

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KORONER ARTER
KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. TUĞBA KAPANŞAHİN COŞKUN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURİ BÜLENT BOYACI

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. BURAK SEZENÖZ

ANKARA
KASIM 2020

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

**SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KORONER ARTER
KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TUĞBA KAPANŞAHİN COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURİ BÜLENT BOYACI**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. BURAK SEZENÖZ**

**ANKARA
KASIM 2020**

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Tuğba KAPANŞAHİN COŞKUN
Baba Adı	Ramazan
Doğum Yeri/Tarihi	Safranbolu 30/07/1990
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2014 / 173889
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kardiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl:5 Ay:7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Visfatin Düzeyi ile Koroner Arter Kallateral Gelişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Dr. Tuğba KAPANŞAHİN COŞKUN, 30/11/2020 tarihinde yukarıda adı geçen tezini başarı ile sunmuştur. Dr. Tuğba KAPANŞAHİN COŞKUN'un ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. N. Bülent Boyacı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Prof. Dr. Haksun Ebino
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleriyle kendisinden çok şey öğrendiğim, tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya teşekkür ederim.

Bir üyesi olmaktan onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı'ndaki ihtisasım süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi, birikim, sabır ve özenleriyle yetişmemde her zaman yanımda olan, bizlere büyük bir aile olduğumuzu hissettiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel, Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın, Prof. Dr. Adnan Abacı, Prof. Dr. H. Murat Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Cemri, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu, Prof. Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy, Prof. Dr. Asife Şahinarslan, Doç. Dr. M. Kadri Akboğa ve Dr. Öğr. Üyesi Salih Topal 'a teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hayata geçirilmesinde yardımını esirgemeyip, her zaman yol gösterici olan abilerim Dr. Öğr. Üyesi Emrullah Kızıltunç' a, Uzm. Dr. Burak Sezenöz' e ve Uzm. Dr. Serkan Ünlü' ye ayrıca teşekkür ederim. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ile Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez' e teşekkürü ve minneti bir borç bilirim. Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Maddi manevi desteklerinin yanı sıra, karşılıksız sevgileriyle bana daima güç veren, her şeye sayelerinde sahip olabildiğim babam Ramazan Kapanşahin'e ve annem Satiye Kapanşahin' e, varlığıyla ne kadar şanslı olduğumu hissettiren kardeşim Kahraman Kapanşahin'e, desteği, sevgisi ve anlayışıyla hep yanımda olan eşim Doç. Dr. Kutay Coşkun'a sonsuz teşekkür ederim.

Varlığına bin şükrettiğim oğlum Mete Kağan'a ithafen...

Dr. Tuğba KAPANŞAHİN COŞKUN

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Koroner Dolaşım	4
2.2 Arterler.....	5
2.3 Koroner Arter Hastalığı	7
2.3.1 Ateroskleroz ve Patofizyolojisi.....	7
2.3.2 Risk Faktörleri.....	9
2.3.2.1 Geleneksel Risk Faktörleri	9
2.3.2.2 Yeni Risk Faktörleri	12
2.4. Koroner Kollateral Dolaşım	13
2.4.1 Koroner Kollateral Gelişimin Mekanizmaları	13
2.4.2 Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler	16
2.4.2.1 Tıkanıklığın ciddiyeti ve gelişme hızı	16
2.4.2.2 Angina pectoris	17
2.4.2.3 Kardiyovasküler risk faktörleri	17
2.4.2.4 Kalıtsal faktörler.....	17
2.4.2.5 Egzersiz	18

2.4.2.6 İlaçlar	18
2.4.2.7 Endojen mediyatörlerin etkisi	19
2.4.2.8 Oksidatif stres	20
2.4.3 Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik önemi	20
2.4.4 Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	22
2.4.4.1 Koroner Anjiyografi	22
2.4.4.2 Koroner İçi Doppler Basınç Ölçümleri	24
2.4.4.3 Diğer Yöntemler	25
2.5 Visfatin	25
2.5.1 Visfatinin Kardiyovasküler Etkileri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Çalışma Protokolü	31
3.1.1. Hasta alımı	31
3.1.2 Koroner Anjiyografi	33
3.1.3. Rutin laboratuvar inceleme	34
3.1.4. Visfatin Ölçümü	35
3.2. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri	37
4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri	38
4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri	39
4.4. Hastaların Anjiyografik Özellikleri	40
4.5. Koroner Kollateral Dolaşım ile Visfatin Düzeyi Arasındaki İlişki	42
4.6. Koroner Kollateral Gelişiminin Bağımsız Prediktörleri	43
4.7. ROC analizi	44

4.8. Korelasyon Analizi	45
4.9. Visfatin Düzeyinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu	45
4.10. Serum Visfatin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZET	72
9. SUMMARY	74
10. ÖZGEÇMİŞ.....	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Rentrop Kollateral Sınıflaması.....	23
Tablo 2. İyi ve kötü kollateral gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 3. İyi ve kötü kollateral gruplarının ekokardiyografi ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4. İyi ve kötü kollateral gruplarının ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 5. Hastaların rentrop skoruna göre dağılımı.....	41
Tablo 6. İyi ve kötü kollateral gruplarının anjiyografik bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo 7. İyi ve kötü kollateral gruplarının serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 8. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre iyi kollateral gelişiminin bağımsız prediktörleri.....	44
Tablo 9. ROC analizi.....	44
Tablo 10. Serum visfatin düzeyinin korele olduğu parametreler	46
Tablo 11. Demografik ve anjiyografik özelliklere göre serum visfatin değerlerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kardiyak Arteriyel Dolaşım (The American Heart Association'dan alınmıştır)	5
Şekil 2. Aterosklerozun Zaman Çizelgesi [31].	8
Şekil 3. LAD tıkanıklığında koroner kollaterali olmayan (A) ve olan (B) şematik resim. A) Gri alan infarkt alanını göstermekte, B) İnterarteriyel anastomozlar nedeniyle infarkt gelişmemekte [87].	22
Şekil 4. Rentrop Sınıflaması (A-Grade 0, B-Grade 1,C-Grade 2, D-Grade 3)	24
Şekil 5. İyi ve kötü kollateral gruplarındaki serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması ($p<0.001$).....	42
Şekil 6. Hastaların Rentrop derecesine göre serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması	43
Şekil 7. İyi kollateral gelişimini öngörmeye serum visfatin düzeyleri için ROC Curve	45

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokleri
CRP	: C-reaktif protein
Cx	: Sirkumfleks arter
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIF-1	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1
hs-CRP	: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
HUVECs	: İnsan umbilikal ven endotel hücre kültürü
IL	: Interlökin
IVUS	: İntravasküler ultrason
İGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokleri
KKD	: Koroner kollateral dolaşım
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LMCA	: Sol ana koroner arter
MI	: Miyokard infarktüsü
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid

Nampt	: Nikotinamid fosforibozil transferaz
NMN	: Nikotinamid mononükleotid
NO	: Nitrik oksit
PBEF	: Pre-B hücre koloni artırıcı faktör
PDA	: Posterior inen arter
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PLA	: Posterior lateral arter
RCA	: Sağ koroner arter
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hem ülkemiz hem de diğer gelişmiş ülkelerde erişkinlerdeki hastaneye yatış ve ölümün en önemli sebebidir. Koroner arter hastalığı (KAH), KVH'a bağlı en sık ölüm sebebi olup, kliniği asemptomatik evreden, akut koroner sendroma hatta ani ölüme kadar değişebilmektedir [1]. Son yıllarda koroner yoğun bakım ünitelerinin modernleştirilmesi, perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass cerrahisi alanlarındaki ilerlemeler sayesinde KAH'a bağlı mortalitede önemli derecede azalma kaydedilmiştir. Koroner arter hastalığı, tüm bu mevcut gelişmelere rağmen hastane içi mortalite ve morbiditenin hala önemli bir nedenidir [2].

Koroner kollateral dolaşım (KKD), sağlıklı kalpte mevcut olan fakat fonksiyon göstermeyen, koroner arterlerde kritik bir darlık veya total tıkanıklık meydana geldiğinde, lezyonun distalindeki iskemik miyokard sahalarında, perfüzyonu ve canlılığı korumak amacıyla, kan akışını idame ettiren, farklı koroner arterler arasında ya da lezyon olan koroner arterin bölümleri arasında adaptif, kronik bir cevap olarak aktif hale gelen yapılardır [3]. İyi gelişmiş koroner kollateral arterlerin iskemiye ve Q dalgalı miyokard infarktüsü (MI) sıklığını azaltmaları, infarktı sınırlandırıp sol ventrikül fonksiyonlarını korumaları böylece anevrizma sıklığını azaltmaları sayesinde hastane içi ve uzun dönemde mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalmıştır [4][5][6][7]. Günümüzde revaskülarizasyon teknikleri oldukça gelişmiş olmasına rağmen yeterli koroner revaskülarizasyonun sağlanamaması durumunda alternatif tedavi olarak koroner

kollaterallerin arttırılmasının faydalı olacağı bilinmektedir [4][6][7]. Bu sebeple kollateral damarların gelişimini etkileyebilecek faktörlerin incelenmesi için, son zamanlarda bu alanda yapılan çalışmalarda artış izlenmiştir [8][9].

Koroner kollateral dolaşımın gelişiminde miyokardiyal iskemi önemli rol oynamakla birlikte, basınç gradiyenti, anjiogenik büyüme faktörleri, artmış duvar stresi ve enflamasyonun da ilişkili olabileceği düşünülmektedir [10]. Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjiyogenez) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoroner anastomoz kanallarının büyüüp olgunlaşması (arteriyogenez) şeklinde olmaktadır [11]. İki mekanizmada da endotel hücreleri ve iskemik bölgeye göç eden trombosit ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır [12]. Erken evrede kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin göç etmesiyle büyüme sağlanmaktadır [5].

İlk olarak 1994 yılında bulunan visfatin molekülü, B hücre öncüllerinin maturasyonunu indüklediği saptanmış ve bundan dolayı pre-B hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) olarak adlandırılmıştır [13]. Visfatin, lökosit aktifleşmesini ve adezyon molekülü üretimini artırır. İnflamatuvar yanıt için sitokin sentezine sebep olduğu da gösterilmiştir [14]. 2005 yılında Fukuhara ve ark. visseral adipoz dokuda üretildiğinden bu adipositokine "visfatin" adını vermişlerdir [15]. Visfatin proanjiogeniktir. Hipoksi, anjiogenezi artıran bir durumdur ve hipoksi koşullarında visfatin gen transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir [16]. Visfatinin vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) konsantrasyonunu ve matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve 9'un ekspresyonunu artırarak endotel hücre

çoğalmasını ve migrasyonunu sağladığı böylece anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir[16][17] [18].

Kronik iskemisi olan hastalarda koroner kollateral gelişimi her zaman aynı düzeyde olmamakta, farklı derecelerde gözlenebilmektedir. Bu farklılığın sebebi genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilse de, net olarak bilinmemektedir. Anjiyogenez sürecindeki rolünden dolayı visfatinin KKD üzerinde de etkilerinin bulunabileceği düşünülebilir. Bu nedenle çalışmamızda, ciddi koroner arter hastalığı olan hasta popülasyonunda plazma visfatin düzeyi ile koroner kollateral dolaşımı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

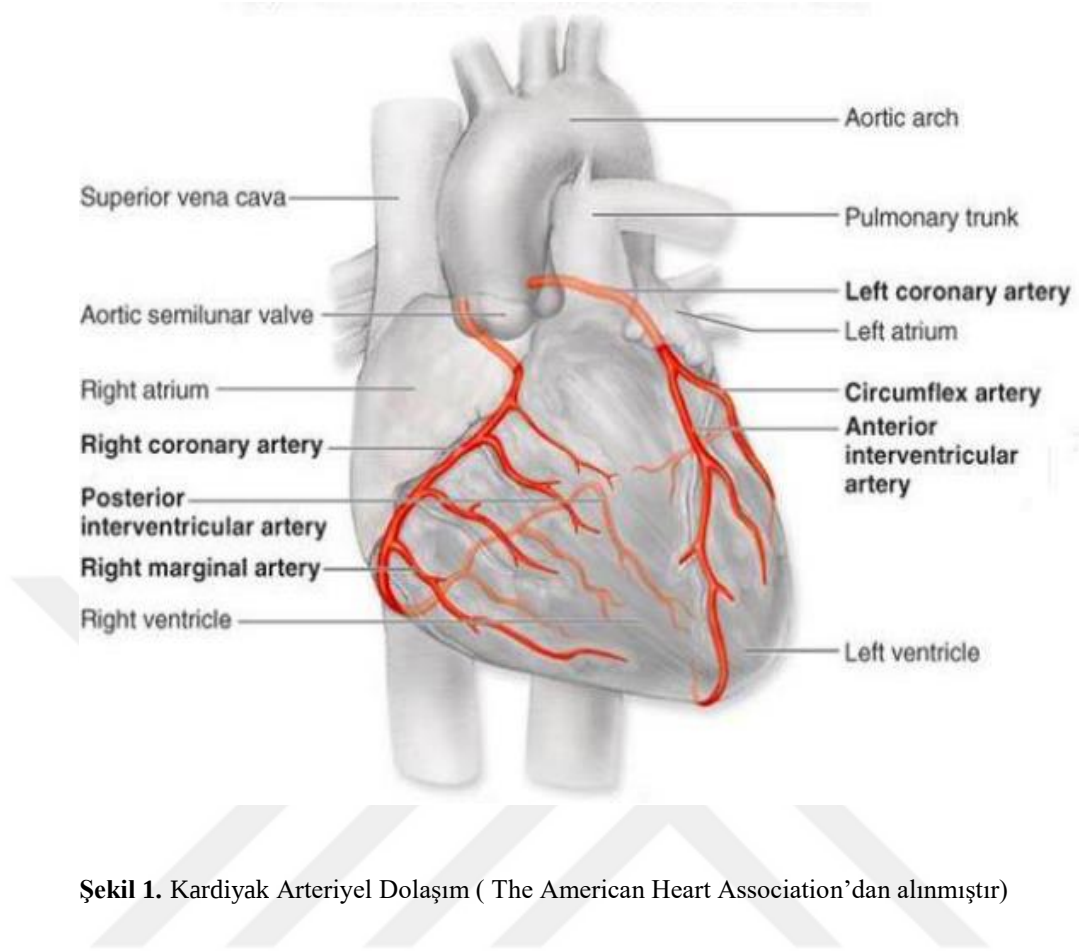
2.1. Koroner Dolaşım

Epikardiyal koroner arterler, aortik kökün sağ ve sol sinüs valsalva adı verilen bölgesinden çıkarlar ve pulmoner trunkusun önünde seyrederek. Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter (RCA) olarak adlandırılan epikardiyal koroner arterler kalbin beslenmesini sağlayan ana yapılardır [19].

Sol sinüs valsalvadan çıkan, sol ana koroner arter (LMCA), LAD ve CX olarak iki ana dala ayrılır. Anterior interventriküler aralıkta seyrederek kalbin apeksini dolaşan LAD, diyagonal ve septal dallarına ayrılır. Septal dalları LAD' den dik olarak ayrılır ve diagonal arterler ise sol ventrikülün anterolateral kısmına doğru ilerler.

Sirkumfleks arter, sol atrial apendiksin arkasından ilerleyerek, sol atrioventriküler olukta devam eder. Marjinal arterler ve sol atrial dallar CX' den çıkan başlıca arterlerdir [19].

Sağ sinüs valsalvadan dik açılı olarak çıkan RCA, sağ atriyal apendiksin altında sağ atriyoventriküler olukta ilerler. Burada konus arteri, sinus nod arteri ve akut marjin dallarını verir. İnsanların %70-85' inde posterior inen arter (PDA) distal RCA'dan çıkar. Yine çoğunlukla posterior lateral arteri (PLA) veren damar distal RCA' dır [19].



Şekil 1. Kardiyak Arteriyel Dolaşım (The American Heart Association'dan alınmıştır)

Bu damarlar, kendileriyle 90 derece açı yaparak miyokard içine ilerleyen, çapları daha küçük olan intramural damar ve arteriyoller şeklinde devam ederler ve sonrasında milimetrekarede 4000 adet kapiller olacak şekilde dağılırlar [19].

