direnci ile paralel olarak artmaktadır. Hipertansif hastalardaki mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni KAH olsada her hipertansif hasta eşit riske sahip değildir. Aynı derecede kan basıncı yüksekliği olsa bile insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasında kardiyovasküler hastalık riski farklı olmaktadır. Yüksek açlık insülin düzeyi iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (159,160). Glukoz intoleransı gelişmeden önce açlık insülin düzeyi yüksek kişilerde KAH riskinin arttığı gösterilmiştir(161).

2.4.6 Visseral Yağ ve Obezite

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranını anormal artışı obezite olarak değerlendirilmektedir. Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) [ağırlık (kilo)/boy'un (m) karesi] ölçütüyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (162). Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde VKİ'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür(163). Bel çevresinin erkekte >102 cm, kadında >88 cm olması tip 2 DM, HT, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için

yüksek risk göstergesidir. IDF-2005 (Uluslararası diyabet federasyonu) tanı kriterlerine göre ise Avrupa'daki erkeklerde bel çevresinin >94cm, kadınlarda >80cm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika'da yapılan NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) II ve NHANES III çalışmaları karşılaştırıldığında obezite prevalansında %8'lik bir artış görülmüştür. NHANES'e göre obezite prevalansı erkeklerde %19,5, kadınlarda %25 bulunmuştur. 2001 yılında yapılan bir çalışmada Amerika'da obezite prevalansı %20,9 olup, bir önceki yıla göre %5,6 artış gösterdiği saptanmıştır (164). Ülkemizde 24,788 kişinin tarandığı TURDEP (Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalansı) çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genel popülasyonda ise %22 düzeyinde bulunmuştur. Santral obezite prevalansı %34'e kadar çıkmaktadır (165). TEKHARF (Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri) çalışmasında 1990'lı yıllardan itibaren obezitenin arttığı 2000 yılında obezite prevalansının kadında %43, erkekte %21,1 olduğu gösterilmiştir (166).

Obezite ve MS prevalans birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda MS sıklığı %5 iken obez grupta %60 saptanmıştır (90). NCEP ATP III (Ulusal kolesterol eğitim programı-Erişkin tedavi paneli III) kriterleri alınarak yapılan bu çalışmada ortalama prevalansı ABD erişkinlerde %22 bulunmuştur.

Visseral obezite tip 2 DM, HT, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi iyi bilinen ilişkiler yanında kas-iskelet sistemi hastalıkları, venöz tromboembolik olaylar, uyku-apne sendromu ve çeşitli kanser (meme, uterus, kolon, özafagus, böbrek) tiplerinde artan sıklık vardır(167).

Son yıllarda fizik aktivitenin azalmasıyla birlikte beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla tüketilmesi sonucu obezite sıklığı artmaktadır. Ağırlık ve enerji dengesi hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamus genetik etkiyle belirlenen vücut ağırlığını belli sınırlar içinde korumaya çalışır. Bu sınırlar çevresel faktörlerle değişebilmektedir. Hipotalamusta iştahı kontrol eden ana peptid nöropeptid Y (NPY) olup arkuat nükleustan salgılanır. NPY gıda alımını artırır. Birçok madde NPY üzerinden beslenmeyi uyarır ya da baskılar.

2.4.7 Visseral Yağ ve Metabolik Sendrom

Cilt altı yağ dokusu enerji fazlalığının uzun süreli depolanması ve insülin duyarlılığının idamesi açısından gereklidir(136). İnfantil, adolesan ve gebelik dönemlerinde cilt altı yağ gelişimi aktif bir süreçtir. Bu dönemlerde aşırı yemek masif obeziteye neden olur. Adolesan dönemden sonra erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda aşırı beslenmeyle gelen aşırı enerji cilt altı yağ depolarında efektif depolanamaz. Bu yaşlarda visseral yağ deposu aşırı enerjinin depolanmasından sorumlu olmaktadır. Ancak intraabdominal sahanın darlığından dolayı visseral yağ depolama kapasitesi sınırlıdır(168). Vücudun santral bölümünde depolanan yağın diyabet, kardiyovasküler hastalık, HT ve bazı kanserler için ciddi risk oluşturduğu konusunda bir konsensüs sağlanmış durumdadır. Visseral adipoz dokunun anatomik pozisyonu, yani portal dolaşım aracılığıyla karaciğerle olan doğrudan ilişkisi MS patogenezinde önemli rol oynamaktadır(169). Diyetle alınan kaloringin artması belirli oranlarda hem periferik hem de visseral yağ dokusunda, yağ depolanmasını artırır, ancak karaciğer özellikle visseral yağ dokusundaki yağa hassastır. İntraabdominal visseral yağ miktarı periferik cilt altı yağ dokusundan daha azdır ve neticede visseral yağ dokusundan salınan SYA sistemik dolaşıma katılan SYA'nın ufak bir yüzdesini teşkil eder. Ancak visseral adipoz dokunun yüksek lipoliz hızı dolayısıyla portal ven aracılığıyla karaciğere gelen SYA'lar karaciğerde yağ birikimine ve insülin direncinin gelişimine neden olmaktadır. "Portal teori" olarak adlandırılan bu durum ile uyumlu olarak visseral adipoz doku insülinin antilipolitik etkisine cilt altı yağ dokusundan daha az duyarlı olduğundan daha fazla lipoliz olmaktadır(170). Karaciğerin kronik olarak artmış SYA yükü ile karşılaşması hepatik glikoneogenezin artmasına, SYA'ların oksidasyonu ile ilgili enzimlerde azalma ve hepatik lipogenezde artışa neden olur(169). Bu aşamada visseral yağ dokusu hipertrofisiyle salınan adipokinlerdeki değişikliklerin önemi ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalar artmış visseral yağ dokusunun TNF-a ve rezistin artışına ve adiponektin seviyesinde de bir azalmaya neden olduğunu belirtmektedirler(142,171,172). Bununla beraber, araştırmalar visseral obeziteye ilişkin karaciğerde oluşan bu değişiklikleri uyaran temel tetikleyici faktörün yine artmış SYA yükü olduğunu ortaya koymaktadır. TNF-a, leptin, rezistin ve adiponektin değişiklikleri burada çok etkili gibi durmamaktadır(173). 25 yıldan daha önce, Ruderman ve arkadaşları boy ve kiloları esas

alındığında obez olmayan, ancak açıkça obez olan kişilerde olduğu gibi hiperinsülinemi, insüline dirençli tip 2 DM'ye yatkınlık, hipertiglisideremi ve prematür KAH (MS özellikleri) bulguları gösteren kişilere dikkat çektiler. "Metabolik olarak obez" olarak adlandırılan bu grubun, aslında visseral yağ doku fonksiyon kusuru gösteren hastalar olabileceği üzerinde durdular(174). Visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin insülin direnci ve sistemik inflamasyondaki önemi zamanla daha iyi anlaşılmaktadır. Obez hastalarda portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu periferik arter kanından daha yüksektir. Bu durum visseral yağ dokusunun IL-6 için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Portal ven IL-6 düzeyi arteriyel CRP konsantrasyonlarıyla doğrudan bir korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar visseral yağ kitlesiyle sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin direkt kanıtlarını teşkil etmektedir(175). Monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 giderek artan adipokinler grubuna yakınlarda katılan bir diğer kemokindir. MCP-1'in makrofaj ve endotel hücrelerince nükleer transkripsiyon faktörü-kB aktivasyonu aracılığıyla oluşturulduğu anlaşılmıştır(176). İnsanlarda dolaşımdaki artmış MCP-1 kardiyovasküler hastalık riskini de beraberinde taşımaktadır(177). Tip 2 DM'de de MCP-1 düzeyi artmıştır. MCP-1'in yağ dokusundaki ekspresyonu ve plazma MCP-1 düzeyi obezite derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ortaya konulmuştur(178). Visseral yağ dokusundaki artmış MCP-1 makrofajların yağ dokusunda toplanıp inflamasyonun alevlenmesine ve diğer organlarda insülin sinyallemesini doğrudan etkileyerek insülin direncine yol açmaktadır(179). Bir başka açıdan visseral obezite, diyetdeki enerji fazlalığının cilt altı yağ dokusu tarafından temizlenemediğinin öngörücüsü olduğunu gösterir(180). Ayrıca enerji fazlalığında primer nöroendokrin anormalliklere periferik yerine visseral adipozitlerin aşırı cevabının bir belirleyicisi olarak da visseral obezitenin oluştuğu ileri sürülmüştür(181). Visseral yağ deposunun yoğun glukokortikoid reseptör dansitesi, aktive olmuş hipotalamo-pitüiter-adrenal aksa oldukça etkin bir cevap vererek visseral yağ toplanmasına neden olabilmektedir(182). Bu nedenlerle, visseral obezite anormal nöroendokrin profilingöstergesi olarak insülin direncinin oluşumuna neden olur. Visseral depo bir şekilde genişlediğinde, hipertrofiye uğramış visseral adipozitler hastanın durumunu daha da alevlendirecek ve kısır bir döngüye girer. Bu şekilde hastanın diyabet ve koroner kalp hastalığı gelişme riskini daha da artırır(136).

Dünyada Metabolik sendrom (MS) prevalansı sabit bir artış göstermekte ve son zamanların başlıca küresel halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir(183).MS çoklu kardiyovasküler risk faktörü olup sendromun hem kendisi hem de tek başlarına öğelerinin her birisi kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riski öngörür.(184)1947 yılında Vague erkek tipi obezitenin tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğüne dikkat çekti(185).1988’de Reaven tarafından sendrom X adıyla tanıtilen, insülin rezistans sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan glukoz değerleri ve /veya insülin direnci ile kendini gösteren protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olarak tanımlanmıştır(186). Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) çalışmasında 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, HT veya Tip 2 DM varlığında 2.5 kat artmış bulunurken, bu iki risk faktörünün birlikte bulunmasında bu risk 8 kat artmaktadır ve bu iki faktöre bozulmuş bir lipid profili de ekleniyorsa risk 19 katına çıkmaktadır(187,188). Abdominal obezite, hücrelerin insülin bağımlı glukoz alımını azaltmakta, yağ dokusundan anormal olarak esterleşmemiş yağ asidi salınımı olmakta, kas hücresi ve karaciğerde yağlanma meydana gelmekte, insülin direnci ve dislipideminin ortaya çıkması kolaylaşmaktadır(163). MS trombus ve inflamasyon gelişimini de artırmaktadır. Bunun nedeni, sendromun başlangıcında gelişen aterojenik dislipidemidir. Sistemik inflamasyonu gösteren C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin MS’nin altta yatan mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir(189).

Metabolik sendromun epidemiyolojik araştırmalarda Dünya Sağlık Örgütü, EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) ve NCEP- ATP III tanımları kullanılmıştır(190,191). Bu şekilde yer alan araştırmaların büyük çoğunluğunda NCEP ATP III kriterleri kullanılmış olmasına rağmen prevalans değerlerinin yine de geniş varyasyonlar gösterdiği dikkat çekmektedir. Yapılan üç araştırmada prevalans değerleri bölgelere ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Araştırmalar arasındaki bunca değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç MS prevalansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır(192). MS’nin karakteristikleri çocukluk çağlarında görülebilmekle birlikte prevalans orta yaşlarda en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlerine ulaşmaktadır.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda MS in ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. TEKHARF verilerine göre ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerimizde MS sıklığı % 32,8 (erkeklerde % 27, kadınlarda %38,6) bulunurken, METSAR (Türkiye MS Araştırması) 20 yaş ve üzeri yetişkinlerimizde MS sıklığı %33,9 olarak saptanmış olup kadınlarda MS prevalansı daha yüksek saptanmıştır(193). Her iki araştırmada da MS sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür.