2.2 Arterler

Dolaşım sistemi; kanı pompalayan kalp, pompalanan kanı organ ve dokulara ileten arterler, kan ile doku arasında besin alışverişini ve toksik maddelerin kana geçişini sağlayan kapillerler ve toksik maddeleri kalbe geri taşıyan venöz ve lenfatik sistemlerden oluşmaktadır.

Arterler üç katmanlı duvar yapısına sahiptirler ve arterlerin gruplandırılmasında bu katmanların yapısı ve özellikleri rol oynar:

1) *Tunika intima*: Arter duvarının iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri ve bazal laminadan oluşan en iç tabakadır. Bazal laminanın dışında nadiren düz kas hücreleri bulunabilir [20].

2) *Tunika media*: Esas olarak düz kas hücrelerinden oluşan bu ara tabaka, intima tabakasından internal elastik membran ile adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır. Düz kas hücreleri arasındaki elastik fiberler, tip III kollajen ve proteoglikan diğer yapı maddeleridir [20].

3) *Tunika adventisya*: Longitudinal olarak yerleşmiş tip I kollajen ve elastik fiberler ile damar duvarını besleyen vazovazorumlardan oluşmuştur [20].

Geniş çaplı arterlerde her üç katman da mevcuttur. Musküler arterler de denilen orta çaplı arterlerde eksternal elastik membran yoktur. Çapları 0,1 ile 0,5 mm arasında değişen arteriyollerde ise internal elastik membran yoktur. Geniş ve orta çaplı arterler ile arteriyoller makrovasküler yapıyı oluştururlar. Media tabakası izlenmeyen, çapları 0.1 mm' den küçük olan kapillerler ise mikrovasküler yapı olarak adlandırılır. Kapillerlerde makrovasküler yapıdaki düz kas hücrelerinin yerini perisitler, adventisya tabakasının yerini de ince kollajen fiberleri almaktadır [21].

2.3 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı koroner arterleri etkileyen, koroner arterlerin daralması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan patolojileri kapsamakla birlikte, sıklıkla tıkalı nitelikteki plak gelişimi ile karakterize olan ateroskleroz ile oluşan bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı ülkemizde ve tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre, 2002 yılında KAH' a bağlı ölüm sayısı 7,1 milyon olarak saptanmıştır. 2020 yılında ise bu sayının 11,1 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir [22]. Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, tanımlanabilen mortalite nedenleri içerisinde KAH nedeniyle ölüm oranı 26 yıllık değerlendirme sonucunda %42 olarak bulunmuştur [23]. Bu bilgiler ışığında, dünya çapında etkili birincil önleme yaklaşımları uygulanmalı ve risk grupları belirlenmelidir.

Koroner arter hastalığı birçok klinik tablo, farklı belirti ve bulgular ile karşımıza çıkabilir. Herhangi bir klinik bulgu vermeden yıllarca sessiz kalabildiği gibi, yaklaşık hastaların yarısında başlangıç semptomu anjinal göğüs ağrısıdır. Koroner arter hastalığında hastalar kararlı anjina pectoris, kararsız anjina pectoris, ST yükselmeli MI ve ST yükselmez MI şeklinde prezente olabilir [24].

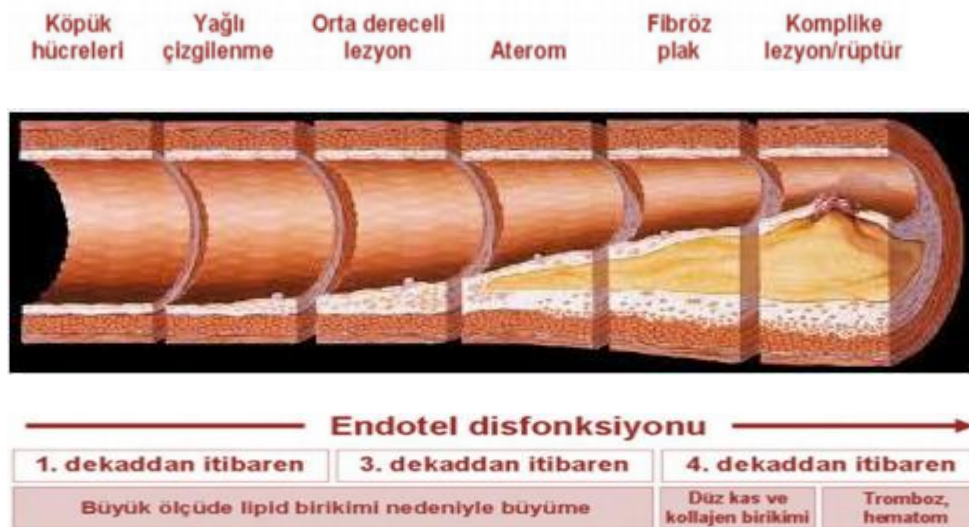
2.3.1 Ateroskleroz ve Patofizyolojisi

Erişkin mortalite ve morbiditesinin en sık nedeni olan aterosklerozun patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Daha önceleri, aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitleri gözlenmiş ve sadece bunların ateroskleroza neden olabileceği öne sürülmüştür [25]. Fakat sonrasında yapılan çalışmalarda, aterosklerotik plak

gelişminde oldukça dinamik etkileri olan dokuların da olduğu saptanmıştır [26]. Ateroskleroz, intima tabakasında ve altında multifokal kalınlaşmalara neden olan kronik ve lipid bağımlı immüno-inflamatuvar bir hastalıktır [26][27].

Aterosklerotik süreç özellikle endoteldeki hasar ile başlamaktadır. Aterosklerozun patogenezi için kabul gören hipotez, endotel hasarı sonucu gelişen endotel disfonksiyonu ile aterosklerozun tetiklendiğini savunan, 1976 da Ross ve arkadaşlarının öne sürdüğü "hasara yanıt" hipotezidir [28].

Endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit (NO) üretimi azalır, serbest radikal oluşumunda artış olur. Ayrıca lökositlerin adezyonu kolaylaşır, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı ile endotel geçirgenliği artar. Bu bölgelerde biriken düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) makrofajlar tarafından fagositozu ile köpük hücreleri oluşur ve sonucunda yağlı çizgilenmeler meydana gelir [29]. Plak yapısı bu yapıya fibroblast ve düz kas hücrelerinin eklenmesi ile oluşur. Plakın matür hale gelmesi için ise özellikle tip 1 ve 3 kollajenlerin bu içeriğe eklenmesi gerekir [30].



Şekil 2. Aterosklerozun Zaman Çizelgesi [31].

Bir aterosklerotik plağın içeriği, o plağın kararlılığını gösterir. Fibroz başlığı ince, makrofajlarca zengin, düz kas hücrelerinden fakir, kalsifikasyonu az, yeni damarlanmanın fazla olduğu, büyük, nekrotik çekirdekten zengin plaklar, parçalanmaya yatkın kararsız ve hassastırlar. Rüptüre olmaya yatkın hassas plakların diğer bir özelliği de dışa doğru yeniden şekillenmenin (remodeling) olmasıdır. Plak lümene doğru büyür ve lümeni daraltırsa kronik stabil angina, plak erozyonu veya rüptürü olursa akut koroner sendrom (AKS) kliniğine neden olur [32][33].

Ateroskleroza önlemek ve hastalığı olan kişilerde olayların tekrarlamasını engellemek için aterosklerotik risk faktörlerinin iyi bilinmesi önemlidir.

2.3.2 Risk Faktörleri

Modifiye edilebilen risk faktörlerinin azaltılması hem KAH' ın oluşmasını azaltarak primer korumayı hem de oluşan hastalığın tekrarlamasını engelleyerek sekonder korumayı sağlayabilir [34].

Günümüzde KAH risk faktörleri; modifiye edilen ve edilmeyen risk faktörleri ile geleneksel ve yeni risk faktörleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir.

2.3.2.1 Geleneksel Risk Faktörleri

Yaş ve Cinsiyet:

İlerleyen yaş KAH'ın oluşumuna ve gelişimine yönelik en güçlü bağımsız risk faktörüdür. Koroner kalp hastalıkları riski erkeklerde 45 yaş ve üzerinde, kadınlarda ise 55 yaş ve üzerindeki dönemde veya postmenapozal dönemdeki

kadınlarda oldukça fazladır [35]. Yaş arttıkça kalsifiye plak sayısının, plak uzunluğunun, ayrıca tutulan segment sayısının arttığı ve daha fazla negatif remodeling olduğu, KAH nedeniyle intravasküler ultrason (IVUS) yapılan hastalarda gösterilmiştir [36].

Aile Öyküsü

Kadınlarda 65 yaşın, erkeklerde 55 yaşın altındaki 1. derece akrabalarda KAH hikayesi olması riski 2 kat fazla kılmaktadır. Genetik etkiye bağlı gelişen KAH'ın neredeyse tamamı poligeniktir.

Sigara

Sigara en önemli değiştirilebilir risk faktörü olup, kan basıncı, sempatik tonus ve miyokardiyal oksijen sunumunu olumsuz etkiler. Buna ek olarak aterotrombozu da önemli derecede tetiklemektedir. Sigara yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesini düşürmekte, LDL kolesterolün oksidasyonunu, trombosit agregasyonunu artırmakta ve endotel hasarına neden olmaktadır. Ayrıca monositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artmaya ve endotel kaynaklı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin işlevlerinde veya düzeylerinde bozulmalara neden olmaktadır [37][38]. Tüm bu etkiler içilen sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Dolayısıyla günde sadece birkaç sigara içmek bile risk oluşturmaktadır [39].

Hipertansiyon

Küresel bir halk sağlığı sorunu olan hipertansiyon (HT) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar erişkinin HT'si vardır ve 2025 yılında 1,5 milyarı aşması beklenmektedir [40]. Hipertansiyon;

sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, renin anjiyotensin aktivitesinde ve sitokin salınımında artışa ve ayrıca vazodilatör ajanların azalmasına bağlı olarak endotel disfonksiyonuna neden olur ve ateroskleroza başlatır [41].

Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM) dünya çapında prevalansı artan bir hastalık olup, 2011 yılında 360 milyon insanı etkilemiştir. DM, kadınlarda dört kat erkeklerde ise iki kat KAH risk artışı ile ilişkilidir ve diyabetik hastaların en sık ölüm nedeni KAH' tır [42]. Hiperglisemi endotel disfonksiyonuna sebep olup, trombosit fonksiyonlarını ve vasküler inflamasyonu etkileyerek koroner arter hastalığına yol açmaktadır [43]. MI geçirmiş diyabetik olmayan hastalar ile sadece diyabeti olan hastalar karşılaştırılmış ve riskin aynı olduğu görülmüştür. Bundan dolayı DM, KAH eş değeri olarak kabul edilmiştir [44].

Dislipidemi

Yüksek LDL, trigliserit, total kolesterol seviyeleri ve düşük HDL seviyesi KAH için bağımsız birer risk faktörleridir [34]. Plazmadaki LDL partikülleri endotele infiltre olarak arter duvarında oksidasyona uğrar ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur [45]. En aterojenik grup LDL partikülleri olup, tedavide asıl hedef LDL seviyelerini düşürmek olmuştur [35]. LDL seviyesinde her 40 ml/dl' lik düşüş ile morbidite ve mortalitede %22' lik azalma saptanmıştır [46]. HDL kolesterolün ise yaklaşık 1 mg/dl düşmesi KAH riskinin %2-3 artırmasına neden olmaktadır. Metabolik sendromun bir bileşeni olan trigliserit yüksekliği, KAH riski ile ilişkili bulunmuştur [47].

Sedanter Yaşam ve Obezite

Egzersiz miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmasının yanında, kan basıncını, diyabet insidansını, vücuttaki yağlanmayı azaltır, ayrıca dislipidemi ve vasküler enflamasyonu olumlu yönde etkiler. Ayrıca endotel fonksiyon bozukluğunu iyileştirmekte, insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırmaktadır. [48].

Obezite insülin direncinde ve sempatik tonusta artmaya, hiperlipidemiye ve hiperkoagülabilitateye sebep olarak, KAH'a zemin hazırlar. Kilo vermek primer ve sekonder kardiyovasküler koruma açısından önerilmektedir [49].

2.3.2.2 Yeni Risk Faktörleri

Yukarıda bahsedilen geleneksel risk faktörleri dışında ateroskleroz ve KAH ile ilişkilendirilmiş yeni risk faktörleri de vardır.

Enflamatuar Belirteçler

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ve fibrinojen, aterosklerotik plak gelişimi ve enflamatuar süreç hakkında fikir veren yeni risk faktörleridir [50][51].

Trombotik Belirteçler

Homosisteinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [52]. Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz da plak rüptürü ve aterotrombotik olaylar için bağımsız bir biyobelirteçtir [53].

2.4. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateral dolaşım, sağlıklı kalpte mevcut olan fakat fonksiyon göstermeyen, koroner arterlerde kritik darlık veya total tıkanıklık meydana geldiğinde, lezyonun distalindeki iskemik miyokard sahalarında, perfüzyon ve canlılığı korumak amacıyla, kan akışını idame ettiren, farklı koroner arterler arasında ya da lezyon olan koroner arterin bölümleri arasında adaptif, kronik bir cevap olarak aktif hale gelen yapılardır.[3].

İngiliz anatomist Richard Lower, 1869’da ilk kez koroner arterler arasında anastomotik bir aę olabileceğini öne sürmüştür [11]. 1956 yılında Baroldi ve arkadaşları, doğum sırasında insan kalbinde lümen çapı 20-350 µm ve uzunluğu 1-5 cm olan tirbuşona benzeyen kollateral damarların varlığını göstermişlerdir [54]. Takeshita ve arkadaşları koroner kollateral damarların iskemiye cevap olarak meydana geldiğini, istirahattheyken kollateral damarların afonksiyone olup, ihtiyaç duyulduğunda kısa bir sürede fonksiyonel hale geldiğini belirtmişlerdir [55].

Darlık bulunmayan sağlıklı bir koroner dolaşımda fonksiyon göstermeyen kollateral damarların çapları çok küçüktür, dolayısıyla anjiyografide görüntülenemeyip ancak ölüm sonrası otopsi incelemelerinde saptanmışlardır. Herhangi bir koroner arterde kritik bir darlık veya tıkanıklık geliştiğinde, afonksiyone kollateral ağda basınç gradienti oluşur ve kan akımı artar. Kan akımı ile 100 mikrometreye kadar genişlediklerinde anjiyografide saptanabilirler [5].

2.4.1 Koroner Kollateral Gelişimin Mekanizmaları

Koroner kollateral damar oluşumunun hem daha önceden var olan vasküler yapılardan kapiller damarların tomurcuklanmasıyla (anjiyogeneze), hem de

anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşmasıyla (arteriyogenez) olduğu ve iki mekanizmanın birlikte meydana geldiği kabul görmektedir [56]. Damar oluşumunda temel olarak vaskülogenez, anjiogenez ve arteriyogenez olmak üzere 3 farklı mekanizma tanımlanmıştır [57].

Vaskülogenez

Embriyoda damarsal gelişimin en erken evresidir. Vaskülogenez, yolk sak kesesinde mezodermal hücrelerin anjiyoblastlara farklılaşmasıyla başlar. Anjiyoblastlar in situ olarak farklılaşarak primer kılcak pleksuslar oluşturur ve diğer anjiyoblastlar kılcak damarlarla göç eder ve birleşirler. Anjioblastların veya kan adalarının füzyonu, gelişim dönemi boyunca yeniden yapılanarak bir kılcak pleksusun oluşması ile sonuçlanır. Anjiyoblastların VEGF, granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve çeşitli sitokinler aracılığıyla vaskülogenezi başlattığı düşünülmektedir [58].

Anjiyogenez

Vaskülogenez sonrası ilkel damarsal ağın büyümesi, olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi ile olgun damarsal ağa dönüşmesi anjiyogenez olarak tanımlanmaktadır. Anjiyogenez, mevcut olan damarlardan yeni damarların tomurcuklanarak gelişmesi, periendotelyal hücrelerle birlikte prekapiller arteriyol ve kapillerlere farklılaşması ile karakterizedir [59].

Anjiyogenez çok basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin her bir aşaması birçok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolündedir. Dokuda gelişen hipoksi sonucunda transkripsiyonel bir faktör olan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) yapımı artar. Doku iskemisine verilen

ilk yanıt HIF-1 aracılığıyla NO sentezi artması ve bunun sonucu olarak meydana gelen vazodilatasyondur. Ayrıca, HIF-1'in VEGF'yi de artırması sonucu damarsal geçirgenlik kolaylaşır. Artan damarsal geçirgenlik sonucunda plazma proteinleri damar dışına çıkar ve göç etmekte olan endotel hücrelerine geçici destek sağlar. Hücre dışı matriksi yıkararak, göç etmekte olan endotel hücrelerine alan sağlayan MMP ve diğer proteazlar anjiyogeneze önemli rol oynar. Ayrıca, MMP; VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin de serbestleşmesine katkıda bulunur. Endotel hücreleri hücre dışı matriksin yıkımı sonrasında çoğalarak, fiziksel bariyerlerin de ortadan kalkmasıyla uzak bölgelere göç eder. Hücre dışı matrikse göç eden endotel hücreleri kordonlar şeklinde sıralanarak kılcal damarları meydana getirirler. Bu süreçte VEGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra anjiyopoetin 1 ve anjiyopoetin 2 gibi sitokinler de rol oynar. Anjiyopoetin 1 endotel hücreleri için kemotaktik olup endotelial ve peri-endotelial hücreler arasında etkileşimi sağlarken, anjiyopoetin 2 de anjiyogenezi uyarır. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) de perisitlerin ve düz kas hücrelerinin oluşmakta olan damar ağına toplanmasına yardım eder [60].

Arteriyogeneze

Arteriogeneze önceden var olan ama fonksiyonel olmayan veya yeni oluşan kollateral yapıların ekstraselüler matriks ve vasküler düz kas hücreleri ile çevrelenerek, vazomotor özellikler içeren fonksiyonel bir damar yapısına dönüşmesi olarak tanımlanır. Vazomotor düz kasların gelişimi ve endotelin mitoz bölünmesiyle yürütülen bu süreç birçok büyüme faktörüne kontrol edilmektedir. Bunlardan en önemlisi endotel hücrelerine özgü FGF' dir. [61]. Trombosit kökenli

büyüme faktörü, periendotel hücrelerinin yeni filizlenen damarların etrafına doğru göç etmesinde önemli bir role sahiptir [59].

Koroner arterde akımı kısıtlayan darlık geliştiğinde poststenotik basınçta düşme nedeniyle kan akımı önceden var olan kollateral damarlara yönelir. Bu damarlar saatler-günler içerisinde 20-50 kat çap artışı ile makroskopik olarak görünebilir arterlere dönüşmektedir. Bu süreçte shear stres (duvar stresi), NO, b-FGF, GM-CSF'nin etkin rol aldığı gösterilmiştir. Yüksek basınç ve volümde akan kanın kollateral damarlara dolmasıyla, endotelin geçirgenliği artar ve protein ve fibrinojen damar dışına sızar. Kollateral gelişimi esnasında damar çapının artması için, proteinden ve ekstraselüller matriks elemanlarından zengin bir mikroçevre oluşur [62].

2.4.2 Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.4.2.1 Tıkanıklığın ciddiyeti ve gelişme hızı

Koroner kollateral gelişimini etkileyen en önemli faktör koroner arterdeki darlığın ciddiyeti ve gelişme süresidir. Lezyon ciddiyeti arttıkça, anjiyografik olarak kolaterallerin saptanabilme ihtimali artar [63]. Kollateral gelişimi darlık derecesi yaklaşık %80 olduğunda başlar ve en az % 90 darlık civarında kollateral damarlar anjiyografik olarak görüntülenebilir [64].

Ateroskleroz kronik bir seyirde, yavaş oluştuğunda daha iyi kollateral gelişimi görülmektedir. Otopsi yapılan KAH'lı bireylerden, yavaş gelişen koroner darlığı olanlarda koroner kollaterallerin daha iyi geliştiği gözlenmiştir [54].

Kollateral gelişiminde lezyonun yeri de önemlidir. Daha proksimalde bulunan koroner darlığın, daha iyi kollateral gelişimi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır [64].

2.4.2.2 Angina pectoris

Koroner kollateral damar gelişiminde angina pectoris varlığı ve süresi önemli bir faktördür. Ölmeden önce göğüs ağrısının süresi ve şiddeti ile yaptığı otopsi incelemelerindeki kollateral gelişim derecesini karşılaştıran Fulton [65] koroner kollateral gelişiminin daha iyi olduğu hastalarda, şikayetlerin daha uzun süredir mevcut olduğunu saptamıştır. Yapılan çalışmalarda anginal yakınmaların şiddetinin ve süresinin kollateral dolaşımını olumlu etkilediği görülmüştür.

2.4.2.3 Kardiyovasküler risk faktörleri

Koroner kollateral damar gelişimi üzerine kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri incelenmiş ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. İleri yaş, sigara, genetik yatkınlık, HT, hiperkolesterolemi ve DM gibi ateroskleroz patofizyolojisinde bulunan birçok kardiyovasküler risk faktörünün kollateral damar gelişiminde de rol oynadıkları görülmüştür [66].

2.4.2.4 Kalıtsal faktörler

Kalıtsal faktörler, koroner kollateral gelişimi ve yaygınlığını önemli derecede etkiler. Yapılan hayvan çalışmalarında, kalıtsal faktörler nedeniyle kollateral dolaşımın transmural yayılımında farklılıklar saptanmıştır [19].

2.4.2.5 Egzersiz

Egzersizle ilgili yapılan iki çalışmada, egzersiz ile anjiyografik olarak saptanabilen koroner kollateral varlığı arasında ilişki gösterilememiştir [67]. Egzersizin koroner kollateral gelişiminde etkisinin olabileceği yönündeki inanışa rağmen bu görüş bilimsel olarak kanıtlanamamıştır.

2.4.2.6 İlaçlar

Koroner kollateralleri dilate eden beta-adrenerjik agonistler ve nitratlar kollateral gelişimini olumlu etkilerken, alfa-agonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri kollateral gelişimini etkilemezler [68][69]. Yapılan bazı çalışmalarda β -blokerlerin miyokardın azalmış oksijen talebi sebebiyle kollateral kan akışını azalttığı saptanmıştır [70]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve statinlerin, deneysel çalışmalarda kollateral dolaşım üzerinde olumlu etkileri gösterilmesine rağmen, bu alandaki çalışmaların sayısı yetersizdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin bradikinin üzerinden koroner kollateral gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [71]. Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) koroner kollateral damar gelişimine etkisinin olmadığı saptanmıştır [72]. Statinlerin etkisi kullanım süresi ve kullanılan doz ile ilişkilidir. Statinin üç aydan fazla süreyle 10 mgr ve daha yüksek dozlarda kullanıldığında koroner kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır [73]. Düşük dozlarda kullanılan aspirinin, KKD'yi olumlu yönde etkilediği, yüksek dozlarda kullanıldığında ise olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir [74].

2.4.2.7 Endojen mediyatörlerin etkisi

Koroner arter hastalığı olan bireylerde intrakoroner büyüme faktörleri konsantrasyonları aterosklerozun ciddiyeti ve kollateral akım ile doğru orantılı olarak bulunmuştur [75]. FGF ve VEGF, koroner kollateral gelişiminde en fazla önemi olan iki büyüme faktörü olarak gösterilmektedir. Hipoksik koşullarda, vasküler düz kas hücreleri, miyokard hücreleri ve monositler tarafından VEGF üretilir. VEGF anjiyogenezin en önemli maddesi olan NO'yu artırarak, vazodilatasyonu sağlar. Ayrıca monosit kemotaksisini regüle ettiği, adezyon moleküllerinin ve proteazların ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [76]. Schultz ve ark. [56] kollateral gelişen bireylerde VEGF seviyesini yüksek bulurken, kollaterali olmayanlarda düşük VEGF seviyesi saptamışlar ve VEGF'nin hipoksiye yanıtının düşük olduğunu bulmuşlardır.

Hem arteriyogenez hem anjiyogenez basamaklarında gösterilen FGF' nin, koroner darlığı bulunan köpeklerde yapılan bir çalışmada; endotel hücre proliferasyonunu sağlayıp, KKD yoğunluğunu ve kollateral kan akımını arttırdığı gösterilmiştir [77].

Anjiyogenezi tetikleyen en önemli maddelerden biri olan NO, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu durdurmakta, endotel hücre migrasyonunu ve tüp oluşumunu tetiklemektedir. Murohara ve ark. [78] VEGF ile anjiyogenezin uyarılabilmesi için NO'nun gerekli olduğunu göstermişlerdir.

Endojen anti-anjiyogenik bir faktör olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) NO'yu inhibe ederek vazodilatasyonu engellemekte, damar direncini artırmakta, kan akımını azaltmakta ve koroner kollateral gelişimini olumsuz etkilemektedir [79].

2.4.2.8 Oksidatif stres

Deneysel ve klinik çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin artmasıyla ortaya çıkan oksidatif stresin endotel disfonksiyonuna sebep olduğunu göstermişlerdir. Kollateral gelişiminde önemli rol oynayan arteriyogenez ve anjiyogenez basamamları endotel ilişkilidir. Bundan dolayı, oksidatif stresin endotel fonksiyonunu bozarak, koroner kollateral gelişimi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Ancak, antioksidan tedavi ve oksidatif stresin koroner kollateral gelişimi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda çelişkili veriler ortaya çıkmıştır.

2.4.3 Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik önemi

Geçmişte insanlarda koroner kollaterallerin faydaları hakkında çelişkili düşünceler mevcutken, artık koroner kollaterallerin miyokard iskemisi veya nekrozunun ciddiyetini azaltarak KAH'da önemli avantajlar sağladığı iyi bilinmektedir. Kollaterallerin iskemiye önleyerek [6][7], infarkt alanının azalmasını [4][5], sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesini [80][81], infarkt sonrası ejeksiyon fraksiyonunun iyileşmesini ve böylece morbidite ve mortalitenin azalmasını ve kronik süreçte sağkalımın artmasını sağlamak gibi yararları mevcuttur [70]. Fakat, genellikle iyi gelişmiş KKD varlığı ciddi KAH' a işaret etmektedir.

Tam tıkanma öncesinde kısa süreli koroner akım yetersizlikleri kollaterallerin gelişmesini sağlayarak, miyokard hasarının azalmasında rol oynar. Aterosklerotik darlık zaman içinde yavaş meydana geldiğinde, koroner kollaterallerde olasılıkla iskemi “ön koşullanma mekanizması” ile gelişme

görülmekte, böylece MI oluşmasını engellemekte veya MI yayılımını kısıtlamaktadır. Cohen ve Rentrop [64] perkütan transluminal koroner anjiyoplasti yöntemiyle yaptıkları prospektif bir çalışmada koroner kollateral dolaşım varlığında, balonun şişirilmesi esnasında kollaterallerin açıldığı ve akımın kollaterallere doğru arttığını saptamışlardır. Burada iskemik korunmanın etkinliği sol ventrikül duvar hareket bozukluğu ve ST segment yükselmesi takibi ile ayrıca transmiyokardiyal laktat düzeyi değerlendirilerek belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda koroner kollaterali iyi gelişenlerin, akut iskemi durumunda hemodinamilerinin daha iyi olduğu, ejeksiyon fraksiyonlarının ve böylece kardiyak indekslerinin daha yüksek olduğu ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük olduğu saptanmıştır [82]. Thrombolysis In Myocardial Infarction-1(TIMI-1) çalışmasında; fibrinolitik tedavi uygulanmış ve başarılı fibrinolitik kriterleri sağlanmamış hastalardan iyi kollaterali olanlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek, kreatin kinaz enzim düzeyi daha düşük bulunmuştur [83].

Koroner kollaterallerin iyi gelişmiş olmasının, aritmi riskini azalttığı öne sürülmüştür. Garza ve ark. köpeklerde koroner kollaterallerin antiaritmik etkinliğini değerlendirmişler ve iyi gelişmiş kollaterali olan grupta ventriküler fibrilasyon eşiğini daha yüksek bulmuşlardır [84]. Meier ve ark. yaptıkları çalışmada [85], QT intervalinin, akut miyokardiyal iskemi durumunda iyi gelişmiş kollateral varlığında daha az uzadığını saptamışlardır.

İyi gelişmiş KKD'si olan hastaların prognozu, KKD'si olmayan veya kötü olan hastalara göre daha iyidir. Antoniucci ve arkadaşları akut MI nedeniyle primer perkütan koroner girişim uygulanan 1164 hastada, anjiyografik olarak

kollateralleri olan ve olmayan hastaları karşılaştırarak, kollateral dolaşımın sağkalım üzerine yararını araştırmış ve sağkalım oranlarının kollateralleri olan hastalarda önemli derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır [86].

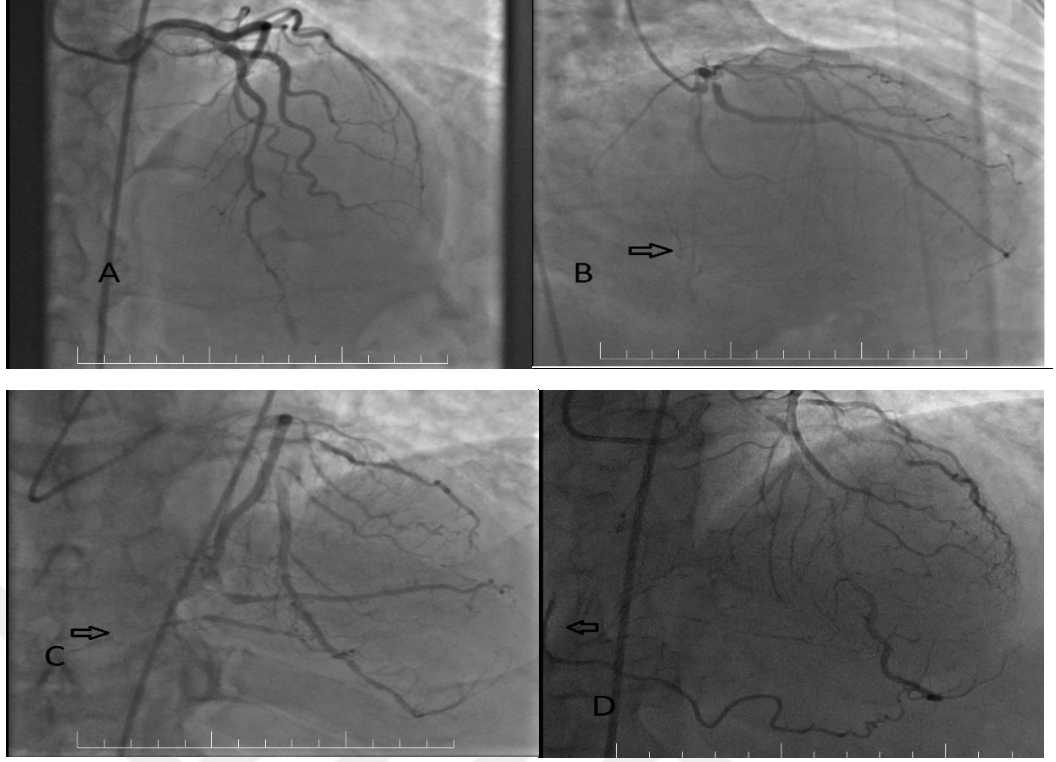
Şekil 3. LAD tıkanıklığında koroner kollaterali olmayan (A) ve olan (B) şematik resim. A) Gri alan infarkt alanını göstermekte, B) İnterarteriyel anastomozlar nedeniyle infarkt gelişmemekte [87].