Dünya sağlık örgütü, MS tanısının konması için insülin direncini şart koşmuştur. EGIR, MS için temel patofizyolojinin insülin direnci olduğunu kabul etmiştir(194). İnsülin direncine yol açan temel neden, abdominal obezite (visseral yağlanma)’dır. İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülinin diğer etkileri ise kaslarda potasyum transportunun, adipositlerde hücrel farklılaşmanın, overlerden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumudur(195). İnsülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulması ile insülin direnci oluşur(196).

Yağ hücresindeki insülin direnci bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan TNF- α , IL-6 ve adiponektin insülin direnci gelişmesinde rol oynar(156). Yağ hücresindeki insülin direnci varlığı adipositte salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusunda da insülin direnci gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür(156). İnsülin direnci hiperglisemi başlamadan yıllarca önce mevcuttur. İnsülin direnci geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu insülin direncinin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz. Sonuçta kan şekeri yükselir ve diyabet ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede insülin direncinin etkileri ortaya çıkmakta olup vasküler ve metabolik değişikliklerle birlikte KAH riskini artırır(197,198). Sık rastlanan ve kolay tanınan birkaç klinik özellik insülin direnci gelişimi ile ilgilidir. Santral obezite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve genetik faktörler insülin direncinin başlamasına katkıda bulunmaktadır. Bozulmuş insülin toleransı tip

2 DM olan kişilerin birinci derece yakınlarında, gestasyonel DM hikâyesi olan kişiler ve polikistik over sendromlu bayanlarda insülin direncine sık rastlanır(199,200).

2.4.8 Visseral Yağ ve Aterovasküler Risk Faktörleri

Abdominal yağ birikimi nedeniyle lipid metabolizmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozukluklar, serum TG seviyelerinde yükselme, küçük yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein (sdLDL) partiküllerinde artma ve HDL-K düzeylerinde azalma ile karakterizedir.

Abdominal obezite ve insülin rezistansında görülen hipertrigliseridemi, TG'den zengin VLDL partiküllerinin fazla miktarda sekresyonuna bağlı olarak meydana gelmiştir (188). Hepatik serbest yağ alımındaki artış apolipoprotein B (apo- B)-100 sekresyonunu arttırmaktadır. Apo B VLDL, orta (intermedite) yoğunluklu lipoprotein ve LDL gibi aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteinidir. Bu lipoproteinlerin hepsi bir apo B molekülü içermektedir ve plazma apo B düzeyleri kandaki toplam aterojenik partiküllerin miktarını yansıtmaktadır(201). Periferik dolaşımda bulunan lipoprotein lipaz enzimi VLDL partiküllerindeki TG'leri hidrolize ederek SYA'ları ortaya çıkarmıştır. Normal durumlarda bu SYA kas ve adipoz doku tarafından alınmakta ve enerji veya depo amaçlı kullanılmaktadır. Geriye kalan artık partiküller karaciğer tarafından alınmakta ve LDL'ye dönüştürülmektedir. Küçük, yoğun LDL partiküllerindeki artış abdominal obeziteye bağlı dislipideminin değişmez özelliğidir. TG yüksekliğinin olduğu durumlarda, LDL partiküllerinde TG'ler artarken çekirdek kolesterol esterler azalmaktadır. Hepatik lipaz enzimi TG'den zengin LDL partiküllerini hidrolize ederek daha küçük, yoğun LDL partiküllerini oluşturmaktadır. Bu küçük, yoğun ve kolesterolden fakir LDL partikülleri miyokard enfarktüs riskini ve KAH'ın ciddiyetini arttırmaktadır(202). Zambon ve ark agresif lipid düşürücü tedavi ile koroner arter darlık regresyonunun en önemli belirtecini LDL kolesterol seviyesindeki değişiklikten çok partikül büyüklüğü ile orantılı olduğunu saptamışlardır(203,204). Küçük, yoğun LDL partikülleri ve KAH riskindeki artış arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam olarak açık olmasa da, çeşitli hipotezler olup küçük, yoğun LDL partiküllerinin saptanmasının TG ve apo B yüksekliği ve HDL azalmasıyla karakterize aterojenik lipoprotein fenotipinin bir belirteci olduğu öne sürülmektedir. Küçük, yoğun

LDL partiküllerinin arter duvarına girmeleri ve buradaki proteoglikanlara bağlanmaları daha kolay olmakta ve oksidatif strese daha duyarlı hale gelmektedir. Böylelikle, aterogeneizde daha hızlı bir progresyon izlenmektedir. Plazma TG düzeylerinde artma daima HDL kolesterol seviyelerinde azalma ile karakterizedir. HDL ve VLDL metabolizmaları yakından ilişkilidir. Kolesterol ester transfer protein VLDL'deki TG'leri LDL ve HDL'deki kolesterol esterle yer değiştirerek, TG'den zengin LDL ve HDL partikülleri oluşturmaktadır. Takiben, hepatik lipaz enziminin etkisi ile HDL2 (büyük antiaterojen HDL) kolesterol azalmaktadır.

Bilgisayarlı tomografiyle yapılan değerlendirmeye göre hipertansiflerle normotansiflerin cilt altı yağ dokusu alanı her ikisinde benzer bulunmuşken, hipertansiflerde visseral yağ dokusu alanı normotansiflere göre daha yüksektir (205). Visseral yağ dokusunun insülin direncine olan katkısına göre yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde cilt altı yağ dokusunda değil visseral yağ dokusunda anjiotensinojen gen reseptörlerinde artış izlenmiştir (206). Esansiyel HT'nin altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle HT oluşturduğu düşünülmektedir.

Adipozitlerin yaptığı anjiotensinojenden oluşturulan Angiotensin II, sekresyonu yine adipozitler tarafından uyarılan aldosteron ve hiperinsülinemi ve hiperleptineminin aracı olduğu artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi proksimal ve distal tübülde direkt olarak sodyum reabsorbsiyonunu stimule edebilir(207-209). Ayrıca, iri abdominal yağ kitlesi de böbreğin üzerine bası yaparak tübüler sodyum reabsorbsiyonunu etkiliyor olabilir. Basının neden olduğu artan interstisyel hidrostatik basınç medüller kan akımını(vaza rekta) azaltabilir ve sonucunda Henle kulpunun çıkan kolunda sodyum reabsorbsiyonunu arttırabilir(210).

Endotel disfonksiyonu insülin direnci spektrumunda erken evrede henüz belirgin glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkmadan önce oluşabilmektedir. İnsülin hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanıp endotelyal NO yapımında regüle eder. İnsülin

direncinde insülinle stimüle olan NO yapımını ve vazodilatasyonu bozar. İnsülin direncinde artmış sempatik aktivite, trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış sonucu damar düz kas hücrelerin deproliferasyon, böbrekte sodyum tutulumu, adipositlerden salgılanan bazı adipokinler nedeniyle kan basıncı yükselmektedir. İnsülin trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etkisini arttırarak düz kas hücre proliferasyonunu uyarır ve arteriyel elastisiteyi azaltır(211-213). Klinik çalışmalar diyabetik hastalarda yüksek kan basıncı ile KAH riskinin arttığını göstermektedir(214,215). Ramipril ve losartan ile yapılan antihipertansif tedavilerin diyabet gelişimi ve kan glukoz düzeyleri ne olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir(216-217).

3. MATERİYAL VE METHOD

3.1 ÇALIŞMA POPULASYONU

Dicle Üniversitesi Kalp Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2016 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayetiyle başvuru yapan ve yapılan rutin tetkikler sonrası Stabil Anjina Pektoris tanısıyla koroner anjiyografi endikasyonu alarak kliniğimize yatırılmış olan hastalar arasından seçildi. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi. Hastalar çalışmaya dahil olduklarını sözlü ve yazılı olarak kabul ettiler.

Belirtilen tarihler arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Anjiyografi laboratuvarında yapılan koroner anjiyografi görüntüleri taranarak koroner arterlerinden en az birinde %90 ve üzerinde kritik darlığı saptanan hastaların işlem sonrası hastane kayıtları incelendi. Olguların koroner lezyonları, hastalardan alınan ve hastane sisteminde yer alan bilgilerinden; diyabetes mellitus, hipertansiyon, önceki koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği varlığı, aile öyküsü varlığı, sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, kullandıkları ilaçlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik renal yetersizlik (KRY) varlığı ile başvuru sırasındaki kalp ritmi, lipit profili, üre ve kreatinin değerleri, açlık kan şekeri ve hemoglobin değerleri, kullandıkları ilaç verileri taranarak not edildi. Ekokardiyografi laboratuvarından ayrıntılı Ekokardiyografi raporlarına ve görüntü kayıtlarına, koroner anjiyografi laboratuvarından koroner arter lezyonlarının ayrıntılı dökümlerine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastalar, **Tablo 2**'de görülen dahil edilme kriterlerine göre belirlendi.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Kardiyoloji polikliniğine başvurarak elektif olarak koroner anjiyografi endikasyonu alan hastalar,

En az 72 saat öncesinde geçirilmiş koroner sendrom öyküsü olup, koroner anjiyografi için fakültemize ileri tetkik amacıyla sevk edilmiş olan hastalar,

Optimal medikal tedaviye rağmen göğüs ağrısı tarifleyen hastalar,

MPS'de iskemi saptanan hastalar,

Efor testi pozitif olan hastalar,

Non invazif yöntemlerle şüpheli iskemi saptanan hastalar

Kriterlere uyan yaklaşık 200 hasta arasından sonuçları etkileyebilecek kliniği yada özellikleri olanlar çalışmadan çıkartıldı.(**Tablo 3**) Kalan 148 hasta ile çalışmamıza devam edildi.

Tablo 3. Çalışmadan dışlama kriterleri

İlk 72 saat içerisinde girişim gerektiren akut koroner sendrom hastaları,
Bilinen kanser, hematolojik hatalıklar, hipotiroidisi olan hastalar,
Ciddi kalp kapak hastalıkları, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar,
Şidetli karaciğer hastalığı,otoimmün hastalık,inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları, kronik böbrek hastalığı olanlar ,
Kortikosteroid veya sitotoksik ilaç kullananlar,
Öyküsünde kanama diyatezi hastalığı olan hastalar
Gebelik ve yatağa bağımlı hastalar
Kilosu 150 kg üzeri ve 40 kg altı, boyu 180 cm üzeri veya 140 cm altı, 18 yaş altı veya 80 yaş üzeri olan hastalar

3.2 ÇALIŞMA DİZAYNI VE OLGULARIN SEÇİMİ

3.2.1 Kan Örnekleri, EKG ve Ekokardiyografi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kardiyoloji kliniğimize yatırıldıktan sonra yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kanlar alındı. Hemogram; Wbc (beyaz küre), nötrofil, lenfosit, Mpv (ortalama trombosit hacmi), trombosit, biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (glukoz), üre, kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), lipit profili çalışıldı.