2.4.4.1 Koroner Anjiyografi

Anjiyografik yöntemle KKD'yi belirlemek ve sonrasında sınıflandırmak amacıyla çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Werner ve Gibson KKD'yi sınıflandırmak için kollateral damarın çapını değerlendirmişlerdir. Rentrop ve ark. [89] ise koroner darlığı olan hastalarda balon anjiyoplasti sırasında stenotik segmentte balonu şişirerek akut tıkanıklık oluşturmuşlar ve iki taraflı koroner anjiyografi ile kollateral alan arterin doluşuna göre KKD'yi sınıflandırmışlardır. Koroner akım indeksiyle kıyaslandığında, KKD'yi belirlemek ve sınıflandırmak için Rentrop sınıflamasının en uygun anjiyografik yöntem olduğu saptanmıştır [88].

Tablo 1. Rentrop Kollateral Sınıflaması

Grade 0	Herhangi bir kollateral akımın görüntülenememesi
Grade 1	Lezyonlu koroner arterin yan dallarının görüntülenmesi ancak epikardiyal damar segmentinin görüntülenememesi
Grade 2	Epikardiyal damar segmentinin yan dallarla birlikte bir kısmının görüntülenip, tamamının görüntülenememesi
Grade 3	Epikardiyal damar segmentinin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi



Şekil 4. Rentrop Sınıflaması (A-Grade 0, B-Grade 1, C-Grade 2, D-Grade 3)

Yıkanma kollaterometri (Washout collaterometry) KKD' nin belirlenmesi ve sınıflandırılması için kullanılan yarı-niteliksel bir yöntemdir [90]. Lezyonlu koroner arterde, balon şişirilmeden hemen önce, kontrast madde balonun distaline verilir ve balon şişirilir. Ardından kontrast maddenin ortamdan uzaklaştırılma hızı hesaplanır. KKD iyi gelişmişse kontrast madde ortamdan en fazla 11 atımda uzaklaştırılabilmektedir. [90].

2.4.4.2 Koroner İçi Doppler Basınç Ölçümleri

Koroner içi basınç veya doppler temelli ölçümler koroner kollateral akımların değerlendirilmesinde referans yöntemdir. Basınçlı fraksiyonel kollateral kan akımı indeksi, balon ile tıkanma esnasında veya tam tıkanmada, distal koroner akım ile aortik akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlar [82]. Kollateral

akım indeksi (KAİ) [91] eşzamanlı ölçülen ortalama aortik basınç (Pao), ortalama distal koroner tıkaçıcı basınç (Ptıkaçıcı), santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesi ve $KAİ = (Ptıkaçıcı - SVB) / (Pao - SVB)$ formülü ile hesaplanır. Sonuç 0.24'den fazla olduğunda iyi gelişmiş kollateral akım varlığı düşünülür.

2.4.4.3 Diğer Yöntemler

Koroner kollateral dolaşımı belirlemek için pozitron emisyon tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi gibi non-invazif tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Fakat maliyetli olmaları ve yorumlanmasında tecrübeli uzmanlara ihtiyaç duyulması sebebiyle klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır.

2.5 Visfatin

Adipositokin ailesinin en yeni üyelerinden olan visfatin polipeptidi, 491 aminoasitten oluşur ve 52 kDa ağırlığındadır. Visfatin geni 7. kromozomda yer almaktadır [92]. Samal ve ark'ı, 1994'te lenfositlerden salınan sitokin benzeri molekülleri ararken visfatini bulmuşlardır. İnterlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini artırarak B hücre öncüllerinin maturasyonunu sağlayan bu molekül ilk olarak PBEF olarak adlandırılmıştır [13]. Ayrıca nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamidten, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir [93]. 2002 yılında Rongvaux ve ark. PBEF'i NAD biyosentezinde yer alan Nampt olarak tanımlamışlardır [94]. Fukuhara ve ark. tarafından 2005 yılında insülinomimetik etkileri olan bir

adipokin olarak tanımlanmıştır. Temel olarak adipositlerden salgılandığı visseral adipoz dokuda fazlaca bulunduğu için "visfatin" adı verilmiştir [15].

Önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olan visfatin, çeşitli hücreler tarafından sentezlenir. Temel olarak visseral yağ dokusunda eksprese edilir. Yapılan çalışmalarda; plazma visfatin düzeylerinin, visseral yağ kitlesiyle güçlü korelasyon gösterirken, subkutan yağ kitlesiyle zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır [15]. Ancak visfatin sadece visseral yağ dokusunda değil, monosit, lenfosit, nötrofil, pnomosit ve hepatositlerde de sentezlenmektedir [14]. Bir çalışmada plazma visfatin seviyesinin asıl kaynağının lökositler, özellikle de granülositler olduğu bildirilmiştir [95]. Ayrıca adipoz dokunun adipositler dışında makrofajlar, fibroblastlar gibi birçok hücre tipini içerdiği [96] ve obezite ile korele şekilde visseral yağ dokusundaki makrofaj sayısı arttığı gösterilmiştir. Bu bulgulara göre visfatinin asıl kaynağının adipositler değil, yağ dokusundaki makrofajlar olabileceği ileri sürülmüştür [97].

Plazma visfatin düzeylerinin göbek çevresi ve bilgisayarlı tomografiyle gösterilmiş visseral yağ kitlesi ile ilişkili olmayıp, VKİ ve vücut yağ oranı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [98]. Prospektif bir kohort çalışmasında, normal ağırlıklı kişilerle artmış vücut ağırlığı olan kişiler kıyaslandığında; morbid obezlerde artmış visfatin düzeyleri gösterilmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrasında 6 aylık izlem sonunda kilo kaybıyla beraber visfatin düzeyleri normale gelmiştir [99].

Visfatin, nötrofil apoptozisini inhibe edip, lökosit adezyonunu, adezyon molekül sentezini ve proinflamatuvar sitokin (IL-1, TNF, IL-6) üretimini artırdığından bir sitokin olarak kabul edilmiştir. Visfatinin yüksek dozlarında ise

antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) ekspresyonunu indüklediği saptanmıştır. Bundan dolayı, inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen obezite, kardiyak hastalıklar, endokrin hastalıklar, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, böbrek hastalıkları ve bazı psikiyatrik hastalıklar visfatin ile ilişkisi araştırılan hastalıklardır.

Visfatin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan birçok fonksiyona sahip bir polipeptittir. Yapılan bir çalışmada Fukuhara ve ark. [15], visfatinin hücre kültüründe insülinomimetik etkiler gösterdiği, farelerde ise plazma glukozunu düşürdüğü gözlenmiş ve visfatinin antidiyabetik bir adipositokin olduğu kabul edilmiştir. Hücre kültürü ile yapılan çalışmada visfatinin adiposit ve myositlerde glikoz alımını arttırdığı, hepatik glikoz salınımını azalttığı belirtilmiştir. Visfatinin hücresel rolü tam olarak bilinmemektedir. Yağ hücresi farklılaşması gibi otokrin ve parakrin etkilerinin yanısıra insülin hormonunun periferik dokulardaki etkisini düzenleyici endokrin etkileri olabileceği ortaya atılmıştır [100]. Visfatinin, insülin reseptörünü, insülinden farklı bir bölge üzerinden bağlanarak ve insülinden farklı bir yolu kullanarak reseptör fosforilasyonunu ve sinyal iletimini aktive ettiği bildirilmiştir [13]. Visfatinin β hücreleri üzerine etkisi net değildir. Kısa süre önce, β hücre fonksiyonu için Nampt/visfatinin aracılık ettiği sistemik NAD biyosentezinin gerekli olduğu gösterilmiştir ve bu da visfatinin glukoz homeostaz regülasyonuna yardımcı olduğu anlamına gelmektedir [101]. Visfatinin diyabet patofizyolojisinde bir kompensatuar mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu adipokinin, diyabet patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. İnsülin direnci ve ilgili bozukluklarda visfatinin rolünün daha iyi anlaşılması daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.1 Visfatinin Kardiyovasküler Etkileri

Son yıllarda artan kardiyo-metabolik komplikasyonlar adipositokinlere olan ilgiyi arttırmıştır. Visfatinin direkt kardiyak etkileri ile ilgili yapılan çalışma sayısı azdır ve veriler çelişkilidir.

Visfatinin miyokardiyal fibrozis patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmekle birlikte, kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğu da ileri sürülmüştür [102]. Visfatin fibroblastlar üzerinde proliferatif etki gösterir. Yapılan in vitro çalışmalarda, kardiyak fibroblast kültürlerinde visfatinin proliferasyonu ve kollojen sentezini artırdığı gösterilmiştir. Visfatin, kardiyak fibroblastlarda prokollagen 1 ve 3 salınımını stimüle ederek, tip 1 ve tip 3 kollagen oluşumunu artırmaktadır [103]. Visfatinin, perikoronar ve apikal epikardiyal yağ dokusunda eksprese edildiği bilindiğinden, hem lokal sentezlenen hem de dolaşımdaki visfatinin myokardiyal fibrozisi indüklemeye etkili olabileceği söylenebilir [104].

Visfatinin hücre yaşamı ve apoptozis üzerine olan etkileri konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Lim ve ark. farelerde iskemi reperfüzyon modeli oluşturarak, miyokardiyal reperfüzyon sırasında visfatinin intravenöz verilmesi sonucu infarkt alanında yaklaşık %20 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. İn vitro koşullarda önce hipoksi sonrasında reoksijenizasyon uygulanan murin ventriküler kardiyomyositlerine reoksijenizasyon sırasında verilen visfatinin kardiyomyosit ölümünü azalttığı gösterilmiştir [105]. Visfatinin, kardiyomyositleri iskemik hasara karşı hangi mekanizma ile koruduğu anlaşılamamıştır. Ekstrasellüler visfatinin Nampt aktivitesi aracılığı ile hücre içi NAD⁺ düzeylerini artırarak oksidan strese karşı kardiyomyositlerin direncini artıracak şekilde sürülmektedir [102].

Yüksek visfatin düzeyleri ile aterosklerotik plaklar arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [106][107]. Akut miyokard enfarktüsli hastalarda visfatin düzeyleriyle kararsız aterosklerotik lezyonlar arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [108]. Ayrıca perikoronar ve periaortik yağ dokusundaki visfatin ekspresyonundaki artma ile koroner ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur [104]. Bu sonuç visfatinin aterosklerotik lezyonların gelişimini parakrin yol ile etkileyebileceğini göstermektedir. Yu ve arkadaşlarının [109] ST elevasyonlu MI'lı hastalarda yüksek visfatin düzeylerini bulmaları ve rüptüre olmuş plaklardaki makrofajlarda da yüksek visfatin düzeylerine rastlamaları; lökosit aracılı visfatin sentezinin plak rüptürü patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu bilgilerin ışığında akut koroner sendromda meydana gelen plak rüptürüyle visfatin düzeyleri arasında bir ilişki olduğu kanısına varılabilir [110].

Anjiyogenez için en önemli faktör hipoksidir. Visfatin proanjiogenik bir molekül olup hipoksinin visfatin gen transkripsiyonunu arttığı saptanmıştır [16] . HUVECs'de yapılan çalışmalarda visfatinin konsantrasyon bağımlı olarak hücre çoğalmasını, göçünü ve kapiller benzeri tüp oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir [16][17] [18]. Ayrıca visfatinin ekstrasellüler matriks degradasyonu ile anjiogenezi kolaylaştıran enzimler olan MMP-2 ve 9'un ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı MMP doku inhibitörlerinin seviyelerini ise azalttığı gösterilmiştir [18].

Visfatin'in, endotel hücrelerindeki proliferatif etkilerinin bir bölümünden VEGF sorumludur [102]. HUVECs'de yapılan diğer bir çalışmada; visfatinin

VEGF reseptör 2'nin ekspresyonunu da artırdığı gösterilmiştir [18]. Ayrıca monosit kemotaktik protein-1 [111] ve FGF-2'nin visfatinin indüklediği anjiogeneze aracılık ettiği de bildirilmiştir [112].

Nitrik oksit, anti-inflamatuar ve antitrombotik etkileri olan önemli bir moleküldür [17]. Visfatin'in insan endotel hücrelerindeki proanjiogenik etkisinde, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonu ve aktivitesindeki artmanın sonucu olarak, NO üretimindeki artmanın rol oynayabileceği öne sürülmektedir. [102].

Visfatinin proanjiogenik etkileri göz önüne alındığında iskemi ile giden hastalıklarda faydalı etkiler gösterebileceği diğer taraftan kanser progresyonunda olumsuz etkileri olabileceği düşünülebilir. Bununla ilgili yapılan hayvan deneylerinde, tek taraflı bacak iskemisi oluşturulan farede ekstremitte perfüzyonunu sağladığını [17], fonksiyonel yeni damar oluşumunu tetikleyebileceği [16] belirtilmiştir. Ayrıca inme sonrası anjiyogenezi kolaylaştırdığı [113] ve retinal anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir. [114]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta alımı

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Aralık 2019 – Mayıs 2020 ayları arasında kardiyoloji polikliğine başvuran, stabil koroner arter hastalığı ön tanısıyla uygulanan koroner anjiyografi (KAG) incelemesinde üç ana epikardiyal koroner arterden en az bir tanesinde, proksimal veya orta segmentinde $\geq$ %90 darlık saptanan toplam 84 hasta alınmıştır.

Tüm hastalar, sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Bu klinik çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.11.2019 tarihinde onaylanmıştır.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapılmıştır. Bütün hastaların tıbbi öyküleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmıştır ve demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedilmiştir. Ayrıca tüm hastaların elektrokardiyografi ve General Electrics Vivid E95 cihazı ile ekokardiyografi incelemeleri yapılmıştır. Daha önceden DM tanısı konulan ve oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi altında olan hastalar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Daha önce HT tanısı ile tedavi başlanmış olanlar ile KAG uygulanmadan önceki takibinde bakılan kan basıncı değerinin en az iki ölçümde

140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Son 6 ay veya daha fazla süredir sigara içen hastalar aktif içici olarak tanımlanmıştır. Aile öyküsü pozitifliği; birinci derece yakınlarından 55 yaşından önce erkekte ya da 65 yaşından önce kadında KAH olması olarak tanımlanmıştır.

Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri;

1. Akut koroner sendrom geçirmekte olan hastalar
2. Son 1 ay içinde geçirilmiş MI'ı olan hastalar
3. Dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalar
4. Orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar
5. Daha önce revaskülarizasyon prosedürü geçirmiş olan hastalar
6. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar
7. Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalar (MDRD4 veya Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klirensinin 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması veya diyaliz)
8. Aktif infeksiyon ya da inflamasyonu olan hastalar
9. Bilinen malignitesi olan hastalar
10. Kronik inflamatuvar hastalık
11. Çalışmaya alındıktan sonra çalışmaya katılmaktan vazgeçen hastalar
12. 18 yaş altı hastalar

3.1.2 Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından, GE Innova IGS 520 anjiyografi cihazında, standart anjiyografik teknikler kullanılarak yapılmıştır. Koroner anjiyografi cihazının arşivine atıldıktan sonra hastaların laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri konusunda bilgi sahibi olmayan, en az iki tecrübeli kardiyolog tarafından Rentrop sınıflamaları ve lezyon dereceleri not edilmiştir. Ayrıca tüm hastaların SYNTAX I skoru hesaplanmıştır.

Rentrop-Cohen sınıflamasına göre:

Grade 0: Herhangi bir kollateral akımın görüntülenememesi

Grade 1: Lezyonlu arterin yan dallarının görüntülenmesi ancak epikardiyal damar segmentinin görüntülenememesi

Grade 2: Epikardiyal damar segmentinin yan dallarla birlikte bir kısmının görüntülenip tamamının görüntülenememesi,

Grade 3: Epikardiyal damar segmentinin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak değerlendirilmiştir.

Birden fazla koroner lezyonu olanlarda, eğer birden fazla koroner kollateral dolaşımı var ise en yüksek Rentrop evresi olan koroner kollateral değerlendirmeye alınmıştır. Grade 0 ve 1 kötü, grade 2 ve 3 iyi kollateral gelişim olarak kabul edilmiştir. Ciddi lezyon sayısı; $\geq$ % 90 darlık bulunan lezyon sayısı olarak tanımlanmıştır.

SYNTAX (Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) Skoru:

SYNTAX skoru, koroner lezyonların anatomik karmaşıklığını derecelendirmek için geliştirilmiştir. Daha karmaşık bir hastalığın göstergesi olan daha yüksek SYNTAX skorları, daha büyük bir terapötik zorluğu temsil eder ve potansiyel olarak daha kötü prognoza sahip olduğu varsayılır. Buradan hareketle koroner arter hastalığının ciddiyetinin saptanmasında SYNTAX skoru kullanılmıştır. İnteraktif ve ardışık sorulardan oluşan SYNTAX skoru, bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmıştır. Bu skorlamada; %50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın seviyesi, boyutu, darlığın total olup olmadığı, şiddetli kıvrımlı damarlar bulunup bulunmadığı, kollateral akım varlığı, ağır kalsifikasyon varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır. Her lezyon için puanların ayrı ayrı hesaplanarak toplanmasıyla SYNTAX skoru elde edilmiştir.

3.1.3. Rutin laboratuvar inceleme

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için KAG işlemi öncesinde koldan toplardamar kanı örnekleri alınmıştır. Ayrıca KAG işlemi sonrası %90 ve üzerinde lezyon görüldüğünde visfatin incelemeleri için 3 cc kan kırmızı kapaklı boş biyokimya tüpüne alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya, İmmünoloji ve Hematoloji Laboratuvarları'nda standart protokoller kullanılarak tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, C-reaktif protein (CRP) ve lipid profili çalışılmıştır.

3.1.4. Visfatin Ölçümü

Serum visfatin düzeylerinin ölçümü için, pıhtı aktivatörü ve separator jel içeren, 13x100 mm, 5 mL'lik tüplere kanlar alınmıştır. Hastalara ait tüpler santrifüj öncesinde 2 saat bekletildikten sonra 1000g'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında elde edilen serumlar ependorf tüplerine aktararak analiz edildikleri güne kadar -80°C'de saklanmıştır.

Çalışmada serum visfatin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise Biotek Marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapılmıştır.

Serum visfatin düzeylerinin ölçümü Elabscience marka Human VF (Visfatin) ELISA Kiti (Cat. No: E-EL-H1763; Lot: GKFR8TZWFM) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0.19 ng/mL; ölçüm aralığı 0.31-20 ng/mL; kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri ise <10 olarak verilmiştir. Çalışma hastalara ait serumların kitin içindeki numune dilüenti ile 1/2 oranında dilüsyon yapılmasından sonra, kit prospektusundaki talimatlar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak dilüsyonlu numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyonlar dilüsyon faktörü olan 2 ile çarpılmış ve elde edilen sonuçlar ng/mL birimi ile sunulmuştur.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin elde edilmesinin ardından veri analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım paterni normal olan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; dağılım paterni normal olmayan değişkenler ortanca (interquartil aralık) olarak verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında, Bağımsız Örneklem T testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırıldığında post hoc test olarak Tukey testi veya Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 (Ki-kare) testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için, dağılım paternine göre Pearson korelasyon testi veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. İyi koroner kollateral gelişiminin bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla çok değişkenli ‘Lojistik Regresyon Analizi’ yöntemi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Tüm p değerleri için <0.05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Aralık 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde elektif KAG yapılarak, çalışma kriterlerini sağlayan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Anjiyografik olarak Rentrop grade 0 ve 1 kollaterali olan 44 (%52.4) hasta kötü, grade 2 ve 3 kollaterali olan 40 (%47.6) hasta ise iyi kollateral grubunu oluşturdu.

4.1. Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 41 ile 79 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 62 ± 9.27 olarak bulundu. Hastaların 22'si kadın (%26.2), 62'si erkek (%73.8) olup kadınlarda yaş ortalaması 67 ± 5 , erkeklerde 60 ± 9 olarak saptandı. İyi kollateral grubunun yaş ortalaması 62 ± 8 ; kötü kollateral grubunun yaş ortalaması ise 62 ± 9 idi ($p=0.93$). İyi kollateral grubunda kadın sayısı 7 (%17.5) erkek sayısı 33 (%82.5) iken; kötü kollateral grubunda ise kadın sayısı 15 (%34.1), erkek sayısı ise 29 (%65.9) bulundu ($p=0.13$). Kötü kollateral dolaşımı olan hastalarda, iyi kollateral dolaşımı olan hastalara göre DM sıklığı daha fazla (% 40.9 'e karşı %17.5, $p=0.03$) bulundu. İyi kollateral grubunda aktif sigara içenlerin oranı fazla saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%32.5 karşı %13.6 $p=0.06$). Her iki grupta hastaların iskemik semptom süreleri değerlendirildiğinde, iyi kollateral grubunda iskemik semptom süresinin daha uzun olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (9.5 ± 6 aya karşı 6.1 ± 4 ay, $p = 0.01$). Diğer demografik ve klinik özellikler her iki grup arasında

benzer olup; istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Her iki grubun bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. İyi ve kötü kollateral gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İyi Kollateral (n=40)	Kötü Kollateral (n:44)	p değeri
Yaş, yıl	62.17±8.58	62.34±9.95	0.93
Erkek Cinsiyet, n (%)	33 (82.5)	29 (65.9)	0,13
Kadın Cinsiyet, n (%)	7 (17.5)	15 (34.1)	0,13
Vücut kitle indeksi, kg/m2	28.1±4.6	28.8±3,6	0.40
Hipertansiyon, n (%)	16 (40)	25 (56.8)	0,10
Aktif sigara kullanımı, n (%)	13 (32.5)	6 (13.6)	0,06
Diabetes mellitus, n (%)	7 (17.5)	18 (40.9)	0.03
Aile öyküsü, n (%)	14 (35)	24 (54.5)	0,08
Anjina Pektoris, n (%)	31 (77.5)	40 (90.9)	0.13
İskemik semptom süresi(ay)	9.5±6.6	6.1±4.4	0.01

4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri

İyi ve kötü kollateral grubundaki hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri Tablo 3’ te gösterilmiştir. Her iki grup arasında tüm laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri benzer olup anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3. İyi ve kötü kollateral gruplarının ekokardiyografi ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İyi Kollateral (n:40)	Kötü Kollateral (n:44)	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dL)	105±34	107±29	0.77
Hemoglobin (g/dL)	14.3±1.9	13.6±1,5	0.08
Trombosit sayısı (x10 ³ µL)	261.3±69.7	250.7±66.8	0.48
Beyaz küre (x10 ³ µL)	7.89±1.88	7.85±2.12	0.92
Kreatinin (g/dL)	1.0±0.4	0.9±0.7	0.71
Toplam kolesterol (mg/dL)	214±76	207±40	0.59
LDL kolesterol (mg/dL)	133±41	130±33	0.71
HDL kolesterol (mg/dL)	44±11	46±9	0.44
Trigliserit (mg/dL)	190±213	154±72	0.30
CRP (mg/L)	6.8±9.8	6.2±5.7	0.72
Sol ventrikül EF (%)	56±10	58±9	0.40

CRP: C-reaktif protein, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri

İyi ve kötü kollateral grubundaki hastalar arasında; asetil salisilik asit (ASA), beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü / anjiyotensin reseptör blokeri (ACE-İ/ARB), statin, kalsiyum kanal blokeri, diüretik ve oral antidiyabetik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Her iki grubun ilaç kullanım özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. İyi ve kötü kollateral gruplarının ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İyi Kollateral (n=40)	Kötü Kollateral (n:44)	p değeri
ASA, n (%)	13 (32.5)	12 (27.3)	0.63
Beta bloker, n (%)	4 (10)	10 (22.7)	0.14
ACE-İ / ARB, n (%)	13 (32.5)	21 (47.7)	0.18
Statin, n (%)	9 (22.5)	7 (15.9)	0.58
KKB, n (%)	5 (12.5)	12 (27.3)	0.11
Diüretik, n (%)	2 (5)	2 (4.5)	1.00

ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilik asit KKB: Kalsiyum kanal blokeri

4.4. Hastaların Anjiyografik Özellikleri

Hastaların anjiyografik özelliklerine bakıldığında tek damar hastalığı olan 53 (% 63,1) hasta, çok damar hastalığı olan 31 (% 36.9) hasta mevcuttu. Tek epikardiyal damarda % 90 ve üzerinde lezyonu olan hastalarda en sık tutulan epikardiyal damar 27 (% 50.9) hasta ile LAD saptandı. Total oklüzyon 35 (% 41.6) hastada saptanmış olup, en fazla RCA' da (21 hasta), en az CX' de (9 hasta) izlenmiştir.

Anjiyografik olarak kötü kollateral geliştiren arterler karşılaştırıldığında; % 61,4' ünde LAD' de, % 36.4' ünde CX' te, % 29.5 'inde RCA' da, % 25.0 'inde ise birden fazla damarda lezyon saptanırken, iyi kollateral geliştiren grupta ise; %60.0' ında LAD' de, % 42.5' inde CX' te, % 60.0' ında RCA' da, % 50.0' ında ise birden fazla damarda lezyon saptandı. RCA' da ciddi darlık varlığı, iyi kollateral grubunda kötü kolletaral grubuna göre daha sık rastlandı (p=0.008). İyi

kollateral grubunda kötü kollateral grubuna kıyasla çok damar hastalığı ile total oklüzyon sıklığı ve ciddi lezyon sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Ayrıca iyi kollateral grubunda, kötü kollateral grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek SYNTAX skorları hesaplandı ($p=0.001$).

İyi kollateral ve kötü kollateral gruplarındaki hastaların rentrop skoruna göre dağılım özellikleri Tablo 5’de, hastaların koroner anjiyografik özellikleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların rentrop skoruna göre dağılımı

Rentrop Skoru	Sayı	%
Grade 0	32	38.1
Grade 1	12	14.3
Grade 2	19	22.6
Grade 3	21	25.0

Tablo 6. İyi ve kötü kollateral gruplarının anjiyografik bulgularının karşılaştırılması

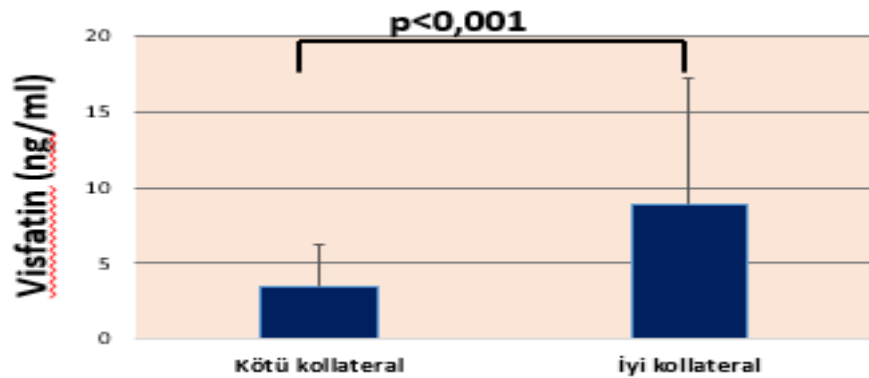
Değişkenler	İyi Kollateral N:40	Kötü Kollateral N:44	p değeri
Kritik Koroner Damar			
LAD, n (%)	24 (60.0)	27 (61.4)	1.0
Cx, n (%)	17 (42.5)	16 (36.4)	0.6
RCA, n (%)	24 (60)	13 (29.5)	0.008
Ciddi Lezyon Sayısı	1.9±1,2	1.4±0,9	0.04
Total Oklüzyon, n (%)	28 (70.0)	7 (15.9)	<0.001
Çok Damar Hastalığı, n (%)	20 (50.0)	11 (25.0)	0.02
SYNTAX Skoru	22.1±10.0	14.5±9.5	0.001

4.5. Koroner Kollateral Dolaşım ile Visfatin Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların serum visfatin düzeyi kötü kollateral grubunda $3,43 \pm 2.87$ ng/ml, iyi kollateral grubunda ise $8,89 \pm 8.30$ ng/ml olarak saptandı. İyi kollateral grubunda serum visfatin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Her iki grubun serum visfatin düzeyi Tablo 7’de ve Şekil 5’te gösterilmiştir.

Tablo 7. İyi ve kötü kollateral gruplarının serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

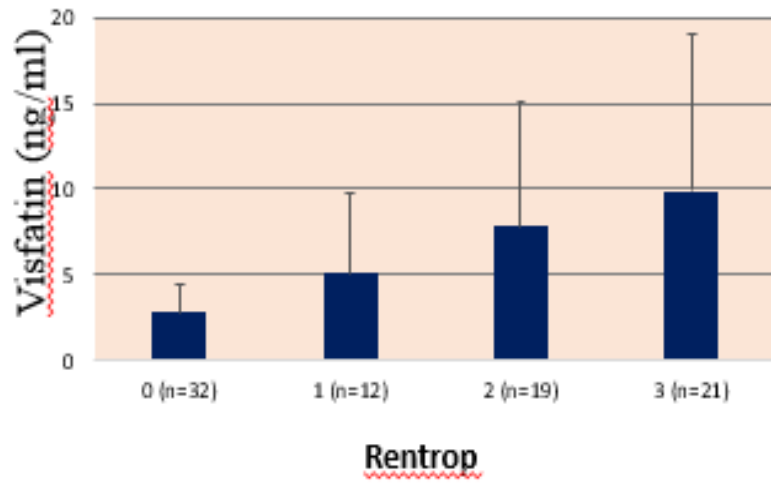
Değişkenler	İyi Kollateral N:40	Kötü Kollateral N:44	p değeri
Serum Visfatin Düzeyi (ng/ml)	$8,89 \pm 8.30$	$3,43 \pm 2.87$	<0.001



Şekil 5. İyi ve kötü kollateral gruplarındaki serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması ($p < 0.001$)

Rentrop sınıflamasına göre kollateral gelişimleri değerlendirilen hastalar, Rentrop derecelerine göre dört alt gruba ayrıldı. Gruplar serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, Rentrop akım derecesi ile serum visfatin düzeyi

arasında anlamlı bir ilişki izlendi. Serum visfatin düzeyi Rentrop 0 grubunda 2.81 ± 1.54 ng/ml, 1 grubunda 5.06 ± 4.63 ng/ml, 2 grubunda 7.80 ± 7.24 ng/ml, 3 grubunda ise 9.89 ± 9.22 ng/ml olarak bulundu. Serum visfatin yüksekliğiyle Rentrop derecesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$).



Şekil 6. Hastaların Rentrop derecesine göre serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

4.6. Koroner Kollateral Gelişiminin Bağımsız Prediktörleri

Koroner kollateral gelişiminin bağımsız belirleyicilerinin araştırılması için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; DM ($p=0.044$), total oklüzyon varlığı ($p=0.01$) ve serum visfatin düzeyi ($p=0.044$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Buna göre diyabetik olmayan, total oklüzyon bulunan ve serum visfatin düzeyi yüksek olan hastalarda iyi kollateral arter gelişiminin olduğu ve bu parametrelerin kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücüsü olduğu saptandı. Tablo 8’de çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, iyi kollateral gelişiminin bağımsız prediktörleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre iyi kollateral gelişiminin bağımsız prediktörleri

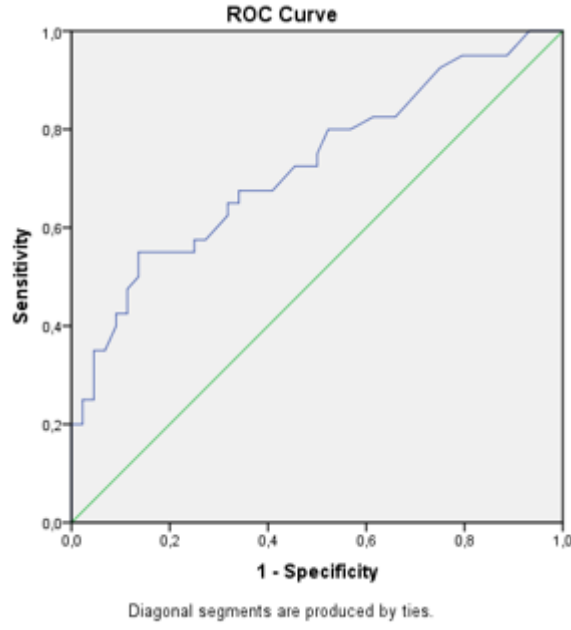
Değişkenler	OR	%95 Güven aralığı	p
DM Yokluğu	0.159	0.027-0.954	0.044
Lezyon Yeri (RCA)	0.612	0.127-2.952	0.540
İskemik Semptom Süresi	1,114	0.975-1.272	0.113
Total Oklüzyon Varlığı	10,878	1.786-66.259	0.010
SYNTAX Skoru	1,065	0.979-1.158	0.143
Yüksek Visfatin Düzeyi	1,139	1.004-1.292	0.044
Aktif Sigara İçiciliği	5,644	0.960-33.162	0,055

4.7. ROC analizi

Verilerin ROC analizinde kollateral gelişimi ile serum visfatin düzeyi karşılaştırıldı. Serum visfatin düzeyi ile kollateral gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. 2.75 ng/ml’lik serum visfatin seviyesinin % 72.5 sensitivite ve % 54.5 spesifite ile iyi koroner kollateral gelişimini ön görmede istatistiksel olarak anlamlı değerin olduğu görülmüştür.