Lipid düzeyleri ile ilgili ölçümler oda sıcaklığında 3000 devirde santrifüjle ayrılan serumda yapılmıştır. Total kolesterol (TK), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid (TG) Konelab kitlerle Konnelab 60i ve Thermo Clinical Labsystems (Thermo Clinical Labsystems Oy Ratostic 2, Vantae, Finland) cihazlarında değerlendirilmiştir. Hastalarda LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, nötrofil, lenfosit düzeyleri K3 ETDA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex SE 9000 analizör (Roche Diagnostics, Germany) cihazında belirlenmiştir. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü. 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn

hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı. Kardiyoloji kliniğine kabulde ekokardiyografi laboratuvarında hastaların transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü (Vivid S6, GE Medical Systems, USA).

3.2.2 Koroner Anjiyografi

Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6F veya 7F kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografi cihazı olarak Philips Integris markalı cihaz kullanıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) kullanıldı. Her bir poz için ortalama 6–8 ml opak maddenin manuel olarak enjekte edilmesiyle koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografiler disklere kaydedildi ve işlem sonrasında bilgisayarda incelendi.

Koroner anjiyografi görüntüleri, hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri konusunda bilgi sahibi olmayan iki tecrübeli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi. Kollateral gelişimi Rentrop sınıflamasına göre değerlendirildi. (**Tablo 1, Şekil 4**) Rentrop sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede; Rentrop 0: Kollateral dolum yok, Rentrop 1: Çok zayıf olarak kollateral akım görülür ancak epikardial arterler dolmaz, Rentrop 2: Parsiyel dolum, epikardial arterler kontrast madde alır fakat tam dolmaz, Rentrop 3: Tam perfüzyon, kontrast madde epikardial damarları tam doldurur olarak belirlendi. Rentrop 0 ve 1 kötü gelişmiş kollateral dolaşım, Rentrop 2 ve 3 ise iyi gelişmiş kollateral dolaşım olarak değerlendirildi(116).

3.2.3 Visseral Yağ Oranı, Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ölçümü

Araştırma kapsamındaki hastaların taburculuk öncesi kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, santimetre cinsinden boyları ölçülerek kaydedildi. VKİ (vücut kitle indeksi), kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Vücut yağ doku yüzdesi (%), visseral yağ yüzdesi (%) Biyoelektriksel İmpedans Analiz tekniği ile çalışan **Omron HBF-500 Dijital Vücut Analiz Tartı Cihazı** ile ölçüldü(206). Visseral yağ oranının %10 ve üstü değerleri artmış oran olarak kabul edildi. Alet 40 kg ile 150 kg arası kilo, 140 cm ile 180 cm arası boy, 18- 80 arası yaş değerleri ile sınırlı ölçüm kapasitesindedir. Hastalar kuru ayakla OMRON aleti

üzerine alınarak ölçüm yapıldı. Hastaların boy uzunlukları ayaklar birleşik durumda, topuklar, baş ve kalça arka bölüme yaslandırılarak ölçüldü. Bel çevresi ölçümü ten üzerinden esnemeyen mezür ile ölçüldü ve gerekli kayıtlar alındı. Bel çevresi, arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior superior arasındaki çap ölçüldü.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS sürüm 18.0 ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı(r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı (0 ile 0.25) arasında olanlar çok zayıf derecede, (0.25 ile 0.50) arasında olanlar zayıf derecede, (0.50 ile 0.69) arasında olanlar orta derecede, (0.70 ile 0.89) arasında olanlar yüksek derecede ve (0.90 ile 1) arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı.

Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi kollateral oluşumu üzerine etkili bağımsız belirleyicileri değerlendirmek için kullanıldı. Tüm anlamlı değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi ve sonuçlar % 95 güven aralığında elde edildi ve odds oranı (OR) olarak ifade edildi. Visseral yağ dokusu, VKİ ve bel çevresindeki artışın koroner kollateral gelişimine olumsuz etkisini öngördürmedeki sensitivite ve spesifitesini tespit etmek amaçlı ROC analizi yapıldı.

3.4 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 25/12/2015 ve **numarası:** 139). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.



4. BULGULAR

4.1 KOLLATERAL GELİŞİMİNE GÖRE HASTALARIN KLİNİK VE ANJİYOGRFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza yaşları 41 ile 80 arasında ve yaş ortalamaları 62 ± 8.8 olan, 64'ü kadın (%43.2), 84'ü erkek (%56.8) olmak üzere toplam 148 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 60.0 ± 8.9 , kadınlarda ise 64.7 ± 7.9 olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$).

Anjiyografik olarak Rentrop grade 2 ve 3 kollaterali olan 66 hasta iyi , grade 0 ve 1 kollaterali olanlar 82 hasta ise kötü kollateral grubunu oluşturdu. İyi kollaterali olanlar ile kötü kollaterali olanlar yaş, cinsiyet, visseral yağ oranı, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, aile öyküsü, dislipidemi, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I), Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), asetil salisilik asit, statin ve beta-blokör kullanımı açısından karşılaştırıldı (**Tablo 4**). Kötü kollateral grubunun 43'ü (%52.4) erkek, 39'u (%47.6) kadındı. İyi kollateral grubunda erkek sayısı 41(%62.1), 25'i (%37.9). Ancak cinsiyet açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.237$).

Hastaların daha önceki öykülerinde HT, DM, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü, geçirilmiş SVO, KBH öyküsü pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

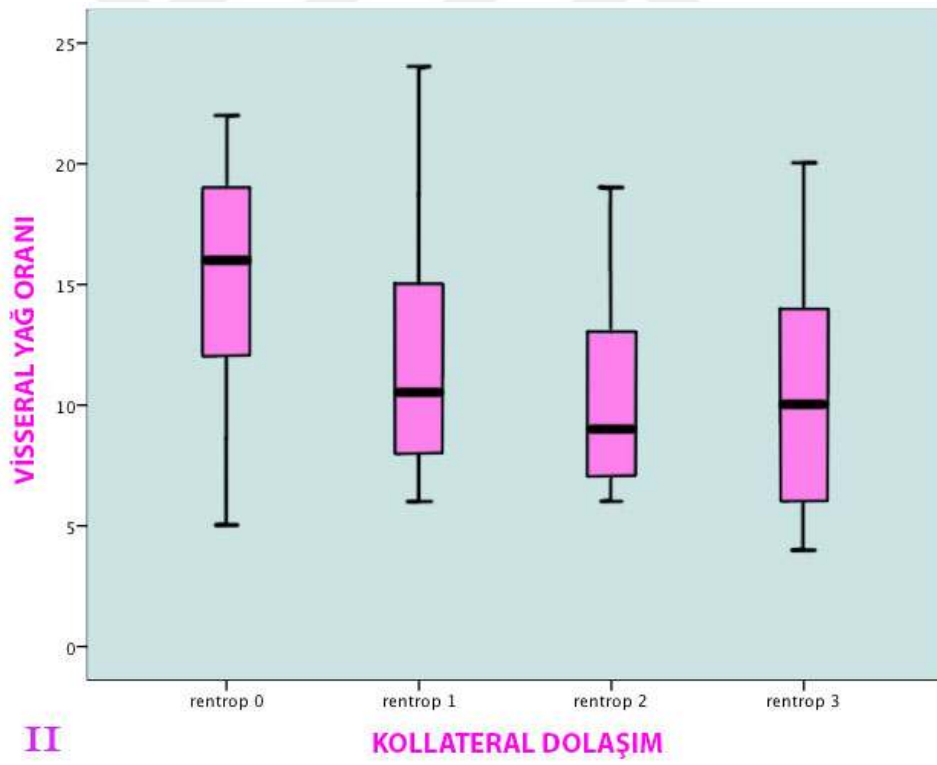
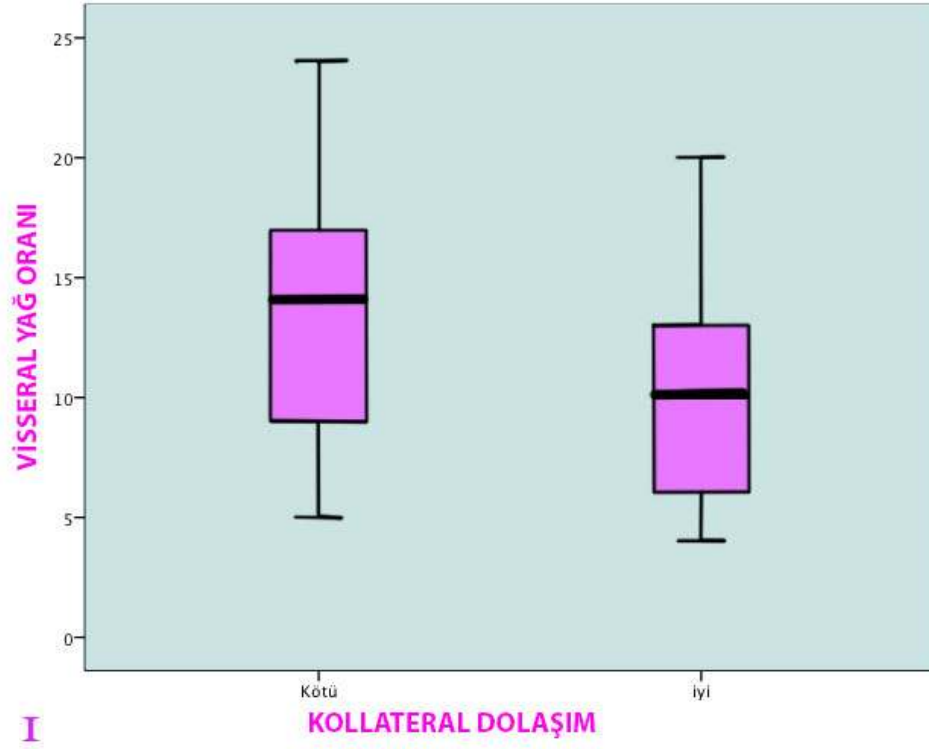
Hastane öncesi alınan ilaçlara bakıldığında; aspirin, beta blokör, ACE inhibitörü, statin kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. ($p>0,05$).

Bunların içinden kötü kollateral grubunda iyi kollateral grubuna göre visseral yağ oranı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ortalamaları daha fazla saptandı ve bu fark visseral yağ oranı ($p=0.011$), vücut kitle indeksinde ($p=0.040$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunların dışındaki klinik ve demografik özellikler bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4, Şekil 5**).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikleri		Kötü Kollateral N:82	İyi Kollateral N:66	P
Yaş, yıl		61.2 ± 9,3	63.0 ± 8.2	0.233
Cinsiyet (%)	Erkek	43(%52.4)	41 (%62.1)	0.237
	Kadın	39 (%47.6)	25 (%37.9)	
VKİ (kg/m ²)		28.2 ± 2.4	27.3 ± 2.3	0.040
Bel çevresi (cm)		98.9 ± 8.4	96.4 ± 8.8	0.081
Visseral yağ	1 ile 9 arası	23(%28.0)	32 (%48.5)	0.011
	10 ve üzeri	59 (%72.0)	34 (%51.5)	
HT, s (%)		53 (%64.6)	39 (%59.1)	0.489
DM, s (%)		33 (%40.2)	18 (%27.3)	0,099
Dislipidemi, s (%)		62 (%75.6)	47 (%71.2)	0.546
Sigara kullanımı, s (%)		33 (%40.2)	21 (%31.8)	0.290
Aile öyküsü, s (%)		26 (%31.7)	19 (%28.8)	0.701
Antiplatelet ajanlar, s(%)		50 (%361.0)	36 (%54.5)	0.431
Beta blokerler, s (%)		49 (%59.8)	37 (%56.1)	0.651
ACE inh/ARB, s (%)		43 (%52.4)	28 (%42.4)	0.225
Statin, s (%)		30 (%36.6)	27 (%40.9)	0.591

Kötü kollateral grubundaki hastaların visseral yağ oranı seviyeleri 5 ile 24 arasında değişmekteydi. Ortalama visseral yağ oranı 13.7±4.7 olarak saptandı. İyi kollateral grubundaki hastaların visseral yağ oranı seviyeleri 6 ile 20 arasında değişmekteydi. Ortalama visseral yağ oranı 10.1±4.0 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.011). Ayrıca visseral yağ düzeyi ile kollateral derecesi arasında korelasyon analizi yapıldığında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (r= -0.415, p<0.001).