Tablo 9. ROC analizi

	AUC	%95 CI	Cut-Off	Sensitivite	Spesifite	p
Visfatin(ng/ml)	0,725	616-834	2,75	%72.5	%54.5	< 0.001



Şekil 7. İyi kollateral gelişimini öngörmeye serum visfatin düzeyleri için ROC Curve

4.8. Korelasyon Analizi

Kollateral derecesi ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r_s = 0,441$, $p < 0,001$).

4.9. Visfatin Düzeyinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

Serum visfatin düzeyinin klinik ve laboratuvar özellikler ile korelasyonu değerlendirildiğinde, serum visfatin düzeyinin; ciddi lezyon sayısı ve CRP ile pozitif yönde anlamlı korelasyonu gösterilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Serum visfatin düzeyinin korele olduğu parametreler

Değişkenler	r	p
Yaş	0.126	0.25
VKI	-0.024	0,83
Açlık Kan Şekeri	-0.160	0.14
Total Kolesterol	-0.015	0.89
HDL	-0.206	0.06
LDL	-0.021	0.84
Trigliserit	0.074	0.50
CRP	0.235	0.03
SYNTAX Skoru	0.200	0.06
Ciddi Lezyon Sayısı	0.276	0.01

4.10. Serum Visfatin Düzeyi ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Serum visfatin düzeyleri diyabeti olanlarda, olmayanlara göre daha düşük saptandı. ($p=0.04$). Çok damar hastalığı, total oklüzyonu veya RCA' da ciddi lezyonu bulunanlarda bulunmayanlara göre daha yüksek saptandı.

Tablo 11. Demografik ve anjiyografik özelliklere göre serum visfatin değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Serum Visfatin Düzeyi
Cinsiyet	Kadın	5.15±6.99
	Erkek	6.34±6.55
	p	0.47
Diyabet	Yok	7.00±7.43
	Var	3.75±3.39
	p	0,04
Hipertansiyon	Yok	5.89±6.62
	Var	6.18±6.75
	p	0.84
RCA Lezyonu	Yok	4.35±4.26
	Var	8.17±8.38
	p	0.008
Çok Damar Hastalığı	Yok	4.83±5.69
	Var	8.08±7.69
	p	0,03
Total Oklüzyon	Yok	4.17±5.75
	Var	8.63±7.01
	p	0.002
Aktif Sigara İçiciliği	Yok	5.64±6.83
	Var	7.35±5.93
	p	0.32

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda üç ana epikardiyal koroner arterden en az bir tanesinde, $\geq$ %90 darlık saptanan hastalarda koroner kollateral gelişimini rentrop sınıflamasına göre değerlendirdik. İyi kolateral gelişimi saptanan hastalarda, saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı seviyede yüksek visfatin düzeyleri saptadık ve visfatin düzeyi ile koroner kollateral dolaşım gelişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gördük. Bunun yanısıra visfatin düzeyinin, total oklüzyon ve DM yokluğu ile birlikte bağımsız olarak koroner kollateral dolaşımı öngördüğünü saptadık.

Visfatin proanjiogenik bir molekül olup hipoksinin visfatin gen transkripsiyonunu arttığı saptanmıştır [16] . HUVECs’de yapılan çalışmalarda visfatinin konsantrasyon bağımlı olarak hücre çoğalmasını, göçünü ve kapiller benzeri tüp oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir [16][17] [18]. Ayrıca visfatinin ekstrasellüler matriks degradasyonu ile anjiogenezi kolaylaştıran enzimler olan MMP-2 ve 9’un ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı MMP doku inhibitörlerinin seviyelerini ise azalttığı gösterilmiştir [18]. Visfatin’in, endotel hücrelerindeki proliferatif etkilerinin bir bölümünden VEGF sorumludur [102]. HUVECs’de yapılan diğer bir çalışmada; visfatinin VEGF reseptör 2’nin ekspresyonunu da artırdığı gösterilmiştir [18]. Ayrıca monosit kemotaktik protein-1 [111] ve FGF-2’nin visfatinin indüklediği anjiogeneze aracılık ettiği de bildirilmiştir [112]. Yapılan hayvan deneylerinde, visfatinin tek taraflı bacak iskemisi oluşturulmuş farede ekstremitte perfüzyonunu sağladığını [17], fonksiyonel yeni damar oluşumunu tetikleyebileceği [16] belirtilmiştir. Ayrıca

orta serebral arter oklüzyonu oluşturularak inme geçirtilen farelerde visfatinin anjiyogenezi kolaylaştırdığı [113] gösterilmiştir. Wang ve ark.'nın 280 diyabetik hastada yaptıkları çalışmada visfatinin retinal anjiyogenezi uyardığı gösterilmiş ve serum ve vitreus visfatin düzeyleri diyabetik retinopati varlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [114]. Bu çalışmalardan yola çıkarak visfatinin koroner kollateral dolaşımının gelişiminde de etkisinin olabileceğini düşündük. Bu çalışma literatür tarandığında visfatin düzeyi ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda iyi kollateral grubunda serum visfatin düzeyi, kötü kollateral grubundan daha yüksek saptanmıştır. Kollateral derecesi ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca yüksek serum visfatin düzeyinin, iyi koroner kollateral arter gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Bulgularımız koroner arter hastalarında visfatinin koroner kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda, visfatin düzeyinin klinik parametrelerle korelasyonu incelenmiştir. Visfatin, nötrofil apoptozisini inhibe edip, lökosit adezyonunu, adezyon molekül sentezini ve proinflamatuvar sitokin (IL-1, TNF, IL-6) üretimini artırdığından bir sitokin olarak kabul edilmiştir. Ayrıca visfatinin inflamatuvar hücrelerden de sentezlendiği ve düzeylerinin çeşitli inflamatuvar durumlarda arttığı gösterilmiştir [115]. Bundan dolayı CRP ile serum visfatin düzeylerinin ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Lajunen T.K. ve ark. PCOS'lu hastalarda visfatin düzeyleri ile inflamasyon ilişkisini inceledikleri çalışmada CRP ile visfatin düzeyleri arasında aynı yönde korelasyon saptamışlardır [116]. Yine Liu ve ark. visfatin düzeyleri ile CRP arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [107]. Yapılan birçok çalışmada da CRP ile visfatin düzeylerinin pozitif korelasyonu

gösterilmiştir [117]. Bizim çalışmamızda da serum visfatin düzeyleri ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, literatür bilgilerini desteklemektedir.

Visfatin inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun oluşumunda proinflamatuvar bir adipokin olarak direkt etki gösterirken, lipid ve glukoz metabolizmasını etkileyerek de indirekt yoldan bu sürece katkıda bulunur [107]. Yüksek visfatin düzeyleri ile aterosklerotik plaklar arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [106][107]. Akut miyokard enfarktüsli hastalarda visfatin düzeyleriyle kararsız aterosklerotik lezyonlar arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [108]. Ayrıca perikoronar ve periaortik yağ dokusundaki visfatin ekspresyonundaki artma ile koroner ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur [104]. Yu ve arkadaşlarının [109] ST elevasyonlu MI'lı hastalarda yüksek visfatin düzeylerini bulmaları ve rüptüre olmuş plaklardaki makrofajlarda da yüksek visfatin düzeylerine rastlamaları; lökosit aracılı visfatin sentezinin plak rüptürü patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Duman ve ark.'ın stabil anjina pectorisli 110 hastada yaptıkları çalışmada artmış serum visfatin düzeyi ile KAH şiddeti ve derecesi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulmuşlardır [118]. Bizim çalışmamızda da visfatin düzeyi ile ciddi lezyon sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca serum visfatin düzeyi çok damar hastalığı veya total oklüzyonu olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksek saptanmış olup, literatür bilgilerini desteklemektedir.

Fukuhara ve ark. [15] yaptığı bir çalışmada, visfatinin hücre kültüründe insülinomimetik etkiler gösterdiği, farelerde ise plazma glukozunu düşürdüğü gözlenmiş ve antidiyabetik bir adipositokin olduğu kabul edilmiştir. Hücre kültürü ile yapılan çalışmada adiposit ve myositlerde glikoz alımını arttırdığı, hepatik

glikoz salınımını azalttığı belirtilmiştir. Visfatinin insülin hormonunun periferik dokulardaki etkisini düzenleyici endokrin etkileri olabileceği ortaya atılmıştır [100]. Visfatinin, insülin reseptörünü, insülinden farklı bir bölge üzerinden bağlanarak ve insülinden farklı bir yolu kullanarak reseptör fosforilasyonunu ve sinyal iletimini aktive ettiği bildirilmiştir [13]. Tip 2 diyabet gibi insülin direncinin olduğu durumlarda, insülin reseptörlerini aktive ederek dolaşımdaki düzeylerini artırdığı ve diyabet tedavisiyle kısmi olarak kontrol altına alınabileceğini rapor edilmiştir [119]. Bizim çalışmamızda, diyabeti olan hastalarda visfatin düzeyleri anlamlı derecede daha düşük olup, literatür bilgilerinden farklı bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bunun sebebi çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ilaçlarını düzenli kullanıyor olmaları buna bağlı kan şekeri düzeylerinin regüle olması ve obez hasta sayımızın oldukça az olması olabilir. Ek olarak hasta sayımızın daha az olması da böyle bir sonuca ulaşmamıza neden olmuş olabilir.

Diyabetin kollateral gelişimi üzerine olan etkisini incelemek için literatürü taradığımızda ise; Abacı ve ark.'ın [120] en az bir koroner arterinde %75 ve üzeri darlığı bulunan 410 hastada yaptığı çalışmada, diyabetik hastalarda kollateral skorunun diyabeti olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Diyabeti olan hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu gelişip, sitokinlere vazodilatatör cevabın bozulması ile neovaskülarizasyonun ve koroner kollateral gelişimin olumsuz etkilendiği saptanmıştır [120][121]. Prediabetiklerde yapılan bir çalışmada ise, prediabetiklerde diabeti olmayanlara göre daha zayıf koroner kollateral gelişimi görülmüştür [122]. Bizim çalışmamızda da kötü kollateral grubundaki hastalarda diyabet sıklığı daha fazla saptanmıştır ve istatistiksel olarak

anlamalı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde DM yokluğu iyi kollateral gelişimini bağımsız öngördüren parametre olarak saptanmıştır.

Angina iskeminin bir belirtisidir ve iskeminin süre ve şiddeti koroner kollateral gelişiminde önemli bir faktördür. Bundan dolayı KAH bulunanlarda uzun süreli angina varlığında kollateral gelişiminin daha iyi olacağı öngörülebilir. Fulton ve ark. [65] yaptıkları postmortem incelemelerde, ölmeden önce anginal şikayetleri olan hastalarda, anjının süre ve şiddeti ile koroner kollateral gelişim derecesini karşılaştırmışlar ve anginal şikayetleri daha uzun süreli olanlarda KKD' nin daha gelişmiş olduğunu saptamışlardır. Fujita ve ark. [123] yaptıkları çalışmada iyi gelişmiş KKD sıklığını, akut MI öncesinde anginası olmayan hastalarda %26 anginası olanlarda ise %57 saptamışlardır. Akboğa ve ark.' ın 165 hastayla yapmış oldukları bir çalışmada iskemik semptom süresi iyi kollateral grubunda, kötü kollateral grubuna göre daha uzun bulunmuştur [124].Bizim çalışmamızda iyi ve kötü kollateral grubundaki hastalarda angina pectoris oranları benzer olmasına rağmen, iyi kollateral grubundaki hastalarda iskemik semptom süresi daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,01$).

Lezyonun yeri koroner kollateral gelişiminin derecesi ile ilgili diğer bir faktördür. Çalışmamızda iyi kollateral grubunda, kötü kollateral grubuna göre RCA' da ciddi darlık veya stenozun daha fazla bulunduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). Antoniucci ve ark. akut RCA tıkanmalarında kollateral gelişiminin Cx ve LAD' e göre daha iyi olduğunu saptamışlardır [86]. Yapılan diğer çalışmalarda da RCA ciddi lezyon ya da stenozlarında, diğer damarlara göre daha iyi koroner kollateral damar geliştiği saptanmıştır [125] . Bunun nedeni Levin'in [126] de öne sürdüğü, RCA ciddi

darlıklarında daha çok potansiyel kollateral geliştirici damar bulunmasıyla ilgili olabilir. Ayrıca önceden var olan kollateral ağının her iki ucunda oluşan basınç farkı da katkıda bulunabilir. Kritik bir darlık olduğunda artan bir basınç gradyanı kollateral ağın olgunluğunu arttırır [127]. Bu durumda RCA tıkanması daha yüksek basınç gradyanına sebep oluyor olabilir.

Daha önceki çalışmalarda KKD' nin daha iyi olduğu hastalarda, iskemi yükünün ve çok damar hastalığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Literatürü taradığımızda Caputo ve ark, [128] yaptıkları çalışmada koroner kollateral gelişimi iyi olan hasta grubunda daha yaygın KAH saptamışlardır. Başka bir çalışmada darlığın hemodinamik önemi arttıkça, daha yüksek kollateral akım indeksi gösterilmiş olup, kollateral akım indeksi kronik total oklüzyonlarda en yüksek olarak ölçülmüştür [129]. Kararlı angina pektoris nedeniyle KAG yapılıp ciddi darlık saptanan 91 hasta ile yapılan bir çalışmada kronik total oklüzyon varlığı ve ortalama ciddi hasta damar sayısı iyi kollateral grubunda kötü kollateral grubuna göre daha yüksek saptanmıştır [130]. Yine Şahinarslan ve ark.'ın yaptığı 99 hastayı içeren bir çalışmada iyi kollateral grubunda kronik total oklüzyon oranı, kötü kollateral grubundan daha fazla saptanmıştır [131]. Bizim çalışmamızda da iyi kollateral grubundaki hastalarda, kötü kollateral grubundakilere göre ortalama ciddi lezyon sayısı, total oklüzyon varlığı sıklığı, çok damar hastalığı sıklığı daha fazla bulunmuştur. Ayrıca koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini sayısallaştıran SYNTAX skorları daha yüksek hesaplanmıştır ve tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde total oklüzyon varlığı iyi kollateral gelişimini bağımsız öngördüren parametre olarak saptanmıştır. Bunun yanısıra bizim çalışmamızda total oklüzyonu olan hastalarda visfatin düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür.

Visfatinin hem ciddi koroner arter hastalığında hem de kollateral dolaşımında yüksek olması neden sonuç ilişkisi açısından uyumsuz görünse de, total oklüzyonu olan hastalarda kollateral dolaşım gelişiminde, visfatinin bir mediatör rolü üstlendiği düşünülebilir.