Şekil 5. Koroner kollateral gelişimi ile visseral yağ oranı arasındaki bağıntı analizleri (I) İyi ve kötü kollateral ayrımına göre, (II) Rentrop sınıflamasına göre bağıntı analizi

VKİ (vücut kitle indexi) kötü kollateral grubunda ortalama 28.2 ± 2.4 iken, iyi kollateral grubunda 27.3 ± 2.3 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.040$). Bel çevresi kötü kollateral grubunda ortalama 98.9 ± 8.4 iken, iyi kollateral grubunda 96.4 ± 8.8 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.081$).

Hastaların koroner anjiyografi sonrası Rentrop kollateral sınıfına göre laboratuvar, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir. Laboratuvar bulguları açısından iki grup karşılaştırıldığında kötü kollateral grubunda WBC sayısı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.139$). Nötrofil ve lenfosit sayıları kötü kollateral grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.044$).

İki grup arasında karşılaştırılan diğer biyokimyasal parametrelerden Hemoglobin, MCV, Platelet, Glukoz, Kreatinin, LDL, HDL, trigliserid değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 5**)

Tablo 5. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	Kötü kollateral N:82	İyi kollateral N:66	P
WBC ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	8.6 ± 1.4	8.2 ± 1.9	0.139
Nötrofil	5.3 ± 1.5	4.7 ± 1.6	0.016
Lenfosit	2.2 ± 0.69	2.0 ± 0.71	0.044
Hemoglobin, g/dL	13.6 ± 1.7	13.8 ± 1.7	0.465
MCV	84.2 ± 4.4	85.4 ± 4.7	0.110
Platelet ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	280 ± 85.0	262 ± 61.5	0.147
Glukoz, mg/dL	153 ± 55.5	142 ± 51.6	0.215
Kreatinin, mg/dL	0.89 ± 0.2	0.90 ± 0.19	0.798
LDL, mg/dL	112.3 ± 40.7	109.8 ± 35.0	0.693
HDL, mg/dL	40.5 ± 7.2	40.4 ± 8.8	0.989
Trigliserid, mg/dL	200 ± 95.7	175 ± 80.6	0.091

Başvuru sırasındaki ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kötü kollateral grubunda 54.1 ± 9.6 , iyi kollateral grubunda 54.7 ± 7.6 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.675$). (**Tablo 6**)

Anjiyografik olarak kötü kollateral geliştiren arterler karşılaştırıldığında % 46.3'ünde LAD, %25.6'sında CX, %28'inde RCA lezyonu saptanırken, iyi kollateral grubunda % 43.9 LAD, %18.5 CX, %37.9 RCA lezyonu saptandı. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.360). Ek olarak kötü kollateral grubunda %59.8 oranında tıkalı koroner arterin distalinde lezyon saptanırken, iyi kollateral grubunda %53'ünde tıkalı koroner arterin proksimalinde lezyon saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.121). (Tablo 6)

Tablo 6. Grupların koroner anjiyografik ve Ekokardiyografik özellikleri

Kritik Koroner Damar		Kötü kollateral N:82	İyi kollateral N:66	p
LAD		38(%46.3)	29(%43,9)	0.360
CX		21(%25.6)	12(%18.5)	
RCA		23(%28.0)	25 (%37.9)	
Rentrop Kollateral Sınıfı				
Rentrop 0		46(%56.1)	0	0
Rentrop 1		36(%43.9)	0	
Rentrop 2		0	25(%37.9)	
Rentrop 3		0	41(%62.1)	
Darlık yüzdesi		93.5±4.4	97.1±4.3	0
Lezyon yeri	Proksimal	33(%40.2)	35(%53)	0.121
	Distal	49(%59.8)	31(%47)	
LVEF, %		54.1 ± 9.6	54.7 ± 7.6	0.675

4.2 VİSSERAL YAĞ ORANINA GÖRE HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan hastaların visseral yağ oranı 1-9 arası ve 10'un üzeri şeklinde iki gruba ayrıldı. Bunların 93'ünde visseral yağ oranı 10'un üzerinde (yüksek) olup geriye kalan 55 hastada 1-9 (düşük) arasında izlendi. Hastaların visseral yağ oranı düşük olanların %52.7'si erkek olup yüksek olanların % 59.1'i erkek idi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.447). Visseral yağ oranı düşük olan hastaların yaş ortalaması 63.5±9.6 olup, yüksek olanlarda bu oran 61.1±8.2 olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.108) (Tablo 7).

Tablo 7. Visseral yağ dokusu ile klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırması

Visseral yağ		1 ile 9 arası N:55	10 ve üzeri N:93	P
Yaş, yıl		63.5 ± 9,6	61.1 ± 8.2	0.108
Cinsiyet (%)	Erkek	29 (%52.7)	55 (%59.1)	0.447
	Kadın	26 (%47.3)	38 (%40.9)	
VKİ (kg/m ²)		26.0 ± 1.7	28.8 ± 2.2	0
Bel çevresi (cm)		92.6 ± 7.6	100 ± 7.7	0
HT (%)		33 (%60)	61 (%65.6)	0.495
DM (%)		11 (%20)	40 (%43)	0.040
Dislipidemi (%)		38 (%69.1)	71 (%76.3)	0.333
Sigara kullanımı(%)		19 (%34.5)	35 (%37.6)	0.706
KAH öyküsü (%)		31(%56.4)	61 (%65.6)	0.263
Aile öyküsü (%)		14 (%25,5)	31 (%33,3)	0.314
Trigliserid,mg/dL		170 ± 82.9	201 ± 92.3	0.042
Kolesterol,mg/dL		179 ± 42.6	195 ± 47.9	0.037
HDL, mg/dL		41.7± 9.5	39.7 ± 6.8	0.131
LDL, mg/dL		103.8 ± 34.4	195 ± 47.9	0.068

Kardiyovasküler risk faktörlerinin her biri ile visseral yağ oranını karşılaştırdık. Visseral yağ oranı yüksek olanlarda düşük olanlara göre DM (40'a karşı 11 hasta, p=0,004), HT (61'e karşı 33 hasta, p=0.495), dislipidemi (71'e karşı 38 hasta, p=0.333), sigara kullanımı (35'e karşı 19 hasta, p=0.706), KAH aile öyküsü (31'e karşı 14 hasta, p=0.314) daha yüksek tespit edildi. Fakat DM dışındakilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vücut kitle indeksi(VKİ) ve bel çevresi yüksek olanlarda visseral yağ oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.001).Visseral yağ oranı düşük olanlarda VKİ ortalaması 26.0±1.7 saptanırken yüksek olanlarda ortalama 28.8±2.2 olarak tespit edildi.Bel çevresi ise visseral yağ oranı düşük olanlarda ortalama 92.6±7.6 olarak görülürken yüksek olanlarda ortalama 100±7.7 şeklinde saptandı. Ek olarak visseral yağ oranı düşük ve yüksek olanların karşılaştırılan laboratuvar parametrelerinden trigliserid (sırasıyla 170±82.9'a karşın 201±92.3, p=0.042) ve kolesterol(sırasıyla 179±42.6'ya karşın 195±47.9, p=0.037) düzeyleri daha yüksek olmasıyla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

4.3 KORELASYON ANALİZLERİ

Kollateral derecesi ile visseral yağ düzeyi arasında korelasyon analizi yapıldığında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r = -0.415$, $p < 0.001$). Kollateral gelişimi ile VKİ ($r = -0.211$, $p = 0.010$) ve bel çevresi ($r = -0.203$, $p = 0.013$) arasında yapılan korelasyon analizi yapıldığında çok zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Kollateral gelişimi ile DM arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r = 0.184$, $p = 0.025$). Darlık yüzdesi ile kollateral gelişimi arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r = 0.548$, $p < 0.001$).

Kollateral gelişimini etkileyebilecek diğer parametreler ile kollateral derecesi arasında yapılan korelasyon analizinde çok zayıf derecede negatif ve pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8. Kollateral Gelişimine İlişkin Korelasyon analizi

	r	p
Yaş,yıl	0.097	0.242
Cinsiyet	0.146	0.077
Visseral yağ	-0.415	0
VKİ (kg/m ²)	-0.211	0.010
Bel çevresi (cm)	-0.203	0.013
Darlık yüzdesi	0.548	0
Lezyonun yeri	-0.096	0.244
Kritik damar sayısı	-0.136	0.100
HT (%)	-0.098	0.234
DM (%)	-0.184	0.025
KAH	-0.094	0.255
Aile öyküsü (%)	-0.029	0.726
Sigara kullanımı(%)	-0.127	0.124
Dislipidemi (%)	-0.053	0.522
Nötrofil	-0.150	0.070
Lenfosit	-0.157	0.056
Platelet(x10 ³ µL)	-0.106	0.200
Glukoz, mg/dL	-0.159	0.053
CRP	-0.154	0.122
Trigliserid,mg/dL	-0.144	0.080
Kolesterol,mg/dL	-0.113	0.172
LDL, mg/dL	-0.028	0.735

Visseral yağ düzeyiyle kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyon yapıldığında DM ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı($r=0.314$, $p<0.001$). Diğer kardiyak risk faktörlerinde ise çok zayıf derecede pozitif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

VKİ ve bel çevresi ile visseral yağ düzeyi arasında korelasyon yapıldığında VKİ ($r=0.704$, $p<0.001$) ile yüksek derecede, bel çevresi($r=0.592$, $p<0.001$) ile orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Trigliserid ve kolesterol değerleri ile visseral yağ düzeyi arasında korelasyon yapıldığında trigliserid ($r=0.168$, $p=0.041$), kolesterol ($r=0.216$, $p=0.008$) ve LDL ($r=0.184$, $p=0.025$) düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı olan çok zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı(**Tablo 9**).

Tablo 9. Visseral yağ düzeyiyle ilişkili korelasyon analizi

	r	p
Yaş, yıl	0.143	0.082
Cinsiyet	0.019	0.821
Kollateral dolaşım	-0.415	0
VKİ	0.704	0
Bel çevresi (cm)	0.592	0
HT (%)	0.106	0.199
KAH	0.106	0.198
DM (%)	0.314	0
Sigara kullanımı(%)	0.131	0.111
Aile öyküsü (%)	0.060	0.470
Trigliserid,mg/dL	0.168	0.041
Kolesterol, mg/dL	0.216	0.008
LDL, mg/dL	0.184	0.025

4.4 MULTIVARIATE LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ

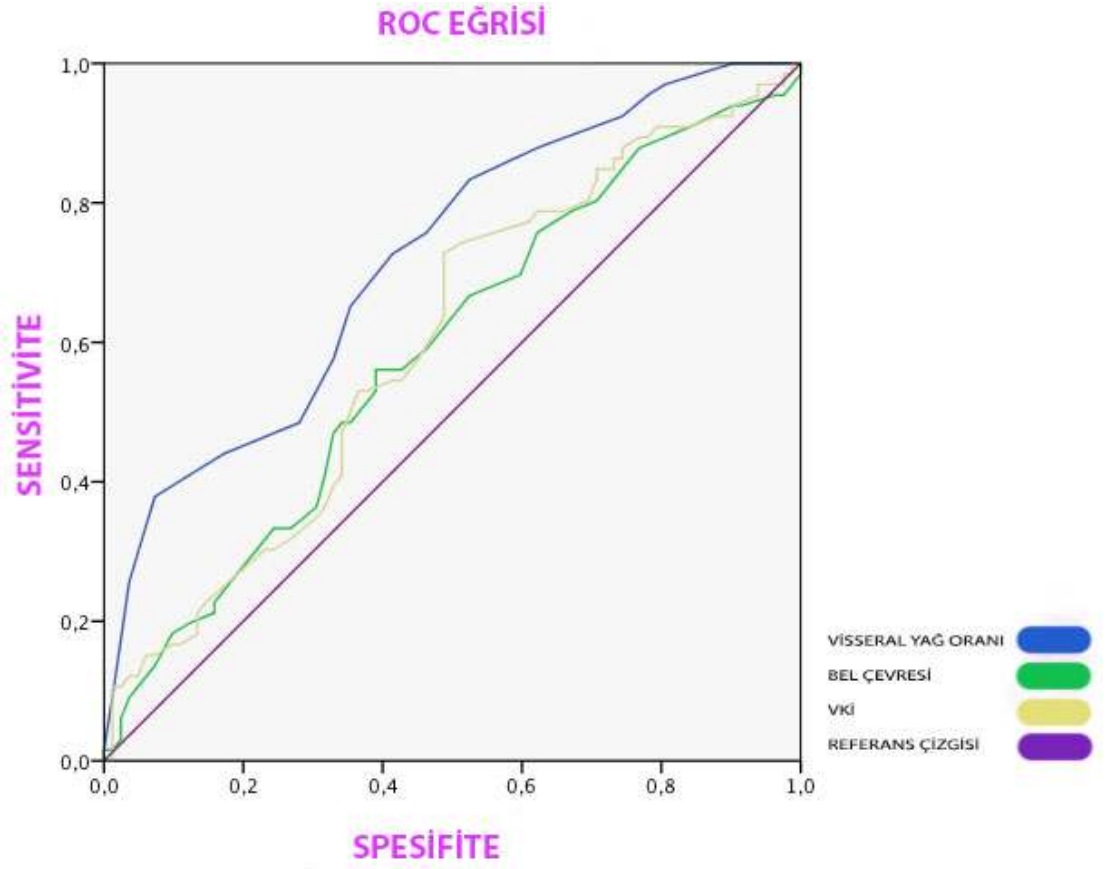
Kollateral gelişimi etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak visseral yağ dokusu ve koroner darlık yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı.(**Tablo 10**) Buna göre koroner darlık yüzdesindeki artışın ve visseral yağ oranındaki azalmanın iyi kollateral arter gelişiminin bağımsız öngörücüleri olduğu saptandı.(**Tablo 10**)

Tablo 10. Multivariate lojistik regresyon analizi ile kollateral gelişiminin öngördürücülerinin değerlendirilmesi

Parametre	OR	%95 CI	p
Yaş, yıl	0.948	0.874-1.028	0.948
Cinsiyet	0.851	0.203-3.560	0.851
Visseral yağ	0.740	0.602-0.909	0.040
VKİ (kg/m ²)	0.989	0.631-1.549	0.960
Bel çevresi (cm)	1.040	0.941-1.153	0.430
HT (%)	0.380	0.099-1.454	0.158
DM (%)	0.344	0.048-2.460	0.289
Dislipidemi (%)	0.308	0.048-1.976	0.214
Sigara kullanımı(%)	0.440	0.127-1.530	0.197
Aile öyküsü (%)	3.716	0.798-17.30	0.094
Darlık yüzdesi	1.220	1.070-1.390	0.003
Lezyon yeri	0.409	0.116-1.437	0.163
Statin (%)	0.450	0.116-1.749	0.249
Glukoz, mg/dL	0.994	0.976-1.012	0.494
Kreatinin,mg/dL	2.540	0.107-60.20	0.564
CRP	0.620	0.336-1.114	0.126
Trigliserid,mg/dL	0.993	0.975-1.011	0.450
Kolesterol,mg/dL	1.016	0.937-1.101	0.699

4.5 ROC ANALİZİ

Verilerin ROC analizinde kollateral gelişimi ile visseral yağ düzeyi, VKİ, bel çevresi karşılaştırıldı. Visseral yağ düzeyi, VKİ ile kollateral gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif korelasyon mevcuttu. Visseral yağ düzeyinin 12.5 cut-off değerinde % 72.7 sensitivite, % 58.5 spesifite ile kollateral gelişimini azalttığını gösterir. (Tablo 11, Şekil 6)



Şekil 6. Kollateral gelişimi ile visseral yağ oranı, VKİ(vücut kitle indeksi), bel çevresi arasındaki ilişkinin Roc Analizi karşılaştırılması

Tablo 11. ROC analizi

	AUC	%95 CI	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	p
Visseral yağ	720	638-801	12.5	%72.7	%58.5	0
VKİ (kg/m ²)	600	508-692	28.3	% 72.7	% 51.2	0.370
Bel çevresi(cm)	587	495-679	101.5	% 66.7	% 47.6	0.690

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner kollateral gelişiminde visseral yağ oranındaki artışın kötü kollateral gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu ortaya koyduk. Bu ilişkiyi ortaya koymak için hasta seçimi yapılırken özellikle kollateral gelişimi üzerine etkili olduğunu düşündüğümüz, visseral yağ oranı dışındaki diğer faktörler açısından homojen dağılım gösteren gruplar arasından hastalar seçilmiştir. Çalışmamıza başlarken amacımız; metabolik sendrom ve obezitenin birer komponenti olan visseral yağ dokusunun BİA cihazı ile ölçümünün, koroner kollateral oluşumunda etkili olan inflamatuvar yanıt ve bu sürece başlatan etkenlerden visseral yağ dokusundaki artışın kollateral gelişimi azalttığını öngörebilirliği ve aralarındaki ilişkiyi araştırmaktır. Stabil anjina pectoris tanısıyla kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan hastalarda koroner kollateral dolaşım ile visseral yağ dokusunun ilişkisini saptamaya çalıştık. Çalışmamızın sonucunda visseral yağ dokusu yüksek olan hastalarda kollateral gelişiminin kötü yönde etkilendiğini tespit ettik. Bu hastalardaki kötü kollateral gelişimine, visseral yağ dokusundaki artışın neden olduğu inflamasyonun endotelde yarattığı fonksiyon bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir.

Koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizması halen tam olarak netleşmemiş bir alandır ve bu konuda yoğun preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Diğer taraftan genetik faktörler, hastaların demografik özellikleri, visseral yağ dokusu, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri, fiziksel aktivite ve çok sayıda kardiyovasküler ilaçlar ve bunların KKD üzerindeki etkisiyle ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Dolayısıyla bu faktörlerin kollateral gelişimindeki patofizyolojik yeri ve önemi halen belirsizliğini korumaktadır.

Koroner kollateral gelişiminde etkili faktörler olarak yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, sistemik inflamatuvar olaylar ile visseral yağ dokusunun metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığında oluşturduğu inflamatuvar yanıt ve bu sürece olan katkısı ile ilişkili olarak ortak risk faktörleri bulunmaktadır ve bu bize visseral yağ dokusunun koroner kollateral oluşumunda ortak risk faktörlerinden dolayı, ortak bir süreçte birbirlerinin belirleyicileri olabileceği düşüncesini aklımıza getirmiştir. İnsan kalbinde koroner kollateral damarların anjiyogenez ve arteriyogenez

şeklinde iki farklı tipte adaptasyon mekanizmalarının birlikte gelişmesiyle olduğuna inanılmaktadır(29). Kollateral damarların olgunlaşma sürecinde de endotel fonksiyonlarının çok önemli rollerinin olduğu bilinmektedir(223,224). Kişiler arasındaki kollateral gelişimi düzeyindeki bu farklılık inflamasyonun sebep olduğu endotel disfonksiyonu bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yağ asitlerinin depolanma yeri olarak yağ doku algısı son yıllarda değişmiştir, yerini yağ dokunun glukoz ve lipid metabolizmasında santral rol oynadığı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), adiponektin, leptin gibi çok sayıda hormonların üretildiği anlaşılmıştır (143).Giderek artan kanıtlar göstermektedir ki adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak sistemik inflamasyonun artışına neden olur. Bu fenomenin ilk kanıtları 1985 yılında raporlanmıştır. Vücut kitlesi ve periferik lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardır. Bu zamandan beri çok sayıda çalışmada vücut kitlesindeki artışla sirkülasyondaki inflamatuvar proteinlerde (CRP, IL-6, PAI-1, P-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 , fibrinojen, anjiyotensinojen, SAA3) artışı gösterilmiştir (144).

Bizim çalışma popülasyonunda, kötü kollateral grubunda visseral yağ oranı iyi kollateral grubuna göre belirgin derecede yüksek bulduk ($p=0.011$) (Tablo 1). Çalışmamızda ayrıca hastalar Rentrop sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında da visseral yağ oranı ile Rentrop akım arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit ettik ($p=0.003$)(Şekil 4). Lojistik regresyon analizinde visseral yağ oranı yüksekliğini koroner kollateral gelişimi için negatif bir prediktör olarak tespit ettik. Ortak risk faktörlerinin koroner kollateral oluşumundaki katkıları göz önünde bulundurularak; bel çevresi, VKİ ve lipid profili (LDL; HDL; TG) değişkenlerinden bağımsız olarak yapılan analizimizde; VKİ, TG, HDL ve LDL için kötü kollaterale sahip olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Fakat multivariate logistik regresyon analizinde visseral yağ dokusu ve DM ile kollateral gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Visseral yağ oranındaki artışın koroner kollateral oluşumunu azalttığını öngördürmedeki bu güçlü konumu, bize visseral yağ dokusundaki lokal inflamatuvar yanıt üzerinden belirleyici olduğu konusunda önemli bilgiler vermiştir.Bizim çalışmamızdaki kollateral gelişimi iyi ve kötü olan bireyler arasında visseral yağ dokusu dışında bahsedilen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı

açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grupların visseral yağ oranı dışındaki faktörler açısından homojen dağılım göstermesi, bu faktörlerin sonuçlar üzerinde oluşturabileceği etkinin önüne geçmektedir.

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında ortaya çıkan, miyokart canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılardır. Koroner kollateral dolaşım yoğun şekilde araştırılmakta olan bir alandır. Kollateral damarların varlığı ve artan kollateral dolaşım derecesinin sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir(218,219). Yapılan çalışmalar kollateral dolaşımın miyokardiyal iskemiye azalttığını, infarkt alanını azalttığını, sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu yönde arttırdığını, ventriküler anevrizma formasyonunu azalttığını ve hepsinden önemlisi sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir(110,220).Fakat bizim çalışmamızda iyi ve kötü kollateral gelişen gruplar arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, ileri derecede koroner arter hastalığının varlığında kollateral gelişiminin derecesini hangi faktörlerin etkilediği tam olarak ortaya konamamıştır (98).Kollateral damar gelişiminde kollateral akımı veren (donör) arterdeki darlık da önemli bir faktördür. Koroner kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilmeleri için darlık oranının %90 ve üzerinde olması ve kollateral damar çapının 100 µm'nin üzeri olması gerektiği belirtilmiştir (10).Bu sebeple koronerlerinde %90'ın altında lezyonu olan hastalar çalışmamıza alınmamıştır. Kollateral gelişmesinde lezyon ciddiyeti gibi anatomik nedenlerin yanı sıra bazı biyokimyasal ve klinik faktörler de suçlanmıştır.