Bulgularımız koroner arter hastalarında visfatinin koroner kollateral gelişimini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Bulgularımız gelecekte koroner arter veya diğer arterler için kollateral gelişimini artıran antiiskemik ve prognostik tedavi stratejileri içinde visfatinin de yer almasını sağlayabilir. Visfatin koroner arter hastalığında koruyucu mu, etyopatogeneizde rol oynayan bir mediatör mü olduğu konusunda literatürde çelişkili sonuçlar elde eden yayınlar mevcuttur. Bu nedenle takip süresi daha uzun olan, daha fazla sayıda hasta içeren geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri hasta sayımızın nispeten az olması ve hastaların tek merkezden toplanmış olmasıdır. Bir diğer kısıtlılığımız koroner kollaterallerin değerlendirilmesinde anjiyografik Rentrop sınıflamasını kullanmamız olabilir. Kollateral akımlar görsel olarak semikantitatif olarak değerlendirilmiş, rutin çalışmalarda yer almadığından intravasküler ultrason veya kollateral akım indeksi gibi kantitatif yöntemler kullanılamamıştır. Ayrıca koroner anjiyografi’de 100 µm ve altındaki kollateral akımların görüntülenememesi kollateral damarları olduğundan daha az saptayıp yanlış yorumlamamıza ve sonuçları farkında olmadan etkilememize sebep olmuş olabilir.

6. SONUÇ

Serum visfatin düzeyinin, iyi koroner kollateral gelişimi olan hastalarda, kötü koroner kollateral gelişimi olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu ve iyi koroner kollateral gelişimi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yüksek serum visfatin düzeyleri iyi kollateral gelişiminin bağımsız öngördürücüsüdür. Serum visfatin düzeyleri ile iyi koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, artmış visfatin düzeyinin iyi koroner kollateral gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] R. Ross, "Atherosclerosis--an inflammatory disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 2, pp. 115–126, Jan. 1999, doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
- [2] L. M. Gonçalves, "Angiogenic growth factors: potential new treatment for acute myocardial infarction?," *Cardiovasc. Res.*, vol. 45, no. 2, pp. 294–302, Jan. 2000, doi: 10.1016/s0008-6363(99)00358-2.
- [3] M. V Cohen, "The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow.," *Am. Heart J.*, vol. 95, no. 3, pp. 396–404, Mar. 1978, doi: 10.1016/0002-8703(78)90372-1.
- [4] R. Charney and M. Cohen, "The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size.," *Am. Heart J.*, vol. 126, no. 4, pp. 937–945, Oct. 1993, doi: 10.1016/0002-8703(93)90710-q.
- [5] P. E. Newman, "The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease.," *Am. Heart J.*, vol. 102, no. 3 Pt 1, pp. 431–445, Sep. 1981, doi: 10.1016/0002-8703(81)90318-5.
- [6] F. Schwarz, W. Flameng, R. Ensslen, M. Sesto, and J. Thormann, "Effect of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress.," *Am. Heart J.*, vol. 95, no. 5, pp. 570–577, May 1978, doi: 10.1016/0002-8703(78)90298-3.
- [7] J. L. Vanoverschelde *et al.*, "Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium.," *Circulation*, vol. 87, no. 5, pp. 1513–1523, May 1993, doi: 10.1161/01.cir.87.5.1513.
- [8] S. Gulec, A. O. Ozdemir, H. Maradit-Kremers, I. Dincer, Y. Atmaca, and C. Erol, "Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development.," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 36, no. 6, pp. 369–375, Jun. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01641.x.
- [9] C. Berry, K. P. Balachandran, P. L. L'Allier, J. Lespérance, R. Bonan, and K. G. Oldroyd,

- “Importance of collateral circulation in coronary heart disease.,” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 3, pp. 278–291, Feb. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehl446.
- [10] J. Koerselman, Y. van der Graaf, P. P. T. de Jaegere, and D. E. Grobbee, “Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease.,” *Circulation*, vol. 107, no. 19, pp. 2507–2511, May 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000065118.99409.5F.
- [11] N. Van Royen, J. J. Piek, W. Schaper, C. Bode, and I. Buschmann, “Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development.,” *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.*, vol. 8, no. 6, pp. 687–693, 2001, doi: 10.1067/mnc.2001.118924.
- [12] J. R. Kersten, P. S. Pagel, W. M. Chilian, and D. C. Warltier, “Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia.,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 43, no. 1, pp. 44–57, Jul. 1999, doi: 10.1016/s0008-6363(99)00077-2.
- [13] B. Samal, Y. Sun, G. Stearns, C. Xie, S. Suggs, and I. McNiece, “Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor.,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 14, no. 2, pp. 1431–1437, Feb. 1994, doi: 10.1128/mcb.14.2.1431.
- [14] M. Kukla, W. Mazur, R. J. Bułdak, and K. Zwirska-Korczala, “Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis.,” *Mol. Med.*, vol. 17, no. 11–12, pp. 1397–1410, 2011, doi: 10.2119/molmed.2010.00105.
- [15] A. Fukuhara *et al.*, “Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin.,” *Science*, vol. 307, no. 5708, pp. 426–430, Jan. 2005, doi: 10.1126/science.1097243.
- [16] S.-R. Kim *et al.*, “Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2.,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 357, no. 1, pp. 150–156, May 2007, doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.105.
- [17] F. Lovren *et al.*, “Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves

endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 296, no. 6, pp. E1440-9, Jun. 2009, doi: 10.1152/ajpendo.90780.2008.

- [18] R. Adya, B. K. Tan, A. Pun, J. Chen, and H. S. Randeva, “Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 78, no. 2, pp. 356–365, May 2008, doi: 10.1093/cvr/cvm111.
- [19] B. E. Ganz P, “Coronary blood flow and myocardial ischemia,” in *Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Fifth edition. WB Saunders Company.*, 1997, p. Chapter 36: 1161-1183.
- [20] H. C. Stary *et al.*, “A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association,” *Circulation*, vol. 85, no. 1, pp. 391–405, Jan. 1992, doi: 10.1161/01.cir.85.1.391.
- [21] C. JM., “Coronary Collateral Circulation. In: Libby P., Bonow RO., Mann DL., Zipes DP., Braunwald E. (Eds.),” in *Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth edition Saunders Elsevier*, 2008, p. Chapter 48: 1167-94.
- [22] R. O. Bonow, L. A. Smaha, S. C. J. Smith, G. A. Mensah, and C. Lenfant, “World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic,” *Circulation*, vol. 106, no. 13, pp. 1602–1605, Sep. 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000035036.22612.2b.
- [23] A. Onat and G. Can, *Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı*. 2017.
- [24] D. Lloyd-Jones *et al.*, “Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 121, no. 7, pp. 948–954, Feb. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.
- [25] I. Kowalska *et al.*, “Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary

- arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis,," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 5, pp. 897–901, May 2001, doi: 10.2337/diacare.24.5.897.
- [26] F. Montecucco, S. Steffens, and F. Mach, "The immune response is involved in atherosclerotic plaque calcification: could the RANKL/RANK/OPG system be a marker of plaque instability?," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2007, p. 75805, 2007, doi: 10.1155/2007/75805.
- [27] F. Abdolmaleki, S. M. Gheibi Hayat, V. Bianconi, T. P. Johnston, and A. Sahebkar, "Atherosclerosis and immunity: A perspective,," *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 29, no. 6, pp. 363–371, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.017.
- [28] R. Ross, "The pathogenesis of atherosclerosis--an update.,," *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no. 8, pp. 488–500, Feb. 1986, doi: 10.1056/NEJM198602203140806.
- [29] Davies MJ., "Pathology of Coronary Atherosclerosis," in *Fuster V AR, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division*, 2001, pp. 1095–1105.
- [30] "Rıdvan YALÇIN, Mustafa CEMRİ, Bülent BOYACI, Timur TİMURKAYNAK, Deniz AKATA, Mustafa ÜNLÜ. Koroner Arter Hastalığı," *I. Gazi Tıp Dergisi.*, vol. 17, pp. 1–33, 2006.
- [31] H. C. Sary, "Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update.,," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, no. 5, pp. 1177–1178, May 2000, doi: 10.1161/01.atv.20.5.1177.
- [32] E. Falk, "Pathogenesis of atherosclerosis.,," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 8 Suppl, pp. C7-12, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- [33] F. D. Kolodgie *et al.*, "The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes.,," *Curr. Opin. Cardiol.*, vol. 16, no. 5, pp. 285–292, Sep. 2001, doi: 10.1097/00001573-200109000-00006.
- [34] S. M. Grundy, R. Pasternak, P. Greenland, S. J. Smith, and V. Fuster, "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*, vol. 100, no. 13, pp. 1481–1492, Sep. 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.13.1481.
- [35] “Christian W. Hamm HM, Jean-Pierre Bassand, and Frans van de Werf,” in *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed.* New York: Oxford University Press, 2009, pp. 537–97.
- [36] Y. J. Hong *et al.*, “Age-related differences in virtual histology-intravascular ultrasound findings in patients with coronary artery disease,” *J. Cardiol.*, vol. 55, no. 2, pp. 224–231, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.jcc.2009.11.004.
- [37] L. A. Bazzano, J. He, P. Muntner, S. Vupputuri, and P. K. Whelton, “Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 138, no. 11, pp. 891–897, Jun. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010.
- [38] D. E. Newby *et al.*, “Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis,” *Circulation*, vol. 103, no. 15, pp. 1936–1941, Apr. 2001, doi: 10.1161/01.cir.103.15.1936.
- [39] K. Jamrozik, M. Vessey, G. Fowler, N. Wald, G. Parker, and H. Van Vunakis, “Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice,” *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 288, no. 6429, pp. 1499–1503, May 1984, doi: 10.1136/bmj.288.6429.1499.
- [40] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, and J. He, “Global burden of hypertension: analysis of worldwide data,” *Lancet (London, England)*, vol. 365, no. 9455, pp. 217–223, Jan. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- [41] C. Rosendorff *et al.*, “Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 18, pp. 1998–2038, May 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.038.

- [42] S. M. Grundy *et al.*, “Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.,” *Circulation*, vol. 100, no. 10, pp. 1134–1146, Sep. 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134.
- [43] L. Rydén *et al.*, “Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).,” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 1, pp. 88–136, Jan. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehl260.
- [44] S. M. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa, K. Pyörälä, and M. Laakso, “Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 4, pp. 229–234, Jul. 1998, doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
- [45] N. A. Flavahan, “Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity.,” *Circulation*, vol. 85, no. 5, pp. 1927–1938, May 1992, doi: 10.1161/01.cir.85.5.1927.
- [46] Z. Reiner *et al.*, “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 14, pp. 1769–1818, Jul. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- [47] V. Manninen, J. K. Huttunen, O. P. Heinonen, L. Tenkanen, and M. H. Frick, “Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 63, no. 16, pp. 42H–47H, May 1989, doi: 10.1016/0002-9149(89)90115-x.
- [48] R. R. Pate *et al.*, “Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine.,” *JAMA*, vol. 273, no. 5, pp. 402–407, Feb. 1995, doi: 10.1001/jama.273.5.402.
- [49] C. J. Lavie, R. V. Milani, and H. O. Ventura, “Obesity and cardiovascular disease: risk

- factor, paradox, and impact of weight loss.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 21, pp. 1925–1932, May 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- [50] S. Kaptoge *et al.*, “C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis.,” *Lancet (London, England)*, vol. 375, no. 9709, pp. 132–140, Jan. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- [51] S. Kaptoge *et al.*, “Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies colla,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no. 8, pp. 867–879, Oct. 2007, doi: 10.1093/aje/kwm191.
- [52] R. Clarke *et al.*, “Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 18, pp. 1622–1631, Oct. 2010, doi: 10.1001/archinternmed.2010.348.
- [53] C. A. Garza, V. M. Montori, J. P. McConnell, V. K. Somers, I. J. Kullo, and F. Lopez-Jimenez, “Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, no. 2, pp. 159–165, Feb. 2007, doi: 10.4065/82.2.159.
- [54] G. BAROLDI, O. MANTERO, and G. SCOMAZZONI, “The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts.,” *Circ. Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 223–229, Mar. 1956, doi: 10.1161/01.res.4.2.223.
- [55] A. Takeshita, Y. Koiwaya, M. Nakamura, K. Yamamoto, and S. Torii, “Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm.,” *Chest*, vol. 82, no. 3, pp. 319–322, Sep. 1982, doi: 10.1378/chest.82.3.319.
- [56] A. Schultz *et al.*, “Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation.,” *Circulation*, vol. 100, no. 5, pp. 547–552, Aug. 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.5.547.
- [57] W. Schaper and I. Buschmann, “Arteriogenesis, the good and bad of it.,” *Cardiovasc. Res.*,

vol. 43, no. 4, pp. 835–837, Sep. 1999, doi: 10.1016/s0008-6363(99)00191-1.

- [58] A. Eichmann, L. Pardanaud, L. Yuan, and D. Moyon, “Vasculogenesis and the search for the hemangioblast.,” *J. Hematother. Stem Cell Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 207–214, Apr. 2002, doi: 10.1089/152581602753658411.
- [59] E. M. Conway, D. Collen, and P. Carmeliet, “Molecular mechanisms of blood vessel growth.,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 49, no. 3, pp. 507–521, Feb. 2001, doi: 10.1016/s0008-6363(00)00281-9.
- [60] M. H. Tayebjee, G. Y. H. Lip, and R. J. MacFadyen, “Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries.,” *QJM*, vol. 97, no. 5, pp. 259–272, May 2004, doi: 10.1093/qjmed/hch053.
- [61] K. Wustmann, S. Zbinden, S. Windecker, B. Meier, and C. Seiler, “Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries?,” *Circulation*, vol. 107, no. 17, pp. 2213–2220, May 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000066321.03474.DA.
- [62] Y. Hojo *et al.*, “Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 4, pp. 968–973, Mar. 2000, doi: 10.1016/s0735-1097(99)00632-4.
- [63] T. Kanazawa, “Coronary collateral circulation--its development and function.,” *Jpn. Circ. J.*, vol. 58, no. 3, pp. 151–165, Mar. 1994, doi: 10.1253/jcj.58.151.
- [64] M. Cohen and K. P. Rentrop, “Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study.,” *Circulation*, vol. 74, no. 3, pp. 469–476, Sep. 1986, doi: 10.1161/01.cir.74.3.469.
- [65] W. F. FULTON, “THE TIME FACTOR IN THE ENLARGEMENT OF ANASTOMOSES IN CORONARY ARTERY DISEASE.,” *Scott. Med. J.*, vol. 9, pp. 18–23, Jan. 1964, doi: 10.1177/003693306400900104.
- [66] J. Waltenberger, “Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications.,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 49, no. 3, pp. 554–560,

Feb. 2001, doi: 10.1016/s0008-6363(00)00228-5.

- [67] C. C. Kennedy, R. E. Spiekerman, M. I. J. Lindsay, H. T. Mankin, R. L. Frye, and B. D. McCallister, "One-year graduated exercise program for men with angina pectoris. Evaluation by physiologic studies and coronary arteriography.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 51, no. 4, pp. 231–236, Apr. 1976.
- [68] M. V Cohen, "Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 27, no. 2, pp. 249–254, Feb. 1993, doi: 10.1093/cvr/27.2.249.
- [69] G. Pupita *et al.*, "Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man.," *Am. Heart J.*, vol. 126, no. 1, pp. 86–94, Jul. 1993, doi: 10.1016/s0002-8703(07)80013-5.
- [70] J. F. Hansen, "Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion.," *Am. Heart J.*, vol. 117, no. 2, pp. 290–295, Feb. 1989, doi: 10.1016/0002-8703(89)90771-0.
- [71] S.-I. Miura *et al.*, "Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease.," *Circ. J.*, vol. 67, no. 6, pp. 535–538, Jun. 2003, doi: 10.1253/circj.67.535.
- [72] S. Imaizumi *et al.*, "Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease.," *Hypertens. Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 135–141, Mar. 2006, doi: 10.1291/hypres.29.135.
- [73] I. Dincer, A. Ogun, S. Turhan, C. Ozdol, D. Kumbasar, and C. Erol, "Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development.," *Coron. Artery Dis.*, vol. 17, no. 6, pp. 561–565, Sep. 2006, doi: 10.1097/00019501-200609000-00010.
- [74] J. D. Altman, D. Dulas, T. Pavcek, and R. J. Bache, "Effect of aspirin on coronary collateral blood flow.," *Circulation*, vol. 87, no. 2, pp. 583–589, Feb. 1993, doi: 10.1161/01.cir.87.2.583.