Anjiyografik olarak kollateral izlenmemesine rağmen revaskülarizasyonla sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlanması durumu, anjiyografide görüntülenemeyen kapiller düzeydeki kollateral akımın miyokart fonksiyonlarını hiberne bir şekilde korumasına bağlanmaktadır.(10) KAG'da 100 µm'nin üzerindeki kollateralleri görüntüleyebildiğimiz düşünülürse, bizim çalışmamızda da kötü kollateral grubundaki vakaların bir kısmında anjiyografik olarak gözükmeyen düzeydeki kollateral akımının varlığı infarktüs gelişmesini engellemiş olabilir. Kollateral akımın değerlendirmesinde anjiyografiyi kullanmamız ve anjiyografinin kollateral

değerlendirmesindeki bu kısıtlılığı da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Diğer taraftan kollateral dolaşımın morfolojik yapısının ötesinde asıl önem kazandığı nokta fonksiyonel önemidir. Yapılan çalışmalarda kollateral dolaşımın morfolojik derecesi ile veya bir diğer deyişle bizim de çalışmamızda kullandığımız Rentrop sınıflamasıyla koroner dolaşımın fonksiyonel derecesi birbirine çok yakın bulunmuştur(221,222). Rentrop derecesi 0 veya 1 olan hastalar kollateralleri kötü gelişmiş grubu oluşturduğu için anjiografinin yukarıda bahsedilen kısıtlılığı çalışmamızın sonuçlarını daha az etkilemiştir. Dolayısıyla çalışmamızda saptadığımız morfolojik yapılar aynı zamanda işlevsellik açısından da değer taşımaktadır. Ek olarak kollateral dolaşımı oldukça iyi gelişmiş hastalara koroner anjiyografi yapılmıyor olabilir. Bu da kollateral dolaşımın iyi olduğu gruptaki hasta sayısının olandan daha az saptanmasına yol açabilir. Böylesi bir durumun varlığı da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Ciddi arter tıkanıklıklarından sonra artan 'shear stress' sonucu arteriyogenez uyarılır (225). Bu mekanizmada MCP-1'in (monosit kemotaktik protein-1) etkili olduğu düşünülmektedir(29). Başlangıçta makaslama gücü maksimum iken kollateral damarların çapı arttıkça bu güç giderek azalır(226). Hipertansiyonun da bu mekanizmayı kolaylaştırıcı rol oynayacağını varsayarsak kollateral gelişimini olumlu yönde etkileyebileceğini düşünebiliriz. Koroner arter hastalığı olanlarda koroner kollateral varlığı ile hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofinin ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmaların sonucunda hipertansif hastaların daha iyi gelişmiş kollateral sahip oldukları saptanmış olup koroner kollateraller ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir(227,228). İnsan ve hayvan çalışmaları epikardiyal koroner arterlerin hipertrofik ventrikülde genişlediğini göstermekle birlikte sol ventrikül hipertrofinin koroner kollateral dolaşımı neden arttığı açık değildir. Ancak miyokard iskemisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da kötü kollateral grubunda iyi kollateral grubuna göre hipertansiyon yüzdesi daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Biz çalışmamızdaki bu sonucun, hastaların tansiyonlarının ilaç tedavisi nedeniyle kontrol altında olması ve anjiyogenez ile oluşan damarların gösterilememiş olabileceğinden kaynaklandığını düşündük. Ek olarak sol ventrikül hipertrofi açısından Ekokardiyografi verileri toplanmadığından koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Günümüzde ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer alan koroner arter hastalığı önemli bir global sorun haline gelmiş ve araştırmalar erken evrede tanı yaklaşımlarına kaymıştır. Sigara, diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda diyabet diğer risk faktörlerine göre belirgin düzeyde öne çıkmaktadır. Bu yüzdendir ki diyabet kardiyovasküler hastalıklar eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(214,229). Özellikle insülin direncinin önemli rol oynadığı tip II diyabetes mellitusta ölümler büyük oranda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir(214). DM'nin kollateral gelişime etkisi üzerine ise farklı görüşler vardır (3-215). Melinodis ve ark. (215) diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre koroner kollateral damar gelişim oranını daha yüksek bulmuşlar. Zbinden ve ark. (230) DM'si olanlarla olmayanları karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki hasta grubu arasında kollateral akım yönünden anlamlı farklılık bulamamışlar. Abacı ve ark. (3) ise DM'li hastalarda kollateral gelişimin daha zayıf olduğunu göstermişlerdir. DM diabetik retinopatide olduğu gibi anjiyogenezi uyardığı ancak arteriyogenezi ise inhibe ettiği bilinmektedir (231). Abacı ve ark. (3) diabetik hastalarda kollateral gelişiminin daha zayıf olduğunu, bunda kollateral gelişiminde önemli bir rolü bulunan endotel fonksiyonlarının, diabetlilerde bozulmuş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. (232). Bizim çalışmamızda 148 hastadan 51'inde diyabet mevcut olup DM sıklığı kötü kollateral grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu sonucun, diabetik hasta sayısının az olmasından ve anjiyogenezi ile oluşan damarların gösterilememiş olabileceğinden kaynaklandığı düşünüldü.

Koroner arter hastalığı için risk belirlenmesinde diğer birçok risk faktörünün yanı sıra visseral obezite; majör risk faktörleri arasında yerini almaktadır. Visseral obezite total vücut yağ miktarına göre koroner arter hastalığı riskini belirlemede daha yararlı saptanmıştır. Visseral yağ dokusundaki artış hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur(233). Visseral yağ dokusu aterojenik adipokinler ve Serbest Yağ Asitleri(SYA) salgılar. Visseral yağ dokusunda artmış lipoliz sonucu artan SYA ile karaciğer, iskelet kasları ve kardiyovasküler sistem etkilenir. Karındaki yağlanmaya bağlı olarak kanda SYA artar. İnsülin antilipolitik etkisi nedeniyle kandaki fazla SYA'yı azaltmaya çalışır. Kandaki SYA artınca fazla insülin salgılanır, kandaki fazla insülin nedeniyle hücre zarındaki insülin bağlayıcı reseptörler azalır. İnsülin direnci oluşur. Kanda insülin olmasına karşın kandaki glukoz hücrelere giremez. Hücrelerde yetersiz

enerji oksidatif strese yol açarak damar yapısının bozulmasına neden olur. İnsülin direnci nedeniyle ve hiperinsülinemi, glukoz intoleransı (karaciğerde glukoz üretimi artar, karaciğer ve iskelet kası glukoz alımı azalır), artmış TG, düşük HDL-K ve kardiyovasküler bozukluklar gelişir(234).

Günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilen Metabolik Sendromun tanı kriterlerinden olan abdominal yağlanmanın pratik bir ölçümü sayılan bel çevresi değerlerinin aslında her zaman gerçeği yansıtmadığı, subkutan yağ dokusu ile visseral yağlanma ayrımını yapmada yardımcı olmadığı ortaya çıkmış ve bu durum araştırmacıları bel çevresi ölçümü yerine kullanılabilecek ucuz, ulaşılabilir ve kantitatif bir marker bulmaya yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda; visseral yağ dokusunun ölçümü ile metabolik sendromun klinik ve antropometrik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ihmal edilmiş dokunun kalp fonksiyonlarıyla ilişkisi ve kardiyovasküler ‘marker’ olarak kullanılabilişliğiyle ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Obezitenin sağlık açısından önemi dünyadaki mortalite nedenlerinin en başında yer alan kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Obezite hem hipertansiyon, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi metabolik anormalliklere neden olarak hem de bağımsız bir faktör olarak koroner arter hastalığı riskinin artmasına neden olmaktadır(235).

Obez hastalarda bu dislipidemik tablo hastalar arasında birçok farklılıklar gösterebilmektedir. Bu heterojenitenin iki ana sebebi vardır; bunlardan birincisi vücuttaki total yağ miktarının düzeyidir. İkinci önemli faktör ise vücuttaki yağların dağılım alanlarıdır. Özellikle vücudun üst kısımlarında yağ birikmesi ile karakterize olan abdominal obezitede diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski fazladır. Günümüzde daha çok obezitenin zararlı etkileri ile vücuttaki yağ dağılımı arasında olan ilişki üzerinde durulmaktadır. Bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı vücuttaki yağ dağılımının tespitinde kullanılan konvansiyonel yöntemlerin başında gelmektedir. Obezitenin major komplikasyonları olan kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi genel olarak abdominal yağ birikiminde görülmektedir. Bu yağ dağılımına daha çok erkeklerde rastlanmaktadır.

Obezite vücutta lokalize veya yaygın bir şekilde yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır(236). Bu amaçla, vücut bileşimini belirleyerek obezite tanısında yararlı olabilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir(237,238). İnsan vücut kompozisyonunu belirleme çalışmaları 1940'lı yıllarda A.R. Behnke'nin araştırmaları ile başlamıştır(239). Çalışmacı Arşimet prensiplerine dayanarak havada ve su içinde bireyleri tartarak vücut yoğunluğunu hesaplamıştır. Vücut yoğunluğu daha sonra Siri denklemindeki yerine konarak insan vücudundaki yağ oranı bulunmaktadır(240). Daha sonraki yıllarda çeşitli vücut kompozisyonunu belirleme yöntemleri geliştirilmiştir. Böyle sofistike yöntemler ile vücut kompozisyonu gerçeğe çok daha yakın bir şekilde belirlenebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin önemli bir kısmı (dansitometre, BT, MRG, DEXA gibi) pahalı bir ekipmana gereksinim göstermesi, pahalı sarf malzemesi kullanması ve pratik olmamaları nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılamamaktadır.

Son yıllarda geliştirilen biyoelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi insan vücudunda zayıf bir elektriksel akımın geçirgenliğinin belirlenmesine dayanan bir yöntemdir. Elde edilen geçirgenlik bulguları ilgili formüllerde kullanılarak vücut yağ miktarı (fat mass), visseral yağ oranı ve vücut kas kitlesi (muscle mass) oranı belirlenebilmektedir(241,242). Yapılan çalışmalar BIA yöntemi ile elde edilen bulguların karmaşık yöntemler (dansitometre, total yağ ve visseral yağ oranı hesaplaması gibi) ile elde edilene benzer olduğunu desteklemektedir(242,243,244). Gittikçe geliştirilen modellerinin impedans saptandıktan sonraki hesapları kendiliğinden yapması, daha ucuz, daha küçük ve daha hafif aletler halinde pazarlanmaları BIA yönteminin poliklinik ve alan çalışmalarında kullanılmasını yaygınlaştırmaktadır(244).

Metabolik çalışmalar da abdominal yağ dokusu birikiminin insulin direnci, hiperinsulinemi, glukoz intoleransı, dislipoproteinemiler, hipertansiyon gibi aterosklerotik ve diyabetojenik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir(245). VKİ yani obezite derecesi arttıkça diabetes mellitus riskinin arttığı gösterilmiştir(246). Amerikada doğup yaşayan Japonlarda yapılan çalışmalarda visseral yağ oranı arttıkça Tip 2 DM ve HT sıklığının arttığı ve visseral yağ oranının kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir(247,248). Biz çalışmamızda visseral yağ oranı artmış kişilerde tip 2 DM ($p = 0,004$) anlamlı olarak daha yüksek bulduk fakat diğer

kardiyovasküler risk faktörlerini istatistiksel olarak anlamlı saptamazsakta daha sık görüldüğüne rastladık.

Ruderman ve arkadaşları boy ve kiloları esas alındığında obez olmayan, ancak obez olan kişilerde olduğu gibi hiperinsülinemi, insüline dirençli tip 2 DM'ye yatkınlık, hipertiglisideremi ve prematür koroner arter hastalığı (MS özellikleri) bulguları gösteren kişilere dikkat çektiler. "Metabolik olarak obez" olarak adlandırılan bu grubun, aslında visseral yağ doku fonksiyon kusuru gösteren hastalar olabileceği düşünülmektedir(174).

Visseral obezite, diyetteki enerji fazlalığının cilt altı yağ dokusu tarafından temizlenemediğinin de bir belirleyicisi olabilir(180). Visseral depo bir şekilde genişlediğinde, hipertrofiye uğramış visseral adipozitler hastanın durumunu daha da alevlendirecek ve hastanın diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artıracak bir kısır döngüye neden olacaktır. Ayrıca enerji fazlalığında primer nöroendokrin anormalliklere periferik yerine visseral adipozitlerin aşırı cevabının bir belirleyicisi olarak da visseral obezitenin olduğu ileri sürülmüştür(181). Visseral yağ deposunun yoğun glukokortikoid reseptör dansitesi, aktive olmuş hipotalamo-pitüiter-adrenal aksa oldukça etkin bir cevap vererek visseral yağ toplanmasına neden olabilmektedir(182). Bu nedenlerle, visseral obezite anormal nöroendokrin profilin bir işareti olarak insülin direncinin oluşumuna sebep olmaktadır. Visseral yağ dokusu insülinle indüklenmiş glukoz geri alımıyla ölçüldüğünde visseral yağ dokusunun insülin duyarlılığıyla negatif bir ilişkisi varken cilt altı yağ dokusuyla böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür(249). Bu durum insülin direnci gelişimde visseral yağ dokusunun anahtar rol oynadığı hipotezine götürmüştür. Bu tezin desteklenmesinde obezite cerrahisi uygulanan ileri derecede obez hastalardaki belirgin visseral yağ dokusunun azalmasına bağlı düzelen insülin direnci gösterilmiştir(250). Buna zıt olarak, liposuction ile ciltaltı yağ dokusunu azaltmak obez hastalarda ne visseral yağ alanını azaltır, ne de insülin direncini düzeltir(251). Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede insülin direncinin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini artırır(197-199).

Quebec çalışmasında abdominal obezite ile beraber yüksek TG ve düşük HDL-K değerleri olduğu bulunmuştur(252). Birçok çalışma ile kötü metabolik panelle visseral yağ dokusu arasında ilişki bulunmuştur ve cilt altı yağ dokusu ile kötü metabolik panel arasındabir ilişki bulunamamıştır(253-254). MR ve BT görüntüleme yöntemleri ile

yapılan çalışmalarda visseral yağ oranı artıkça cilt altı yağ dokusuna göre metabolik panelin bozulduğu saptanmıştır(253-255).

Çalışmamızda visseral yağ yüksekliğinin cinsiyetten bağımsız olduğunu bulduk ($p=0,447$). Visseral yağ oranı düşük olan grup daha ileri yaşlı olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Kardiyovasküler risk faktörlerinden diyabet, HT, hiperlipidemi, sigara içiciliği, koroner arter hastalığı aile öyküsü visseral yağ oranı yüksek grupta daha sık olduğu görüldü fakat diyabet dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Visseral yağ oranıyla diyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0,04$). Visseral yağ oranı yüksek grupta diğer faktörlerin sıklığı daha belirgindi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri visseral yağ dokusu yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Visseral yağ oranı yüksek olan grupta HDL düzeyi daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bel çevresi ölçümü abdominal obeziteyi gösterir(256). Fakat visseral yağ ile cilt altı yağ dokusunun ayrımını yapamaz. Bunun nedeni visseral yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir.

Çalışmamızda visseral yağ oranı yüksek kişilerde bel çevresini ve VKİ daha yüksek bulduk ($p<0,001$). Visseral yağ oranı ile bel çevresi ve VKİ arasında pozitif korelasyon izlenmesine rağmen kollateral gelişimi üzerine visseral yağ oranı diğerlerine göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteyle belirleyici olduğu öngörüldü. Ek olarak kollateral gelişimi ile visseral yağ oranı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken, bel çevresi ile aralarında negatif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yapılan analizler sonrası visseral yağ dokusunun koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisinin bel çevresi ve VKİ göre daha güçlü konumda olduğu tespit ettik.

Bu sonuçlarımıza göre kötü kollateral gelişimi olan koroner arter hastalarında diğer faktörlerin yanında visseral yağ oranının da göz önünde tutulması gerekli olacaktır. Visseral yağ oranını azaltacak tedbirlerin alınması özellikle kötü kollateral gelişimi olan hastalarda önem kazanabilir.

6.SONUÇ

Her ne kadar tedavi modaliteleri gelişsede kardiyovasküler hastalıklardan dolayı morbidite ve mortalite halen dünya genelinde yaygın olarak ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışma Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden metabolik sendrom, obezitenin komponentlerinden biri olan visseral yağ oranındaki artışın koroner kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Ek olarak visseral yağ dokusu artışıyla paralel kardiyovasküler hastalıklar da artar(257). Visseral yağ dokusundaki değişimlerin koroner arter hastalığı ve kollateral gelişimine olumsuz etkisini risk ölçütü olarak kullanmak ve artmış kardiyovasküler mortalite, morbidite ile olan ilişkisini açıklığa kavuşturmak için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Visseral yağ oranı takibi ve tedavisi ile kardiyovasküler risk faktörlerinin oluşması ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi engellenebilir. Kollateral gelişimindeki olumsuz etkileri sebebiyle de ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların prognozu açısından visseral yağ oranının sıkı takibi ve azaltılmasına yönelik yaklaşımlar oldukça önemlidir. Bunun için en uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenmedir. BİA yöntemi ile visseral yağ oranı tespiti pratik, hızlı, invaziv bir işlem uygulanmadan, radyasyona maruziyet olmadan ve ucuz bir şekilde günlük klinik kullanımda kullanılarak hastaların sağlıklı ve daha uzun bir hayat yaşamaları sağlanabilir.

KAYNAKÇA

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115-126
2. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
3. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
4. Çelik T, Çelik M, İyisoy A, Işık E. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish-Letter]*Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2008;36:429-30.
5. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:281-5.
6. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
7. Yılmaz MB, Bıyıkoglu SF, Akın Y, Güray U, Kısacık HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1541-5.
8. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
9. Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J* 1993;126:937-945.
10. Newman PE. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-436.
11. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570-577.
12. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-1523.

13. Werner GS .Collaterals : How important are they? Heart 2007;93:778-779.
14. Berry C, Balachandran KP, L’Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Impotance of collateral circulation in coronary heart disease. European Heart Journal. 2007;28:278-291.
15. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.3rd Ed. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic Scientific press, 2005 p. 687-781.
16. Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. Clin Cornerstone 2006;8(Suppl):S14-S23.
17. Lewis GF. Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev 2002;23:201-229.
18. Erol A. Adipobiology-based pharmacology. Biomed Rev 2006;17:73-87.
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059-1062.
20. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
21. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782–87.
22. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:279-89.
23. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000;21:697-738.
24. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D’Agostino RB Sr, O’Donnell CJ: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 116:39–48, 2007.
25. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet Cardiovasc. Diagn. 1990;21;28
26. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Sixth edition WB Saunders Company 2001; Chapter 34: 1087-1108.
27. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation 1992;85:391-405.

28. Olsson RA, Bunker R, Spaan JAE. Coronary circulation. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katrz AM, Morgan HE (Eds.). *The Heart and Cardiovascular system*. 2nd ed. New York: Raven Pres;1991:1993.
29. Royen N, Piek JJ, Buschman I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2000;49:543-53.
30. Ambrose JA, Winters SL, Stren A. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 5:609, 1985
31. Altan Onat DD, Göksel Kahraman, Barış Ökçün, Kenan Dönmez, İbrahim Keleş, Vedat Sansoy. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996; 24((1)):8-15.
32. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999;99:1132-1137.
33. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
34. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7-12.
35. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234- 1241
36. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM. et al : The wave-front phenomenon of ischemic cell death: L Myocardial infarct size vs. Duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794
37. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık, 2003;1:1.1
38. Ross R, Glomset, JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *NEJM* 1976;295:420-5.
39. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *NEJM* 1989;320:915-25.
40. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
41. Libby P et al: Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction *Clinical Chemistry* 2008; 54: 24-38.

42. Ferroni P Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.& cardiovascular diseases* 2006; 16: 222-233.
43. Libby P et al: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135.
44. Resnick HE et al: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245.
45. Ridker PM: Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.
46. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
47. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
48. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995; 130: 580-600.
49. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
50. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
51. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 299-302.
52. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
53. Diabetes mellitus çalışma grubu. beşinci basım. Diabetes mellitus ve komplikasyonları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2011. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Ankara. 2011. s. 15.
54. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. Üçüncü basım, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı'nda. Ankara: Güneş kitabevleri; 2010.s. 578-96.
55. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-7.

56. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res.* 2001; 49:507-21.
57. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 44-57.
58. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM* 2004;97:259-72
59. Isner JM. Angiogenesis. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Lippincott-Raven Publishers 2002; Chapter 106: 2017-2046.
60. Isner JM. Angiogenesis. In: Topol EJ (Ed.). *Textbok of cardiovascular Medicine.* Lippincott-Raven Publishers 1998; Chapter 92:2491-518.
61. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
62. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
63. Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res* 1956;4:223-9.
64. Takeshita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Torii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 1982;82:319-22.
65. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
66. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* 1997;17-21.
67. Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J* 1994;151:65.
68. Heilman C, Beyersdorf F and Lutter G. Collateral growth: cells arrive at the construction site. *Cardiovascular Surgery* 2002;10:570-8.
69. Heil M, Eitenmüller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006;10:45-55.
70. Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967;23:595-6.

71. Franklin D, McKown D, McKown M, Hartley J, Caldwell M. Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs (abstract). *Fed Proc* 1981;30:339.
72. Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990;25:1103.
73. Schapper W. New Paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:193-8.
74. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:281-5.
75. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
76. Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:57.
77. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964;9:18-23.
78. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139-43.
79. Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, Hjalmarson A. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14:484-91.
80. Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinant of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subject. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:297-303.
81. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: A prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
82. Piek JJ, Van Leibern RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:275-82.
83. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
84. Çelik T, Çelik M, İyisoy A, Işık E. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the

- development of coronary collaterals. [Article in Turkish-Letter] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:429-30.
85. Salameh A, Zinn M, Dhein S. High D-glucose induces alterations of endothelial cell structure in a cell-culture model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:182–90.
 86. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000;102:185–90.
 87. Nolewajka A, Kostuc W, Rechnitzer P. Exercise and human collateralization: AN angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979;60:114.
 88. Werner GS, Figulla HR. Direct assessment of coronary steal and associated changes of collateral hemodynamics in chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2002;106: 435-40
 89. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003;67:535-8.
 90. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006;29:135-41.
 91. Dinçer İ, Ongun A, S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17:561-5.
 92. Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87:583-9.
 93. Fujita M, Sasayama S, Asanoi H, Nakajima H, Sakai O, Ohno A. Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988;77:1022-9.
 94. Aleyda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:58-60.
 95. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:248-53.
 96. Philip EN. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance i ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431.

97. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
98. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145-53.
99. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 2):H752-60.
100. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
101. Demirbağ R, Gür M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel O, Andaç MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol* 2007;116:14-9.
102. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.
103. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98: 1842-7.
104. Fujita M, Tambara K. Recent insights into human coronary collateral development. *Heart* 2004;90:246–50.
105. Dağdelen S. Editöryel Yorum: Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım ve Sol Ventrikül Fonksiyonları. *Ana Kar Der* 2002;2:96.
106. Frank MW, Harris KR, Ahlin K, Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonik vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:658-63.
107. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1088-93.
108. Gonçalves LM. Angiogenic growth factors: potential new treatment for acute myocardial infarction? *Cardiovasc Res*. 2000; 45:294-302
109. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, Windecker S, Eberli FR, Meier B. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1872-8

110. Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, Bolli R. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase 1 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI investigators. *Circulation* 1991; 83:739-746
111. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1256-62.
112. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38:263-71.
113. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Dovellini EV. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:121-5
114. Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, et al. Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res* 1990;24:271-7.
115. Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001;104:2784-90.
116. de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:197-202.
117. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84.
118. Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002;105:168-73.
119. Seiler C, Billinger M, Fleisch M, Meier B. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart* 2001;86:540-6.
120. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-9.

121. Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:949-55.
122. McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J* 1993;14:336-43.
123. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
124. Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:742-6.
125. Cypess M.A, Lehman S,William G, Tal I et al. Identification and importance of Brown adipose tissue in adult humans. *New Eng J of Med.*2009; 360: 1509 -1517. 76. Montague C T, S O’Rahilly. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-888.
126. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
127. Çiftçi Ç. et al. — The Adipocyte Hormones and Relationship with Metabolic Syndrome Components. *European Journal of Clinical Investigation* 2006; 36: 282.
128. Jernas M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540–1542.
129. Franck N, Stenkula KG, Ost A, Lindstrom T, Stralfors P et al. Insulin induced GLUT4 translocation to the plasma membrane is blunted in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual. *Diabetologia* 2007; 50: 1716–1722.
130. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033.
131. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 721–728.
132. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278 (5): 941-948.
133. Anna Karla Carneiro Roriz, Adriana Lima Mello, Juliana Fontes Guimarães, Fabiana Cajuhy dos Santos, Jairza Maria Barreto Medeiros, Lílían Ramos

Sampaio. Imaging Assessment of Visceral Adipose Tissue Area and Its Correlations with Metabolic Alterations. Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 698-704.

- 134. Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprahamian CJ et al. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes. Cell Physiol Biochem 2008; 22: 531–538.**
- 135. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. Int J Obes Relat Disord 2004;28(Suppl. 4):S12-S21.**
- 136. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. Biochem Soc Trans 2001;29:72-75.**
- 137. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol 2006;5:1-5.**
- 138. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. Nature Med 2004;10:126-127.**
- 139. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator- activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:463-478.**
- 140. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. Int J Epidemiol 1998;27:808-813.**
- 141. Moore HP, Silver RB, Mottillo EP, Bernlohr DA, Granneman JG. Perilipin targets a novel pool of lipid droplets for lipolytic attack by hormone sensitive lipase. J Biol Chem 2005;280:43109-43120.**
- 142. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol 2003;14:561-602.**
- 143. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. J Hypertens 1999;17: 555–560.**
- 144. Ying Lin Hyangkyu Lee, Anders H. Berg, Michael P. Lisanti, Lawrence Shapiro, and Philipp E. Scherer The Lipopolysaccharide-activated Toll-like Receptor (TLR)-4 Induces Synthesis of the Closely Related Receptor TLR-2 in Adipocytes THE journal of biological chemistry Vol. 275, No. 32, Issue of August 11, pp. 24255–24263, 2000**

145. G. Giugliano^a, G. Nicoletti^a, E. Grella^a, F. Giugliano^b, K. Esposito^b, N. Scuderi^c, F. D'Andrea^a Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women The British Association of Plastic Surgeons (2004) 57, 190–194
146. Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:162-169.
147. Trayhurn P, Duncan IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355.
148. Rajala MW, Scherer PE. Mini review: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773.
149. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220- 1234.
150. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Prediabet *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
151. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
152. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.
153. Lantieri WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP. Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47:30-2.
154. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005;54:275-83.
155. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88.
156. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 2005;51:578-85.
157. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
158. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-96.

159. Bell DS. Advances in diabetes for the millennium: the heart and diabetes. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):7.
160. Inchioistro S. Measurement of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus: comparison between KITT and HOMA-%S indices and evaluation of their relationship with the components of the insulin resistance syndrome. *Diabet Med* 2005;22:39-44.
161. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
162. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO;2000.
163. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
164. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
165. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556.
166. Onat A, Keleş İ, Sansoy V et al. Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kütle indeksi erkeklerde koroner olayları bağımsız öngördücüsü. *Türk Kardiol Dern Arş* 2001; 29: 430-436.
167. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703-12.
168. Haugen F, Dreven CA. The interplay between nutrients and the adipose tissue. *Proceed Nut Soc* 2007;66:171-182.
169. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E454-E461.
170. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-496.
171. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-125.

172. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Lazar MA, et al. The hormone resisitn links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
173. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad:mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006;14:S16-S19
174. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal- weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-1621.
175. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-1013.
176. Baldwin AS. Series introduction: the transcription factor NF-kB and human disease. 2001;107:3-6.
177. Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-695.
178. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue(AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endorinol Metab* 2005;90:2282-2289.
179. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281:26602-26614.
180. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglyceride affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-797.
181. Bjorntorp P. Do stres reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2:73-86.
182. Rebuffr-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stres and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav* 1992;52:583-590.
183. Hydrie MZI, Phil M, Shera AS et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Urban Pakistan (Karachi): Comparison of Newly Proposed International Diabetes Federation and Modified Adult Treatment Panel III Criteria. *Meta Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 119-124.
184. Scott M. Grundy. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 2399-2404.

185. Vague J. La differanciacion sexuelle, facteur determinant des formes de L'obesite. *Pres Med* 1947; 30: 339-340.
186. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
187. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003; 10: 121-128.
188. Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of Hyperlipidemia in Persons with Hypertension and/or Diabetes Mellitus and The Relationship to Coronary Heart Disease. *Am Heart J*. 1998; 116: 1713-1724.
189. Martinez MA, Puig JG, Mora M. et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein. *Met Clin Experiment*. 2008; 57:1232- 1240.
190. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
191. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
192. Temizhan A. Metabolik sendrom epidemiyolojisi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
193. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığının baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolo Dern Arş* 2002; 30:8-15.
194. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2: 231-237.
195. Gerich JE, Dailey G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):11.
196. Gören B, Fen T. Metabolik sendrom review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:686-696.
197. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:2-8.

198. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S34-8.
199. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-5.
200. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:742-8.
201. Barış E, Kabakçı G. Metabolik Sendromda Dislipidemi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
202. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8. (210)
203. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959-64.
204. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
205. Kantarcı G, Turkut N. Metabolik Sendrom ve Böbrek Hastalıkları İlişkisi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
206. Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG et al. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E891-E895.
207. Horita S, Zheng Y, Hara C et al. Biphasic regulation of Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter by angiotensin II type 1A receptor. *Hypertension* 2002; 40: 707-712.
208. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl AcadSci USA* 2003; 100: 14211-14216.
209. Viaz M, Jennings G, Turner A et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-3429.

210. Hall J. Mechanism of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertension* 1997; 10: 49S-55S.
211. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
212. Desouza C, Pendergrass M, Fonseca V. The insulin resistance syndrome and its vascular complications. *Am J Cardiol* 1999;32:16-20.
213. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
214. Gray RP & Yudkin JS *Int Textbook of Diabetes mellitus*, 1997.
215. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretso E, Hadanis S, Hajissavas I, et al. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and non-diabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999;22:465-71.
216. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high- risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
217. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
218. Blanke, H, Cohen, M, Karsch, Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:827
219. Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR, et al. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. *Int J Cardiol* 1997; 61:47.
220. Hirai, T, Fujita, M, Nakajima, H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction.
221. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y, Grobbee DE, SMART Study Group. High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals. *J Hum Hypertens* 2005;19:809–17.
222. Olijhoek JK, Koerselman J, de Jaegere PP, et al., SMART Study Group. Presence of the metabolic syndrome does not impair coronary collateral

- vessel formation in patients with documented coronary artery disease. *Diabetes Care* 2005;28:683–9.
223. Glasser SP , Selwyn AP , Ganz P . Atherosclerosis: risk factor and the vascular endothelium. *Am Heart J.* 1996;131:379-84.
224. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Markert T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:513-8.
225. Scholz D, Schaper W. Preconditioning of arteriogenesis. *Cardiovasc Res.* 2005;65:513-23.
226. Heil M, Schaper W. Pathophysiology of collateral development. *Coron Artery Dis.* 2004;15:373-8
227. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.
228. Zenon SK, Dimitrios TK, Nicholas AM, Evangelos PM, Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1991;67:687-690.
229. Laakso M, *Int Diabet Man*: 2003;15:1-8.
230. Zbinden R, Zbinden S, Billinger M, Windecker S, Meier B, Seiler C, et al. Influence of diabetes mellitus on coronary collateral flow: an answer to an old controversy. *Heart* 2005;9:1289-93.
231. Schapper W (Editorial). Collateral Circulation and Diabetes. *Circulation* 1999;99:2224-6.
232. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2003;14:61-4
233. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R et al. Abdominal obesity associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 2001; 154(2): 497-504.
234. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319 – 336.
235. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
236. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
237. Kar s. Obez kadın hastalarda vücut yağ miktarı ve yağ dağılım tipinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1997

238. Tanrıber G. Konisite indeksinin abdominal obezite tanısındaki yeri.Yüksek lisans tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1995.
239. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
240. Davidson S. Passmore R, Brock JF. *Human Nutrition and Dietics*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1972:3.
241. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.
242. Lukaski HC, Johnson PE, Lykken GJ, et al.Assesment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-817
243. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
244. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16-23.
245. Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
246. Colditz GA, Willet C, Rotnitzky A. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-486
247. Edward J, Willfred Y, Donna L, Laura N.M. Visceral Adiposity and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Car*23:465-71,2000.
248. Willfred Y, Donna L, Richard W, Laura N.M, Edward J, Jane B, Kwang-Weng C, Patria W. Visceral Adiposity and Incident Coronary Heart Disease in Japanese- American Men. *Diabetes Care* 22 :1808–1812, 1999.
249. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: E425-E432.
250. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis.*JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
251. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-2557.
252. Lemieux I, Alme´ras N, Maurie`ge P, Blanchet C, Dewailly E, Bergeron J, Despre´s JP. Prevalence of “hypertriglyceridemic waist” in men who

- participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. *Can J Cardiol.* 2002;18: 725–732.
253. Despre's JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38:52–63.
254. Nielsen S, Jensen MD. Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor? *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:200–204.
255. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: Contribution of adipocytokine adipocyte derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 1999; 18: 146 – 154.
256. Pouliot MC, Despre's JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460–468.
257. Shimabukuro M. Cardiac Adiposity and Global Cardiometabolic Risk New Concept and Clinical Implication. *Circ J* 2009; 73: 27–34.