- [75] M. Fleisch, M. Billinger, F. R. Eberli, A. R. Garachemani, B. Meier, and C. Seiler, "Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1- to 3-vessel coronary artery disease.," *Circulation*, vol. 100, no. 19, pp. 1945–1950, Nov. 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.19.1945.
- [76] M. Ziche *et al.*, "Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF.," *Circ. Res.*, vol. 80, no. 6, pp. 845–852, Jun. 1997, doi: 10.1161/01.res.80.6.845.
- [77] D. F. Lazarous *et al.*, "Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart.," *Circulation*, vol. 91, no. 1, pp. 145–153, Jan. 1995, doi: 10.1161/01.cir.91.1.145.
- [78] T. Murohara *et al.*, "Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia.," *J. Clin. Invest.*, vol. 101, no. 11, pp. 2567–2578, Jun. 1998, doi: 10.1172/JCI1560.
- [79] J. Leiper and P. Vallance, "Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 43, no. 3, pp. 542–548, Aug. 1999, doi: 10.1016/s0008-6363(99)00162-5.
- [80] M. B. Forman *et al.*, "Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 8, no. 6, pp. 1256–1262, Dec. 1986, doi: 10.1016/s0735-1097(86)80294-7.
- [81] A. K. Banerjee, S. K. Madan Mohan, G. W. Ching, and S. P. Singh, "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.*, vol. 38, no. 3, pp. 263–271, Mar. 1993, doi: 10.1016/0167-5273(93)90244-b.
- [82] C. W. Lee *et al.*, "Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 4, pp. 949–955, Mar. 2000, doi: 10.1016/s0735-1097(99)00649-x.
- [83] G. B. Habib *et al.*, "Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in

- humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators,," *Circulation*, vol. 83, no. 3, pp. 739–746, Mar. 1991, doi: 10.1161/01.cir.83.3.739.
- [84] D. A. Garza, F. C. White, R. E. Hall, and C. M. Bloor, "Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold,," *Basic Res. Cardiol.*, vol. 69, no. 4, pp. 371–378, 1974, doi: 10.1007/bf01905942.
- [85] P. Meier, S. Gloekler, S. F. de Marchi, R. Zbinden, E. Delacrétaz, and C. Seiler, "An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals,," *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 10, pp. 1197–1204, May 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehp576.
- [86] D. Antoniucci *et al.*, "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.*, vol. 89, no. 2, pp. 121–125, Jan. 2002, doi: 10.1016/s0002-9149(01)02186-5.
- [87] S. Gloekler and C. Seiler, "Cardiology patient page. Natural bypasses can save lives,," *Circulation*, vol. 116, no. 11, pp. e340-1, Sep. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719930.
- [88] J. de Vries *et al.*, "Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention,," *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.*, vol. 70, no. 2, pp. 197–202, Aug. 2007, doi: 10.1002/ccd.21063.
- [89] K. P. Rentrop, J. C. Thornton, F. Feit, and M. Van Buskirk, "Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model,," *Am. J. Cardiol.*, vol. 61, no. 10, pp. 677–684, Apr. 1988, doi: 10.1016/0002-9149(88)91048-x.
- [90] C. Seiler, M. Billinger, M. Fleisch, and B. Meier, "Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion,," *Heart*, vol. 86, no. 5, pp. 540–546, Nov. 2001, doi: 10.1136/heart.86.5.540.

- [91] M. Ejiri *et al.*, “Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction,” *Am. Heart J.*, vol. 119, no. 2 Pt 1, pp. 248–253, Feb. 1990, doi: 10.1016/s0002-8703(05)80012-2.
- [92] G. Sommer *et al.*, “Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine,” *Clin. Sci. (Lond).*, vol. 115, no. 1, pp. 13–23, Jul. 2008, doi: 10.1042/CS20070226.
- [93] P. Wang, P. M. Vanhoutte, and C.-Y. Miao, “Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 59, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2012, doi: 10.1097/FJC.0b013e31820eb8f6.
- [94] A. Rongvaux *et al.*, “Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis,” *Eur. J. Immunol.*, vol. 32, no. 11, pp. 3225–3234, Nov. 2002, doi: 10.1002/1521-4141(200211)32:11<3225::AID-IMMU3225>3.0.CO;2-L.
- [95] D. Friebe *et al.*, “Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans,” *Diabetologia*, vol. 54, no. 5, pp. 1200–1211, May 2011, doi: 10.1007/s00125-010-2042-z.
- [96] P. Trayhurn and J. H. Beattie, “Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 60, no. 3, pp. 329–339, Aug. 2001, doi: 10.1079/pns200194.
- [97] C. A. Curat *et al.*, “Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin,” *Diabetologia*, vol. 49, no. 4, pp. 744–747, Apr. 2006, doi: 10.1007/s00125-006-0173-z.
- [98] J. Berndt *et al.*, “Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans,” *Diabetes*, vol. 54, no. 10, pp. 2911–2916, Oct. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.10.2911.
- [99] D. G. Haider, K. Schindler, G. Schaller, G. Prager, M. Wolzt, and B. Ludvik, “Increased

plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding,,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 4, pp. 1578–1581, Apr. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2248.

- [100] J. K. Sethi and A. Vidal-Puig, “Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes?,” *Trends Mol. Med.*, vol. 11, no. 8, pp. 344–347, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.molmed.2005.06.010.
- [101] S. S. Sonoli, S. Shivprasad, C. V. B. Prasad, A. B. Patil, P. B. Desai, and M. S. Somannavar, “Visfatin--a review,,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 15, no. 1, pp. 9–14, Jan. 2011.
- [102] C. Peiró, T. Romacho, R. Carraro, and C. F. Sánchez-Ferrer, “Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target?,” *Front. Pharmacol.*, vol. 1, p. 135, 2010, doi: 10.3389/fphar.2010.00135.
- [103] X.-Y. Yu, S.-B. Qiao, H.-S. Guan, S.-W. Liu, and X.-M. Meng, “Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts.,” *Horm. Metab. Res. = Horm. und Stoffwechselforsch. = Horm. Metab.*, vol. 42, no. 7, pp. 507–513, Jun. 2010, doi: 10.1055/s-0030-1249059.
- [104] S. G. Spiroglou, C. G. Kostopoulos, J. N. Varakis, and H. H. Papadaki, “Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis.,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 17, no. 2, pp. 115–130, Feb. 2010, doi: 10.5551/jat.1735.
- [105] S. Y. Lim, S. M. Davidson, A. J. Paramanathan, C. C. T. Smith, D. M. Yellon, and D. J. Hausenloy, “The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects.,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 12, no. 4, pp. 1395–1403, Aug. 2008, doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00332.x.
- [106] N. P. E. Kadoglou *et al.*, “Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.,” *Exp. Clin. Endocrinol. diabetes Off. journal, Ger. Soc. Endocrinol. [and] Ger. Diabetes Assoc.*, vol. 118, no. 2, pp. 75–80, Feb.

2010, doi: 10.1055/s-0029-1237360.

- [107] S. W. Liu, S. Bin Qiao, J. S. Yuan, and D. Q. Liu, “Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans.,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 71, no. 2, pp. 202–207, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03453.x.
- [108] T. B. Dahl *et al.*, “Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization.,” *Circulation*, vol. 115, no. 8, pp. 972–980, Feb. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893.
- [109] Yu TH *et al.*, “Circulating visfatin level at admission is associated with occlusion of the infarct related artery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction.,” *Acta Cardiol Sin.*, vol. 27, pp. 77–85, 2011.
- [110] T. Romacho, C. F. Sánchez-Ferrer, and C. Peiró, “Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact.,” *Mediators Inflamm.*, vol. 2013, p. 946427, 2013, doi: 10.1155/2013/946427.
- [111] R. Adya, B. K. Tan, J. Chen, and H. S. Randeva, “Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis.,” *Atherosclerosis*, vol. 205, no. 1, pp. 113–119, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.024.
- [112] Y.-H. Bae, M.-K. Bae, S.-R. Kim, J. H. Lee, H.-J. Wee, and S.-K. Bae, “Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis.,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 379, no. 2, pp. 206–211, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.042.
- [113] P. Wang, Y.-F. Guan, W.-L. Li, G.-C. Lu, J.-M. Liu, and C.-Y. Miao, “Nicotinamide phosphoribosyltransferase facilitates post-stroke angiogenesis.,” *CNS neuroscience & therapeutics*, vol. 21, no. 5, pp. 475–477, May-2015, doi: 10.1111/cns.12388.
- [114] Y. Wang, Y. Yuan, and H. Jiang, “Serum and vitreous levels of visfatin in patients with

- diabetic retinopathy.,” *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 20, pp. 2729–2732, Dec. 2014, doi: 10.12659/MSM.891292.
- [115] F. Lago, C. Dieguez, J. Gómez-Reino, and O. Gualillo, “The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses.,” *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 18, no. 3–4, pp. 313–325, 2007, doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.04.007.
- [116] T. K. Lajunen *et al.*, “Full-length visfatin levels are associated with inflammation in women with polycystic ovary syndrome.,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 42, no. 3, pp. 321–328, Mar. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02586.x.
- [117] K. Oki, K. Yamane, N. Kamei, H. Nojima, and N. Kohno, “Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance.,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 67, no. 5, pp. 796–800, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x.
- [118] H. Duman, A. G. Özyıldız, İ. Bahçeci, H. Duman, A. Uslu, and E. Ergül, “Serum visfatin level is associated with complexity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris.,” *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 13, p. 1753944719880448, 2019, doi: 10.1177/1753944719880448.
- [119] M.-P. Chen *et al.*, “Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 1, pp. 295–299, Jan. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-1475.
- [120] A. Abaci *et al.*, “Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels.,” *Circulation*, vol. 99, no. 17, pp. 2239–2242, May 1999, doi: 10.1161/01.cir.99.17.2239.
- [121] T. Celik, M. Celik, A. Iyisoy, and E. Işık, “[The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals].,” *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, vol. 36, no. 6. Turkey, pp. 421–429, Sep-2008.
- [122] H. Kadi *et al.*, “Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease.,” *Coron. Artery Dis.*, vol. 22, no. 4, pp. 233–237, Jun. 2011, doi: 10.1097/MCA.0b013e328345241b.

- [123] M. Fujita, S. Sasayama, A. Ohno, H. Nakajima, and H. Asanoi, "Importance of angina for development of collateral circulation.," *Br. Heart J.*, vol. 57, no. 2, pp. 139–143, Feb. 1987, doi: 10.1136/hrt.57.2.139.
- [124] M. K. Akboga, R. Yalcin, A. Sahinarslan, C. Yilmaz Demirtas, and A. Abaci, "Effect of serum YKL-40 on coronary collateral development and SYNTAX score in stable coronary artery disease.," *Int. J. Cardiol.*, vol. 224, pp. 323–327, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.042.
- [125] P. Elsman *et al.*, "Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention.," *Eur. Heart J.*, vol. 25, no. 10, pp. 854–858, May 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.005.
- [126] D. C. Levin, "Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation.," *Circulation*, vol. 50, no. 4, pp. 831–837, Oct. 1974, doi: 10.1161/01.cir.50.4.831.
- [127] W. Schaper, "Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart.," *Experientia*, vol. 23, no. 7, pp. 595–596, Jul. 1967, doi: 10.1007/BF02137994.
- [128] M. Caputo *et al.*, "Coronary collateral circulation: effect on early and midterm outcomes after off-pump coronary artery bypass surgery.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 85, no. 1, pp. 71–79, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.08.026.
- [129] C. Seiler, *Collateral circulation of the heart*. London: Springer, 2009.
- [130] M. K. Akboğa, G. Taçoy, C. Yılmaz Demirtaş, S. Türkoğlu, B. Boyacı, and A. Çengel, "[As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis?].," *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 45, no. 4, pp. 316–323, Jun. 2017, doi: 10.5543/tkda.2017.96169.
- [131] A. Sahinarslan *et al.*, "The relationship of serum erythropoietin level with coronary collateral grade.," *Can. J. Cardiol.*, vol. 27, no. 5, pp. 589–595, 2011, doi: 10.1016/j.cjca.2011.04.001.

8. ÖZET

SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KORONER ARTER KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda, iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşımı olanların, olmayanlara göre prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir. Koroner kollateral arterlerin gelişiminde anjiyogenez ve arteriyogenez rol oynamaktadır. Daha önceki çalışmalarda visfatinin anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir. Ancak literatürde koroner kollateral gelişimi ile ilişkisine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, koroner arter hastalığı olan hastalarda serum visfatin düzeyi ile koroner kollateral dolaşımı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza stabil koroner arter hastalığı ön tanısıyla koroner anjiyografi uygulanan ve üç ana epikardiyal koroner arterden en az bir tanesinde, proksimal veya orta segmentinde $\geq$ %90 darlık saptanan toplam 84 hasta alınmıştır. Kollateral gelişimi Rentrop-Cohen sınıflamasına göre dört evrede (0-3) incelenmiştir. Serum visfatin düzeylerinin ölçümü sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle yapılmıştır.

İyi kollateral grubunda serum visfatin düzeyi, kötü kollateral grubundan daha yüksek saptanmıştır (iyi kollateral 8.89 ± 8.30 ng/ml, kötü kollateral 3.43 ± 2.87 ng/ml $p < 0.001$). Kollateral derecesi ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r_s = 0,441$, $p < 0,001$). DM yokluğunun,

total oklüzyon varlığının ve yüksek serum visfatin düzeyinin iyi koroner kollateral arter gelişiminin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. ROC eğrisinde iyi kollateral gelişimini öngörmeye visfatin 2,75 ng/ml değeri için; sensitivitesi %72.5, spesifitesi %54.5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca serum visfatin düzeyi çok damar hastalığı, total oklüzyonu veya RCA’ da ciddi lezyonu bulunanlarda bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Serum visfatin düzeyi ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, yüksek serum visfatin düzeylerinin iyi koroner kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner kollateral gelişimi, visfatin, koroner arter hastalığı

9. SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VISFATIN LEVEL AND CORONARY ARTERY COLLATERAL DEVELOPMENT

Patients with well-developed coronary collateral circulation have a better prognosis. Angiogenesis and arteriogenesis play a role in the development of coronary collateral arteries. In prior studies, visfatin has been shown to increase angiogenesis. However, there is lacking information regarding its relation with coronary collateral development. In this study, we aimed to examine the relationship between serum visfatin level and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease.

A total of 84 patients with a $\geq$ %90 stenosis of proximal or middle segments in at least one of the three main epicardial coronary arteries who underwent coronary angiography with a pre-diagnosis of stable coronary artery disease were included in our study. Collateral development was assessed in four stages (0-3) according to Rentrop-Cohen classification. Serum visfatin levels were measured by sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) method.

Serum visfatin level was higher in the good collateral group than in the bad collateral group (good collateral 8.89 ± 8.30 ng / ml, bad collateral 3.43 ± 2.87 ng / ml $p = <0.001$). Correlation analysis revealed a moderate statistically significant positive correlation between collateral grade and serum visfatin levels ($r_s = 0.441$, $p < 0.001$). Multivariate regression analysis revealed that the absence of DM, the presence of total occlusion and high serum visfatin levels were found

to be independent predictors of good coronary collateral artery development. For the value of 2.75 ng / ml visfatin in predicting the development of good collateral in the ROC curve is sensitivity and specificity of 72.5% and 54.5%, respectively. In addition, serum visfatin level was found to be statistically significantly higher in patients with multi-vessel disease, total occlusion or severe lesions in right coronary artery.

Our results show that high serum visfatin level is an independent predictor in good coronary collateral development.

Keywords: Coronary collateral development, visfatin, coronary artery disease

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Tuğba

Soyadı: Kapanşahin Coşkun

Doğum Yeri: Safranbolu, Karabük

Doğum Tarihi: 30.07.1990

Eğitim: Uzmanlık: 2015 - 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üniversite: 2008 - 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2004 - 2008 Karabük Anadolu Öğretmen Lisesi

İlköğretim: 1996 - 2004 Zati Ağar İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Avrupa Kardiyoloji Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği