TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA METABOLİK SENDROMUN KORONER KOLLATERAL DAMARLARIN GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ali Reza GİVTAJ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Çağdaş ÖZDÖL

ANKARA
2009

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemi boyunca desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Çağdaş Özdöl başta olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan tüm uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay **i**

Önsöz ve Teşekkür **ii**

İçindekiler **iii**

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini **v**

Tablolar Dizini **vii**

Şekiller Dizini **viii**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Metabolik Sendrom 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji 3

2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 4

2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi ve Risk Faktörleri 5

2.1.5. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar 11

2.2. Koroner Kollateral Dolaşım 13

2.2.1. KKD Gelişim Mekanizmaları 15

2.2.2. KKD Gelişim ve Olgunlaşma Süreci 16

2.2.3. Kollateral Gelişimine Etki Eden Faktörler 17

2.2.4. Koroner Kollateral Damarların Gelişme Hızı 20

2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Fonksiyonel Önemi 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM **23**

3.1 Çalışma Protokolü 23

3.1.1. Hasta alım ve dışlama kriterleri 23

3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler 23

3.1.3. Laboratuar Ölçümleri 24

3.1.4. Metabolik Sendromlu Hastaların Tanımlanması 24

3.1.5. Koroner Anjiografik Değerlendirme 25

3.2. İstatiksel Analiz 27

4. BULGULAR **28**

5. TARTIŞMA **36**

6. SONUÇLAR **40**

ÖZET **41**

SUMMARY ***42***

KAYNAKLAR **43**

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

ABCA1	*Adenosine Triphosphate Binding Casette Transporter A1*
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ASA	Asetil Salisilik Asit
ATP	Yetişkin Tedavi Paneli
B-Bloker	Beta bloker
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
CFI	*Collateral Flow Index*
COA	Koenzim A
Cr	Kreatinin
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
E	Erkek
EKG	Elektrokardiyografi
eNOS	*endothelial Nitric Oxide Synthase*
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Situmule Edici Faktör
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	*Homeostasis Model Assessement Of Insulin Resistance*
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IDF	Uluslararası Diabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
K	Kadın
KABG	Koroner Arter Baypas Greft
KAG	Koroner Anjiografi

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KC	Karaciğer
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
KKD	Koroner Kollateral Dolaşım
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LİMA	*Left Internal Mammarian Artery*
LPL	Lipoprotein Lipaz
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
MS	Metabolik Sendrom
Mİ	Miyokart İnfaktüsü
NCEP	Qlusal Kolesterol Eğitim Programı
NO	Nitrik Oksit
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PDGF	Platelet ilişkili Büyüme Faktörü
RCA	Sağ Koroner Arter
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPSS	*Statistical Package For Social Sciences*
SYA	Serbest Yağ Asitleri
TG	Trigliserid
TIMI	*Thrombolysis in Myocardial Infarction*
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-α
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

Tablolar Dizini

Tablo 2.1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Metabolik Sendrom tanı kriterleri 4
Tablo 2.2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri 5
Tablo 2.3. IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri-2005 5
Tablo 2.4 Rentrop sınıflaması 14
Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri 23
Tablo 3.2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri 25
Tablo 4.1. Metabolik sendrom mevcudiyetine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri 28
Tablo 4.2. Hastaların yapılan laboratuar ölçümleri 30
Tablo 4.3. MS olan ve olmayan hastalarda koroner kollateral dolaşım düzeyleri 31
Tablo 4.4. Hastaların klinik özellikleri ile koroner kollateral dolaşım seviyelerinin karşılaştırması 33

Şekiller Dizini

Şekil 3.1. *Grade* 3 koroner kollateral örneği 26

Şekik 4.1. MS tanı kriteri sayısı ile koroner kollateral derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik 31

Şekil 4.2. Diabet varlığına göre MS'un kollateral gelişimine etkisini gösteren grafik 32

Şekil 4.3. Vücut kütle indeksi ile koroner kollateral derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik 35

1.GİRİŞ

Metabolik sendrom (MS); insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid ve düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri gibi birbiriyle yakından ilişkili ve birbirine bağımlı anormallikler bütünüdür (1). Metabolik sendrom tanısı olan bireylerin uzun vadede daha sık tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski vardır (2,3). Ayrıca artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (4-6). Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromun temelini insülin direnci oluşturmaktadır. Kalıtsal tabiatı konusunda bir tereddüt bulunmamasına karşılık sedanter yaşam tarzı, "ayaküstü atıştırma" olarak dilimize çevirebileceğimiz "fast-food" alışkanlığı, sigara kullanımı ve özellikle stres, sendromun giderek daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (7, 8).

Koroner kollateral dolaşım (KKD) büyük epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık ya da oklüzyon gelişmesi halinde devreye girerek perfüzyonu sağlamaya çalışan vasküler kanallardan oluşur. Günümüzde koroner kollaterallerin çok önemli ve yararlı fonksiyonları olduğuna inanılmaktadır. Bunların başlıcaları antiiskemik etkileri, miyokart infaktüsü (Mİ) sıklığını azaltmaları, infarkt alanını sınırlandırmaları, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak anevrizma oluşumunu önlemeleri, antiaritmik etkileri ve koroner mortaliteyi azaltıcı etkileridir (9-12). Koroner kollateral damarların önemi, bir koroner arterin tam tıkalı olmasına rağmen sol ventrikül fonksiyonu tamamen korunmuş olanlarda anlaşılabilir (13).

Kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir (14).

Koroner kollateral damarlar embriyonel arteriyel ağın kalıntıları olup çeşitli uyarıların etkisi altında gelişirler (15). Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte arteriogenez adı verilen süreç koroner kollateral gelişiminde önemli rol alır (16). Arteriogenez, mevcut kollateral arteriollerin fonksiyonel kollateral arterlere dönüşüm sürecidir. İskemi yeni kapiller damarların oluşumu (anjiogenez) için gerekli iken arteriogenez için gerekli değildir (17). Arteriogenezi en çok tetikleyen faktör *shear stress* gibi fiziksel güçlerdir (18).

Koroner kollateral dolaşımın derecesini belirlemede kontrast anjiografi en sık kullanılan yöntemdir. Kollateral damarların fonksiyonunu değerlendirmek için, tıkanma bölgesinin distalinde akım ve basıncın mikrosensörler aracılığıyla doğrudan ölçülmesi ile hesaplanan kollateral akım indeksi, anjiografik değerlendirmeden daha üstündür ancak sadece koroner girişim sırasında yapılabilmesi rutin kullanımını sınırlamaktadır (19).

Koroner kollateral dolaşım (KKD) üzerine DM, yaş ve hiperkolestrolemi olumsuz etki gösterirken, infarktüs öncesi angina ve darlık ciddiyetinin olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (20-23).

Metabolik sendromu olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riskinin artmasının bir nedeni koroner kollaterallerin gelişimindeki bozukluk olabilir mi sorusunu yanıtlamak için bu çalışmayı planlandık. Bu amaçla ciddi koroner arter hastalığı olan kişilerde, koroner kollaterallerin derecesini metabolik sendromu olanlarla olmayanlar arasında karşılaştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Tanım

Metabolik sendrom; santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Obezite ve insülin direnci MS ile eş anlamlı olmasalar bile adipozit fizyolojisi ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı ayrılmaz özellikler taşırlar. Metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi açıklamanın güçlüğüne rağmen, bu hastalarda tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin oldukça yüksek olduğu iyi bilinmektedir (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı problemi olan MS'un prevelansı dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmakta ve bu durum özellikle tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve birçok hastalığın sıklığını artırmaktadır (25). Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde %7,9 ile 43,6 arasında, kadınlarda ise %7 ile 56,7 arasında gibi çok değişik oranlarda bildirilmektedir. Türkiye de yapılan sınırlı ve bölgesel çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde %23,7-27, kadınlarda ise %8,6-39,1 oranlarında tespit edilmiştir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından planlanan Türkiye'nin 7 bölgesinde 22 ilde 7148 kişinin katıldığı çalışmada MS sıklığı genel olarak %34,9, erkeklerde %25,2, kadınlarda %40,1 bulunmuştur. MS sıklığı 50-59 yaş grubunda %48,4, 60-69 yaş grubunda %43 olarak tespit edilmiştir. Bölgelere göre değerlendirildiğinde ise en fazla İç Anadolu Bölgesi'nde (%41,2) ve Akdeniz Bölgesi'nde (%38) bulunmuş, yerleşim yerlerine göre ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İllere göre ise en yüksek %49,1 ile Konya'da tespit edilmiştir (26). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde 40-

49 yaş grubunda %44, kadınlarda 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (27). Metabolik Sendromun Erişkin Türklerde Sıklığı Araştırması (METSAR) Türkiye genelinde yapılan bir çalışmadır. Yirmi yaş üzerinde yaklaşık 4300 kişi bu çalışmaya tüm Türkiye'yi temsil edecek şekilde alınmıştır. Bu kişiler metabolik sendrom parametreleri açısından incelenmiş ve ATP III kriterlerine göre Türk erişkinlerinin yaklaşık %35'inde metabolik sendrom olduğu ortaya çıkmıştır. Metabolik sendrom sıklığı kadınlarda %39,6, erkeklerde ise %28 bulunmuştur. Türkiye'de metabolik sendrom oranının kadınlarda bu kadar yüksek çıkmasının nedeni bayanlarda abdominal obezite prevalansındaki yükseklik olarak belirlenmiştir (28).

2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO), MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almıştır (Tablo 2.1) (29).

Tablo 2.1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) MS tanı kriterleri-1999.

Aşağıdakilerden en az biri:
- İnsülin direnci
- Bozulmuş glikoz toleransı
- Aşikar DM ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
- Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG >150 mg/dl veya HDL E <35 mg/dl, K <39mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı E >0,90; K>0,85)
-Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/Cr oranı >30mg)

DM:Diabetes Mellitus; BKİ: beden kütle indeksi; TG: Trigliserid; E:Erkek; K: Kadın; Cr: Kreatinin

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), insülin direnci içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanmıştır (Tablo 2.2) (29).

Tablo 2.2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri-2004

Aşağıdakilerden en az üçü:
- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL)
- Hipertansiyon (KB >130/85mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan glikozu >100 mg/dL)

TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; E: Erkek; K: Kadın; KB: Kan basıncı

Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF) tarafından 2005 yılında yapılan Metabolik Sendrom kongresinde, MS için tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 2.3) (29).

Tablo 2.3. IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri-2005

Santral obeziteye (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm) ilaveten aşağıdakilerden ikisi
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)
- Hipertansiyon (KB >130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Hiperglisemi (AKŞ>100 mg/dL veya önceden tip 2 DM tanısı almış olmak)

TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; E: Erkek; K: Kadın; AKŞ:Açlık kan şekeri.

2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi ve Risk Faktörleri

Metabolik sendrom gelişiminde genetik faktörler

Metabolik sendrom; insülin direnci, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon gibi çeşitli bileşenleri içerir. Bu farklı klinik durumlar hastalık oluşumundaki farklı birkaç metabolik yoldaki bozukluktan kaynaklanır. Bu nedenle çoklu genetik sebepler metabolik sendromun patogenezi ve ilerlemesinden sorumlu olabilir. Ancak insan genomunda geçen on yılda belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen MS prevelansındaki aşırı artış, genetiğin yanı sıra güçlü bir gen-çevre ilişkisini düşündürmektedir. Beslenmenin MS gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair güçlü deliller vardır. Gerçekten de obezite MS gelişiminde anahtar rol oynayan etiyolojik bir faktördür. Hastalığın genetik komponentini tespit etmek için yapılan çalışmalarda prevelans açısından ırklar arasında oldukça belirgin farklılıklar bulunmuştur (30).

Yapılan bir çalışmada ailesel geçiş ile açlık kan glikozu, insülin, TG ve HDL seviyeleri arasında ilişki ortaya konulmuştur (31). Obezite, glikoz intoleransı ve HDL düşüklüğü monozigot ikizler arasında dizigot ikizler arasında olandan daha yüksek bulunmuştur (32). Genetik olarak MS genleri ile donatılmış kişilerde, klinik bulguların ortaya çıkmasında çevresel etkenler son derece önemlidir (30).

Metabolik sendrom gelişiminde beslenme faktörleri

Obezitenin metabolik sendrom gelişiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adipoz doku glikoz homeostazı ve yağ asitleri üzerinden, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine neden olur (33). Aşırı yağ dokusu ve enerji depolanması periferik dokularda TG depolanmasını artırır, kas ve yağ dokuda glikoz alımını azaltır; insülin direncine neden olur. Ayrıca yağ dokusu başta glikoz ve yağ metabolizması üzerine etkili insülin sentezini etkileyen ve insülin direncine neden olan adipositokin olarak da bilinen pek çok hormon ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6), ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi prokoagülan maddeler salgılar (34).

Metabolik sendrom gelişiminde obezite

Bazı genler çizgili kaslarda insülinin etkisini bozarlar. Periferik dokularda gelişen insülin direnci sonucu hiperinsülinemi gelişir. Obez hastalarda insülin etkisinde ve hücre içi hareketinde belirgin defektler saptanmıştır. Bu defektler primer olarak postreseptör insülin direncini de gösterir (29).

Adiponektin: Adiponektin, yağ dokuda sekrete edilen obezite ve insülin direncinde düzeyi azalan bir proteindir. Karbonhidrat intoleransı, tip 2 DM ve iskemik kalp hastalığında da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. İnsülinin etkisini karaciğerde arttırıp glikoz yapımını azaltır, insülin duyarlılığını artırır. iskelet kasında TG düzeyini azaltır, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Damar duvarında monosit-makrofaj migrasyonunu ve köpük hücre dönüşümünü azaltır. Plazma adiponektin düzeyleri; kan şekeri, insülin, BKİ ve TG ile ters, HDL ve insülin duyarlılığı ile doğru orantılıdır (35, 36).

Leptin: Obezlerde leptin düzeyleri artar. Leptin hepatositlerde insülin etkisini inhibe eder ve glikoneogenezi arttırır (29). Leptinin etkileştiği biri membrana bağlı olan ve sitoplazmik uzantısı olan, diğeri ise çözünebilir, membrana bağlı olmayan ve sitoplazmik uzantısı olmayan olmak üzere iki farklı reseptör tipi bulunmuştur. Metabolik sendromu olmayan kişilerde leptinin daha çok çözünebilir reseptörü ile bağlı olarak plazmada bulunduğu, MS'lu kişilerde ise çözünebilir reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği ve buna karşın leptinin santral etkilerinin zayıfladığı söylenebilir. İnsülin direnci indeksleri ile çözünebilir leptin reseptörü arasında negatif korelasyon vardır. Bu bulgular eşliğinde MS'lu kişilerde insülin direncine benzer şekilde selektif leptin direncinden de söz edilebilir (37).

Rezistin: Özellikle beyaz yağ dokusunun bir ürünü olup, kahverengi yağ dokusundan oldukça az salgılanır. Genetik olarak obez olan veya beslenme ile obez hale getirilen

farelerde plazma rezistin düzeyinin arttığı saptanmıştır (38). Buna karşın insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları, rezistin ile insülin direnci ilişkisinin beklendiği gibi korele olmadığını ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır (39).

Sonuç olarak metabolik sendrom, patogenezinde çok sayıda faktörün rol oynadığı kompleks bir bozukluktur. Obezite ve hiperinsülineminin primer etken mi, yoksa insülin direncine sekonder olarak mı ortaya çıktığı hala netlik kazanmamıştır. İster başlatıcı bir neden olsun, isterse sekonder insülin direncine bağlı gelişsin, lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipositokinler aracılığı ile metabolik sendrom gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında özellikle abdominal obezitenin önemli etkileri vardır (39).

Metabolik sendrom gelişiminde dislipidemi

Dislipidemi kardiyovasküler hastlıklarla yakından ilişkili olup dikkatle takip ve tedavi edilmelidir. Trigliserid seviyesi için 150 mg/dL, MS için sınır değerdir. HDL için NCEP-ATP III'de sınır değer erkeklerde 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL olarak bildirilmiştir.

Metabolik sendrom için bir hastayı değerlendirirken total kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri kapsama kriteri olarak kullanılmaz (40). Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo B düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Hepatik VLDL, TG ve VLDL apoB çıkışında artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında, hepatik lipaz sentezinin artışı kolesterol ester transfer proteininin olağan etkiler ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anomalisi, aterojenik dislipidemiye neden olur (24). Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır (41). Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz, bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen

SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artışına neden olurlar (42). Birçok obez hastada, aşırı VLDL üretimine rağmen hipertrigliseridemi görülmemektedir (43). Aşırı TG yüksekliği varsa (genetik defekt gibi) olasılıkla ikincil bir neden daha vardır. Obezite mutlaka trigliseridemiye neden olmuyorsa da hipertrigliseridemisi olan hastaların çoğu obezdir. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler. Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi; lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar, HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerden, CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olan trigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Trigliseridden zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi de artmıştır (44). Hepatik lipazın primer hedefi lipoproteinlerdeki fosfolipidlerdir. Aktivitesinde artış olduğunda HDL yüzeyindeki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve HDL düzeylerini düşürür.

Karaciğere gelen aşırı SYA, sadece VLDL üretimini artırmakla kalmaz, *adenosine triphosphate binding casette transporter A1* (ABCA1) salınımını da bir nükleer transkripsiyon faktörü olan LXR-α'nın oksisteroller ile bağlanma ve aktivasyonunu engelleyerek azaltır (45). ABCA1, Apo1 lipidasyonu ve yeni HDL partiküllerinin oluşmasında önemli bir taşıyıcı proteindir. İnsülin direnci ve SYA artışı, ABCA1 fonksiyonlarını baskılar ve hepatik HDL yapımını azaltır. Oksisterollerin ABCA1 gen ekspresyonunu yapmasını da inhibe ederler ve makrofajlarda ABCA1 degradasyonunu artırırlar (46).

LDL kolesterol düzeyi MS'lu kişilerde yüksek olmasa bile, küçük yoğun LDL partikülleri artmakta, bunlar da ateroskleroz riskini artırmaktadır. LDL partikülleri

çaplarına göre iki farklı örnek gösterirler. Çapı 25,5 nm'den büyük olanlar A tip, çapı küçük olanlar ise B tip olarak isimlendirilmektedir. Küçük yoğun LDL partiküllerinin (tip B) Koroner arter hastalığı (KAH) riskini 3 kat artırdığı bilinmektedir (47). Bunun nedeni küçük yoğun LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır (48). Okside LDL, antijenik karakter alır ve antikor yapımını uyarır, endotel hücrelerini hasara uğratır, nitrik oksit yapımını engeller, monositleri damar düz kasına çeker ve subintimal aralığa göçünü artırır. Ayrıca büyüme faktörlerini uyarır, adezyon molekülleri, sitokin ve inflamatuar moleküllerin yapımını uyarır (49). Küçük yoğun LDL'ler izole olarak nadiren görülürler. Genellikle hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboza duyarlılığın arttığı bir seri metabolik bozuklukla birliktedir (47).

Metabolik sendrom gelişiminde insülin direnci

Metabolik sendrom ilk tanımlandığından beri patojenezindeki birliktelikten olsa gerek her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma "insülin rezistans sendromu" denmesine de neden olmuştur. insülin direnci başta tip 2 DM olmak üzere tip 1 DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Beslenme bozukluğu ve aktivite azlığı gibi çevresel faktörler de periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler (50).

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına beklenen yanıttan daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır. Ayrıca glikoz homeostazisinde, insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denilebilir (50). İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde önemlidir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur. SYA

karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir.

Adipoz doku sadece bir enerji deposu değil, dolaşıma birçok peptid hormon, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organdır. Normal insülin etkisi insülini hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrensek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'nın insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmüştür ki; SYA'lar hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemekteler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açil koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açil CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır. Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açil CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır. Adipoz dokudan salınan IL-6 ve TNF-α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır (51).

Bunların dışında MS'a eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (51).

2.1.5. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bir çok araştırmada metabolik sendrom tanısı almış hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Metabolik sendrom hastaları 3-3,5 kat artmış kardiyovasküler riske sahiptirler. Klasik MS kriterleri içine dahil olmasa bile C-reaktif protein (CRP) yüksekliği de metabolik sendrom hastalarında artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (52).

Obezite kardiyak yapı ve fonksiyon bozukluklarına neden olur. Bu bozukluklar obezitenin süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Obez hastalarda total kan volümü artar ve periferik vasküler direnç düşer. Ventrikül doluş basıncı artar ve duvar stresini artırır, sonuçta sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon gelişir.

Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere böbrek ve beyin damar hastalıkları için major bir risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyon tüm hipertansiyon vakalarının %95 ve daha fazlasından sorumludur (40). Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'si insülin rezistan ve hiperinsülinemiktir (53, 54). Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun insülin direncinin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glikoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır ve bu patolojiler hipertansiyon patogenez ve komplikasyonlarından da sorumludur (55).

Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

Metabolik sendromun koroner arter hastalığı ile ilişkisi daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olup, koroner arter hastası olan kişilerin yarısından fazlası aynı zamanda metabolik sendrom tanısı almaktadır. Botnia çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığı riski 3 kat, kardiyovasküler ölüm riski ise 5 kat artmıştır (56). Kuopio kalp çalışmasında ise metabolik sendromlu orta yaşlı erkeklerde, koroner, kardiyovasküler ve toplam mortalite, normal populasyona oranla anlamlı olarak artmıştır. Bu çalışmada NCEP ATP III kriterleri temel alındığında koroner nedenlerle ölüm riski 2,9-4,2 kez artmıştır (56). Hipertansiyon, bozulmuş glikoz toleransı, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ve obezitenin koroner arter hastalığı ile ilişkisi, artmış koroner arter kalsiyum miktarı ve istirahat elektrokardiyografisinde (EKG) görülen değişikliklerle de gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda diabetik olmayan metabolik sendrom hastaları da koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılmış ve bu nedenle MS hastalarında da hedef LDL kolesterol <100mg/dL olarak belirlenmiştir. Alexander ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, metabolik sendrom hastalarında KAH prevelansı % 50-60 oranında bulunmuştur (57). Aynı çalışmada metabolik sendromun farklı parametrelerinin KAH riskine katkısının benzer olmayıp bazı farklılıklar taşıdığı gösterilmiştir (57). Hipertansiyon, düşük HDL ve DM, koroner arter hastalığı prevelansını artırırken, TG yüksekliği, bel çevresi ve bozulmuş açlık glikozu KAH prevelansını etkilememiştir (40, 57).

Sonuç olarak metabolik sendrom multifaktöryel bir hastalık olup bu hastalarda koroner arter hastalığı riskini minimal düzeye indirmek için yaşam şekli değişiklikleri ve bazı farmakolojik ajanlarla tedavi uygun bir yaklaşım olabilir. Statinlerin metabolik sendromdaki yararlı etkileri retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Lipid profili üzerine olan etkilerinin yanı sıra, oksidatif stresi azaltması, antiinflamatuvar ve trombojenik cevaba etkisi metabolik sendrom hastalarında potansiyel kullanım alanı oluşturmaktadır. Bütün bunlara rağmen MS hastalarında koroner arter hastalığını önlemek için statin kullanımı, ilave çalışmalar gerektirmektedir (56).

2.2. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Gelişmiş toplumlarda görülen ölümlerin en önemli nedenleri arasında gösterilen KAH sıklıkla koroner ateroskleroz sonucunda gelişmektedir. Aterosklerotik ya da aterosklerotik olmayan nedenlere bağlı olarak büyük epikardiyal koroner arterlerde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tıkanmanın gelişmesi halinde lezyonun distalinde kalan damar segmenti tarafından beslenen miyokart dokusunun perfüzyonu bozulur. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak arterler arasındaki vasküler kanallar olan KKD devreye girer. Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan kollateral bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1869 yılında Richard Lowen tarafından ortaya atılmıştır. Bundan uzun yıllar sonra Spalteholz (1907), Gross (1921), James (1961) ve Fulton (1965) tarafından yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de var olduğunu ortaya çıkarmıştır (10). Normal bir insan kalbi farklı koroner arterler arasında

ya da aynı koroner arterin farklı kısımları arasında bağlantı sağlayan çok küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu bir dolaşım ağına sahiptir. İleride gelişmesi muhtemel kollateral dolaşımın öncüsü durumundaki bu damarlar Baroldi ve Scamozzoni tarafından sınıflandırılmış, aynı arterin farklı segmentleri arasında bağlantı görevi yapan damarlar "intrakoroner", farklı arterler arasında bağlantı görevi yapan damarlar ise "interkoroner" olarak isimlendirilmiştir (10). Kollateral kanallar normalde çok küçük çaplara (<40 μm) sahiptirler ve koroner anjiografinin (KAG) rezolüsyon kapasitesini aştıklarından görüntülenemezler (ancak postmortem incelemelerde gösterilebilirler) (10). Büyük epikardiyal koroner arterlerin birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bu vasküler yapılar genişleyerek 100 μm çapa ulaştıkları zaman KAG ile görüntülenebilen büyük kollateral damarlar haline gelirler ve görüntülenebilen kollateral damarlar tipik olarak 0,5 mm çapa sahiptirler. Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. Yüz μm'den büyük olanlar hesaba alındığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz gözlenmiştir (10).

Koroner kollateral arterlerin standart görüntüleme yöntemi koroner anjiografidir (58). Stenotik lezyon varlığında, koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılır. Tablo 2.4'de sınıfladırma gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Rentrop sınıflaması

Az Gelişmiş Kollateral	**Grade 0**	-Darlık bulunan arterin distalinde hiç akım yok
	Grade 1	-Total oklüzyonlu arterin distalinde sadece yan dallarda akım olup epikardiyal segmentte kollateral doluş gözlenmiyor
Gelişmiş Kollateral	**Grade 2**	-Total oklüzyonlu arterin distalinde yan dallarda ve kısmende gövdede akım var
	Grade 3	-Oklüzyonlu arterin distalindeki bütün gövdede ve yan dallarda akım var

Koroner kollateral dolaşımın seviyesini belirlemede daha hassas ve objektif diğer bir yöntem ise ortalama santral venöz basınç, ortalama aort basıncı ve balon oklüzyonu sırasında ortalama distal koroner basıncın eşzamanlı ölçülmesi ile hesaplanan kollateral akım indeksidir (CFI). Bu yöntem invazif bir yöntemdir (58) .

Günümüzde koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesi için non-invaziv yöntemler mevcut olsa da klinik kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu yöntemler arasında manyetik rezonans, çok kesitli koroner bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi sayılabilir (58).

Koroner kollateral damarlar, koroner damarda tıkanıklık olmaksızın spontan olarak görünebilir olduğu gibi ihtiyaç halinde ortaya çıkan türde de (*recruitable*) olabilir. Burada koroner oklüzyon öncesi görünür kollateral yokken (*grade* 0 veya 1) koroner oklüzyon oluşurken kollateraller görünür (*grade* 2 veya 3) olur. Bu tür kollateralin tespiti için çift arter yaklaşımı yapılır. Kollateral alan damar balon şişirilerek oklüde edilirken eş zamanlı kollateral veren damara kontrast verilir ve *recruitable* kollateral damar varlığı tespit edilir (58).

Kollateral kanalların yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler (hatta aynı türün farklı bireyleri) arasında önemli ayrılıklar bulunduğu bildirilmektedir (59).

2.2.1.KKD Gelişim Mekanizmaları:

Doğumdan sonra, kan damarı gelişimi iki şekilde gelişir. Anjiogenez yeni damar gelişimini ifade ederken , arteriogenez mevcut kollateral arterlerin büyümesi ve yeniden şekillenmesi sonucu damar şekillenmesini ifade eder.Koroner kollateral damarlar arteriogenez mekanizması ile gelişirler. Anjiogenez için iskemi önemli uyarıcı iken arteriogenez için "*shear stress*" gibi fiziksel kuvvetler önemli uyarıcı olup burada

oklüzyon sonrası damar proksimalinde basınç artarken distalinde azalır. Sonuçta mevcut cılız fonksiyon görmeyen kollateral damarlardaki basınç gradiyenti ve *shear stress* artarak arteriogenezi indükler (16).

Kollateral damar büyümesi sürecinde, dolaşımdaki kan hücrelerinin invazyonu, damar duvarı hücrelerinin çoğalması, ekstrasellüler matriks ve laminanın yeniden şekillenmesi işlemi olur (60).

Schaper'a göre doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalı ve afonksiyone olup, arteriyel bağlantı alanları dışında basınç gradiyentine sahip değildir. Bir koroner arterde ciddi darlık geliştiği zaman darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç gradiyenti oluşur. Bu gradiyentin damar duvarına uyguladığı gerilim endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına ve hücreler arasındaki sıkı kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açar. Sonuç olarak endotel hücre proliferasyonunun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur (10).

2.2.2. KKD Gelişim ve Olgunlaşma Süreci

Birinci Aşama (ilk 24 saat): Önceden var olan kanalların pasif genişlemesini içerir. İnternal elastik lamina yırtılır ve onun fragmanları mediaya doğru yer değiştirir (59, 61).

İkinci Aşama (1 gün-3 hafta): İnflamasyon ve hücresel proliferasyon ile karakterizedir (59, 62). Monositler vasküler duvara göç ederek "monosit kemoattractant protein-1", granülosit makrofaj koloni situmule edici faktör (GMCSF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) gibi çeşitli sitokinleri ve "asidik fibroblast büyüme faktörü"(aFGF) başta olmak üzere büyüme faktörlerini salgılarlar (63). İntersellüler adezyon molekülü olan ICAM'ın ekspresyonu artarak monosit invazyonuna neden olur. Aktive olan endotel hücreleri, nitrik oksit (NO) ve kemotaktik faktörler salarak monositlerin adezyon, invazyon ve ardından da makrofajlara dönüşümüne yol açar. Bu faz fibroblastlar, düz kas hücreleri ve

vasküler endoteli içeren hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Haftalar boyunca bu hücreler dairesel ve dikey tabakalar yapacak şekilde düzenlenirler.

Bu ilk iki fazda kollateral damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar. Zamanla hücre proliferasyonu devam ederken inflamasyon yatışır.

Üçüncü Aşama (3 hafta–6 ay): Ekstrasellüler matriks birikimi ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı bu faz duvar kalınlığının artmasıyla karakterizedir. Bu son aşamada matür kollateraller 1 mm lümen çapına ulaşabilirler ve benzer boyuttaki normal koroner arterlerden neredeyse ayırt edilemez hale gelirler.

2.2.3. Kollateral Gelişimine Etki Eden Faktörler

Obstrüksiyonun ciddiyeti ve gelişme hızı:
Kollateral gelişimindeki en önemli faktör darlığın gelişim sürecidir. Atherosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Koroner kollateral dolaşım gelişiminin bir başka belirleyicisi ise obstrüksiyonun ciddiyetidir. Kollateral gelişimi için darlık derecesi en az %80 olmalıdır (64). Kollateralin anjiografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın %90 civarına ulaşmış olması gereklidir. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir (58).

Diğer yandan kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki damar segmentinin genişlik ve direncinin de basınç gradiyentini değiştirerek kollateral gelişimini etkilediği bilinmektedir. Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen intermitant oklüzyonlar ve vazospazm da kollateral gelişimini uyarabilmektedir. Kollateral gelişimiyle ilgili diğer bir nokta lezyonun damar trasesi üzerindeki lokalizasyonudur. Cohen ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner lezyonun proksimal

yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğunu göstermişlerdir (65).

Angina pektoris:

Fulton yaptığı otopsik incelemelerde eksitus öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollaterallerin gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki tespit etmiştir (10). Bu pek çok anjiografik çalışma ile de doğrulanmıştır (66, 67). Fujita ve ark. yaptıkları bir çalışmada Mİ öncesi anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral insidansını %57, olmayanlarda %26 olarak bulmuşlardır (68). Bu iddiaların tersine sonuç çıkan başka bir çalışmada ise preinfarktüs dönemdeki angina süresi ile kollaterallerin yaygınlığı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (69).

Hipoksi:

Hipoksi bağımlı olan anjiogenezin aksine önceden var olan kollateral arterlerin büyümesi olan arteriyogenez (vaskülogenez) hipoksi bağımlı değildir (70). Başka bir deyişle arteriyogenez için primer sorumlu hipoksi değil, "fluid shear stres" gibi lokal hemodinamik faktörlerdir (70).

Büyüme Faktörleri:

Aterorigenez ve anjiogenezde rol alan çok sayıda farklı büyüme faktörleri ve kemokinler vardır (70). Anjiogenezde vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), asidik fibroblast büyüme faktörü (a-FGF) ve transforme edici büyüme faktörü-α (TGF- α) rol alırken arteriogenezde granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TGF-β rol alır. b-FGF ve platelet ilişkili büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri ise her iki süreçte rol alır (70, 71). Normalde çok sıkı bir regülasyon mekanizmasının kontrolü altındaki büyüme hormonu reseptör ekspresyonu arteriyel oklüzyon sırasında belirgin artış göstermektedir (71). Buna karşın diabet, hiperlipidemi ve yaşlanma durumunda kollateral gelişiminin bozulduğu ve anjiogenik faktör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (72).

Kollateral oluşumunda rol aldığı düşünülen nitrik oksit L-argininden endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile üretilir (73). Vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe ederken endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklemektedir (74, 75). Nitrik oksit koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiogenezi uyarırken, trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanısıra VEGF ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO'nun gerekli olduğu fakat eNOS inhibitörleri varlığında bFGF'nin endotel üzerine mitojenik etkisinin değişmediği gösterilmiştir (76-78). Güleç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin Asp298 allenine sahip hastalarda, özellikle de diabetiklerde, kötü kollateral gelişimiyle ilgili olduğu bulunmuştur (79). Aynı araştırmacıların nitrik oksit üretimi ve anjiogenez inhibitörü olan C-reaktif proteinin de kollateral gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaları da vardır (80).

Kollateral oluşumunda rol aldığı düşünülen diğer bir ajan da anjiotensin II olup AT_1 reseptörleri aracılığıyla anjiogeneze ve vazokonstrüksiyona, AT_2 reseptörleri aracılığıyla da anjiogenezin inhibisyonuna, endotelde apopitozise ve vazodilatasyona neden olmaktadır (81). Erişkinde AT_1 reseptörleri daha baskındır. Anjiotensin II'nin vasküler düz kas hücrelerinde endotele spesifik mitojen olan vasküler permeabilite faktör gen ekspresyonunu ve VEGF ekspresyonunu artırmak suretiyle anjiogenezi tetiklediği düşünülmektedir (82).

Egzersiz:

Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişiminde etkin olabileceği doğrultusundaki yaygın inanışa karşın bu görüş bilimsel verilerle desteklenmiş değildir. Mevcut düşüncenin tersine Helfant ve Aygen koroner arter hastalarında anjiografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı ile egzersiz yapma arasında ilişki saptayamamışlardır (10). Aynı şekilde Nolewajka ve Barmayer de egzersiz programı uygulanan ve

uygulanmayanlar arasında KKD açısından fark bulamamışlardır (83). Yeni yapılmış bir çalışmada Zbinden ve arkadaşları hayvan çalışmalarının gösterdiği gibi devamlı egzersizin koroner kollaterallerin gelişiminin arttırdığını hastalarda da göstermişler (84).

2.2.4. Koroner Kollateral Damarların Gelişme Hızı

Bazı araştırmacılar akut oklüzyonu takiben ilk birkaç dakika içinde kollateral damarların açıldığını ve kan akımının giderek artış gösterip 24 saat içinde maksimuma ulaştığını bildirirlerken, Shcwartz ve ark. yaptığı bir çalışmada Mİ'nin akut döneminde yapılan KAG'de sadece %16 oranında kollateral gözlenmiş, efektif kollateral dolaşım hastaların yarısında ikinci haftada, 2/3'ünde ise yedi haftada gelişmiştir (14).

Başka çalışmalarda akut Mİ'nin erken döneminde yapılan KAG incelemelerinde total oklüzyonlu hastaların %50'sinde ilk 6 saat içinde kolateral damarların geliştiği ve bu oranın ilerleyen saatlerde arttığı gösterilmiştir. Bir-iki haftalık dönemde ise kollateral damarların görülme insidansı kalıcı total oklüzyonlu hastalarda %75-100, subtotal oklüzyonlu hastalarda ise %17-42 olarak tespit edilmiştir (10, 60)

2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Fonksiyonel Önemi

Koroner kollateral dolaşımın fonksiyonel etkinliğini incelerken konuya beş ayrı açıdan yaklaşmakta fayda vardır. Bunlar;

Anti-iskemik etkinlik

Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bilinmektedir (85). İyi gelişmiş kollateral damarlar istirahatte ilgili miyokart kesiminin perfüzyonunu sağlayabilirken egzersizin indüklediği iskemik disfonksiyonu hafifletmede kollaterallerin önemine dair fikir birliği yoktur. İyi

gelişmiş KKD varlığında egzersiz toleransı iyiye gitmese dahi egzersizin indüklediği ST depresyonunun rezolüsyon süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (10). Koroner kollateral varlığı angina pektoris eşiğini yükseltir, koroner oklüzyon durumunda miyokardiyal iskemiyi sınırlar (86)

İyi kollaterallerin antiiskemik etkinliğini test eden en iyi çalışma modeli PTCA'dır. Balon anjioplasti kontrollü koroner oklüzyonun iyi bir modeli olup KKD varlığında balonun şişirilmesiyle miyokardın iskemiye karşı korunduğu, ST segment elevasyonuna, duvar hareket bozukluklarına ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak gösterilmiştir (65).

Mİ sıklığının azaltılması ve infarkt alanının sınırlandırılması:

Birçok çalışmada iyi gelişmiş KKD'nin infarkt gelişimini önlediği, en azından infarkt alanını sınırlandırdığı gösterilmiştir (87, 88) . İnsanlarda akut Mİ esnasında trombolitik tedavi verilsin ya da verilmesin iyi gelişmiş KKD'nin infarkt alanını sınırlayarak bölgesel ve global duvar hareketlerini koruduğu, koroner arter bypass operasyonu sırasında perioperatif infarkt riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (9,10, 87). Ayrıca tam tıkalı koroner lezyonlu hastalarda iyi gelişmiş KKD varlığında Q'suz Mİ oranının Q'lu Mİ'den fazla olduğu gösterilmiştir (88, 89).

Sol ventrikül fonksiyonlarının korunması :

İyi gelişmiş KKD'nin global ve segmenter sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisini gösteren pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalara göre iyi gelişmiş KKD sayesinde miyokardın canlılığı korunarak ventrikülün kontraktil fonksiyonunu devam ettirmesi, fibrozis oranının azalması sağlanmakta ve nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılımı azaltılarak sol ventrikül anevrizma oluşumu önlenmektedir. Koroner kollateral dolaşım ile sağlanan perfüzyonun sol ventrikül fonksiyonlarını bütünüyle koruyamadığı durumda bile miyokard canlılığının korunmasında yeterli olduğunu göstermiştir (87-92). Kumbasar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iyi

kollaterallerin bulunması, canlı miyokardı tahmin etmekte yüksek hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir (93).

Kollateral kan akımının yaygınlığı ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulamamışlarsa da bir çok çalışmada iyi gelişmiş KKD'si olan hastaların akut iskemiye daha iyi bir hemodinamik cevap oluşturduğu, sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60, 94).

Koroner mortalitenin azaltılması:

İyi gelişmiş KKD'nin Mİ alanını sınırlayarak, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak, ölümcül aritmi gelişimini engelleyerek koroner mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir (95, 96). Helfant ve ark. iyi gelişmiş kollateralleri bulunan hastaların %15'inin bulunmayanların ise %22'sinin izlemde öldüğünü bildirmişlerdir (88). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada koroner kollateral dolaşım varlığının miyokart infarktüsü, kardiyovasküler ölüm ve perkütan girişim sıklığını azalttığı gösterilmiştir (96).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

3.1.1 Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, 1 Eylül 2007 ile 30 Nisan 2009 tarihleri arasında koroner anjiografi tetkiki yapılıp koroner arterlerinde %99 darlık veya tam tıkanıklık saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tablo 3.1.'de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. 18 yaşından küçük olanlar
2. Son 7 gün içinde Mİ geçirenler
3. Akut ST elevasyonlu Mİ geçiren ve primer perkütan girişim uygulananlar
4. Koroner arterinde %99 ve/veya daha az darlık olup TIMI 2 veya 3 akımı olanlar
5. İlgili koroner arterinde %99'dan daha az darlık olanlar
6. KABG uygulanan hastalardan LİMA grefti ve/veya safen greftleri açık olanlar
7. Ateroskleroz dışı nedene bağlı koroner arter hastalığı

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Bütün hastaların tıbbi öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kullanmakta olduğu antihipertansif, antidiabetik ilaçlar, statin kullanımı ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri (sigara içiciliği, DM, hipertansiyon varlığı, yaş ve cinsiyet) sorgulanarak kaydedildi. Hastalar miyokart infarktüsü, geçirilmiş koroner bypass

operasyonu ve perkütan koroner girişim hikayesi açısından sorgulandı. Tüm hastaların boy ve kilosu ölçüldü, göbek hizasından olacak şekilde bel çevresi ölçüldü. Yeterli istirahati takiben aneroid manometreli sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

Son 6 ay veya daha fazla süredir günde en az bir adet sigara içen hastalar aktif içici olarak tanımlanırken bunun dışında geçmişte sigara içmiş olanlar bırakmış olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ve üstü olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olması hipertansiyon olarak tanımlandı. Açlık kan şekerinin 126 mg/dl ve üstü olması, spot kan şekerinin 200 mg/dl ve üstü olması veya son iki hafta içinde antidiabetik ilaç kullanıyor olması diabetes mellitus olarak kabul edildi. Unstable angina, stabil angina pektoris, akut miyokart infarktüsü, ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü tanımlamaları Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin yayınladığı kılavuzlara göre yapıldı.

3.1.3. Laboratuar Ölçümleri

Tüm hastalarda sabah 12 saat açlığı takiben kreatinin değeri, kan şekeri ve lipid profili ölçüldü. Trigliserid (TG) seviyesi 400 mg/dl altında olanlarda LDL seviyesi Fiedewald formülüne (LDL= Total kolesterol – HDL – TG/5) göre hesaplanırken 400 mg/dl üzerinde olanlarda LDL kiti kullanılarak ölçüldü.

3.1.4. Metabolik Sendromlu Hastaların Tanımlanması

Hastalar metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar metabolik sendrom açısından NCEP ATP III-2004 kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Bu kriterlerden üç ve daha fazlasına sahip olanlar metabolik sendrom olarak tanımlandı. Bu koşula sahip olmayanlar, metabolik sendromu olmayanlar olarak kabul edildi. Tanı için gerekli NCEP ATP III-2004 kriterleri Tablo 3.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:
- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL)
- Hipertansiyon (KB >130/85mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan glikozu >100 mg/dL)

TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; E: Erkek; K: Kadın; KB: Kan basıncı

3.1.5. Koroner Anjiografik Değerlendirme

Koroner anjiografi rutin olarak nitrogliserin kullanımı olmaksızın Judkins yöntemi ile yapıldı. Darlık yüzdesi komputerize kantitatif anjiografi yöntemiyle (General Electrics, USA) hesaplandı. Metabolik sendromu olan ve olmayan tüm hastaların koroner anjiogramları, hasta özelliklerinden haberdar olmayan tecrübeli iki girişimsel kardiyolog (AOÖ ve CTK) tarafından değerlendirildi ve koroner kollateral damarları Rentrop sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Kollateral alan tıkalı damar (tam tıkalı veya %99 darlık olup TIMI akım 0-1 olan damarlar) sağ koroner arter (RCA), sol ön inen arter (LAD) ve sirkümfleks arter (Cx) olarak üç gruba ayrıldı. Kollateral veren damar adlandırılırken kolletareli veren damar belirlenebiliyorsa doğrudan damarın ismi belirtilirken (RCA, LAD veya Cx) damarın net olarak belirlenemediği durumda sol sistemden veya sağ sistemden köken alıyor şeklinde sınıflandırıldı.

Rentrop sınıflandırmasına göre kollateraller; darlık bulunan arterin distalinde hiç akım yok ise *Grade* 0, total oklüzyonlu arterin distalinde sadece yan dallarda akım olup epikardiyal segmentte kollateral doluş gözlenmiyorsa *Grade* 1, total oklüzyonlu arterin distalinde yan dallarda ve kısmende gövdede akım izleniyorsa *Grade* 2, total oklüzyonlu

arterin distalindeki bütün gövdede ve yan dallarda akım varsa *Grade* 3 olarak sınıflandırıldı (Şekil 3.1) (65). İlgili damara birden fazla kollateralin olması durumunda derece olarak daha gelişmiş olan kollateraller değerlendirme amacıyla kullanıldı ve bu gelişmiş kollaterali veren damar değerlendirmeye esas alındı. *Grade* 0 ve 1 kollateralleri olanlar "az gelişmiş kollateralleri olanlar" ve *grade* 2 ve 3 kollateralleri olanlar da "iyi gelişmiş kollateralleri olanlar" olarak iki grupta sınıflandırıldı.



Şekil 3.1. Sağ koroner arter akut marjin dalından sol ön inen artere giden *grade* 3 koroner kollateral örneği

Koroner kollaterallerin değerlendirilmesinde intra- ve inter-*observer* hatayı önlemek için randomize olarak seçilen 50 koroner anjiogram seçildi ve değerlendirildi (intra-*observer* uygunluk için kappa değeri 0,920 ve inter-*observer* uygunluk için kapa değeri 0,855 idi,

her iki analiz için p değeri <0,001). Anjiografi değerlendirmelerinde uyumsuzluk olması durumunda tarafların biraraya gelerek yaptıkları değerlendirme sonucu analize esas alındı.

3.2 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama ± standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi.

Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği *Student's t* testi kullanılarak incelendi. Kategorik değerler için gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılarak aralarındaki istatiksel farkın anlamlılığı değerlendirildi. Kollateral gelişimini etkileyen bağımsız faktörlerei tespit amacıyla çok değişkenli logistic regresyon analizi uygulandı. p değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, 1 Eylül 2007 ile 30 Nisan 2009 tarihleri arasında koroner anjiografi tetkiki yapılıp koroner arterlerinde %99 darlık veya tam tıkanıklık saptanan ve çalışmaya dâhil olma kriterlerine uyan 465 hasta, çalışmaya alındı. Hastalar ATP-3 kriterlerine göre MS olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Metabolik sendrom mevcudiyetine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	MS yok	**MS var**	**p değeri**
N (%)	236 (50,8)	229 (49,2)	
Yaş (yıl)	63,3± 11	62,5±10	0,386
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (%)	195/41(83/17)	158/71 (69/31)	0,001
Vücut kütle indeksi (kg/m²)	26±4	29±5	<0,0001
Obezite (%)	34 (14)	78 (34)	<0,0001
Bel çevresi (cm)	97±11	106±12	<0,0001
Hipertansiyon (%)	167 (71)	176 (77)	0,135
Diabet (%)	47 (20)	129 (56)	<0,0001
Hiperlipidemi (%)	115 (49)	142 (62)	0,004
Ailede KAH öyküsü (%)	95 (41)	106 (48)	0,135
Sigara içiciliği (%)	110 (46)	89 (39)	0,239
Mİ öyküsü (%)	109 (47)	115 (51)	0,309
KABG öyküsü (%)	42 (18)	43 (19)	0,698

Tablo 4.1. devamı

SKB (mmHg)	122±18	128±16	<0,0001
DKB (mmHg)	76±11	80±12	<0,0001
İlaçlar			
ASA	209 (91)	209 (93)	0,417
B-Bloker (%)	155 (67)	153 (67)	0,589
KKB (%)	15 (6,4)	10 (4,4)	0,347
ACEİ-ARB (%)	169 (72)	174 (76)	0,248
Statin (%)	186 (79)	188 (82)	0,372
Stabil angina pektoris (%)	129 (55)	128 (56)	0,789

MS olmayan gruba dahil olan hastaların yaş ortalaması 63,3± 11 yıl olup hastaların 195'i erkek, 41'i kadındı. MS'u olan hasta grubunda ise yaş ortalaması 62,5±10 yıl olup hastaların 158'i erkek 71'i kadındı. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yokken MS'u olan grupta kadın oranı anlamlı biçimde daha fazla idi (%17'e %31, p=0.001). Beklendiği üzere MS grubunda DM (%56'ya %20, p<0.0001), hiperlipidemi (%62'ye %49, p=0.004) vücut kütle indeksi (p<0,0001) ve bel çevresi (p<0.0001) anlamlı olarak daha yüksekti.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri metabolik sendromu olanlarda istatiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. Hastaların büyük bir kısmı ASA (sırasıyla hastaların %93 ve %91'i), ACEİ/ARB (sırasıyla hastaların %72 ve %76'sı), statin (sırasıyla hastaların %82 ve %72'si) ve B-bloker (sırasıyla hastaların %67 ve %67'si) kullanmaktaydı. İki grup arasında ilaç kullanım sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Yapılan laboratuar ölçümlerinde kreatinin, LDL ve total kolesterol değerleri metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda benzerdi. Buna karşın metabolik sendromu olanlarda açlık kan şekeri ve trigliserid seviyesi anlamlı olarak daha yüksek, HDL seviyesi ise anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.2) .

Tablo 4.2. Hastaların yapılan laboratuar ölçümleri

	MS yok	**MS var**	**p değeri**
N (%)	236 (50,8)	229 (49,2)	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	104±45	140±71	<0,0001
Total Kolesterol (mg/dl)	177±44	185±57	0,063
LDL (mg/dl)	106±37	110±41	0,522
HDL (mgdl)	43±12	36±9	<0,0001
Trigliserid (mg/dl)	129±70	193±106	<0,0001
Kreatinin (mg/dl)	1,09±0,6	1,21±1,1	0,258

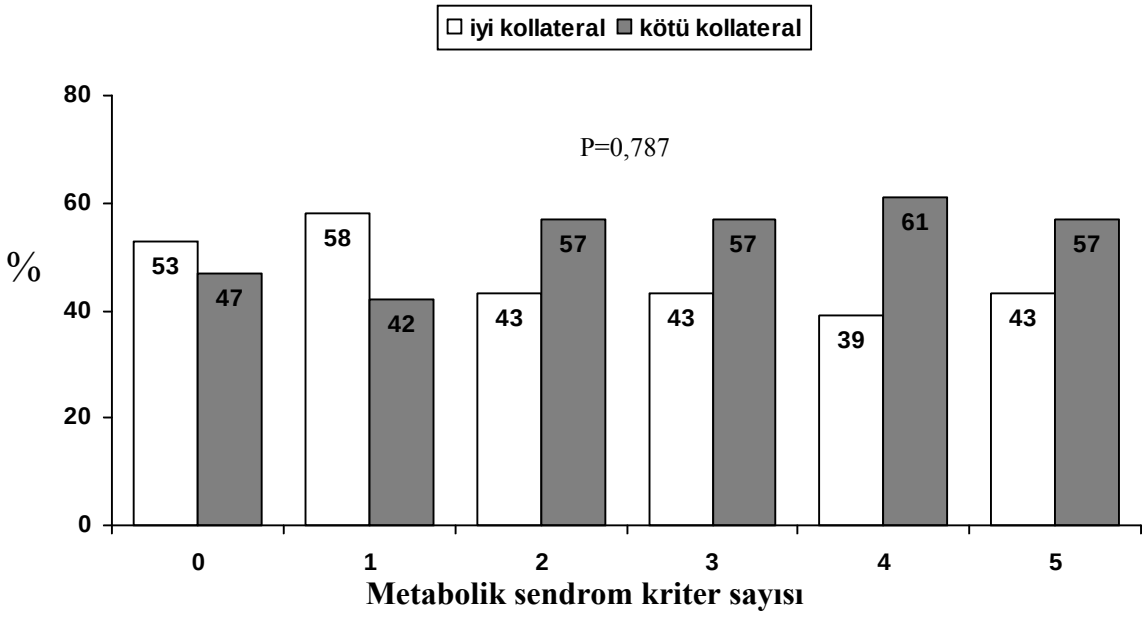
Çalışmaya dâhil edilen ve koroner anjiografi uygulanmış olan hastaların koroner kollateral dolaşım düzeyleri ve bu verilerin metabolik sendromu olan ve olmayan gruplararası karşılaştırması Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Rentrop sınıflamasına göre; MS olmayan hastaların %18'inde *grade* 0, %25'inde *grade* 1, %39'unda *grade* 2, %18'inde ise *grade* 3 koroner kollateral dolaşım mevcuttu. MS olanlarda ise bu değerler sırasıyla %15, %28, %38 ve %19 idi. Koroner kollateral dolaşımın az gelişmiş (Rentrop *grade* 0 veya 1), iyi gelişmiş (Rentrop *grade* 2 veya 3) şeklinde tekrar sınıflandırılması durumunda da her iki grupta koroner kollateral gelişim oranı istatiksel olarak birbirine benzerdi.

Tablo 4.3. MS olan ve olmayan hastalarda koroner kollateral dolaşım düzeyleri

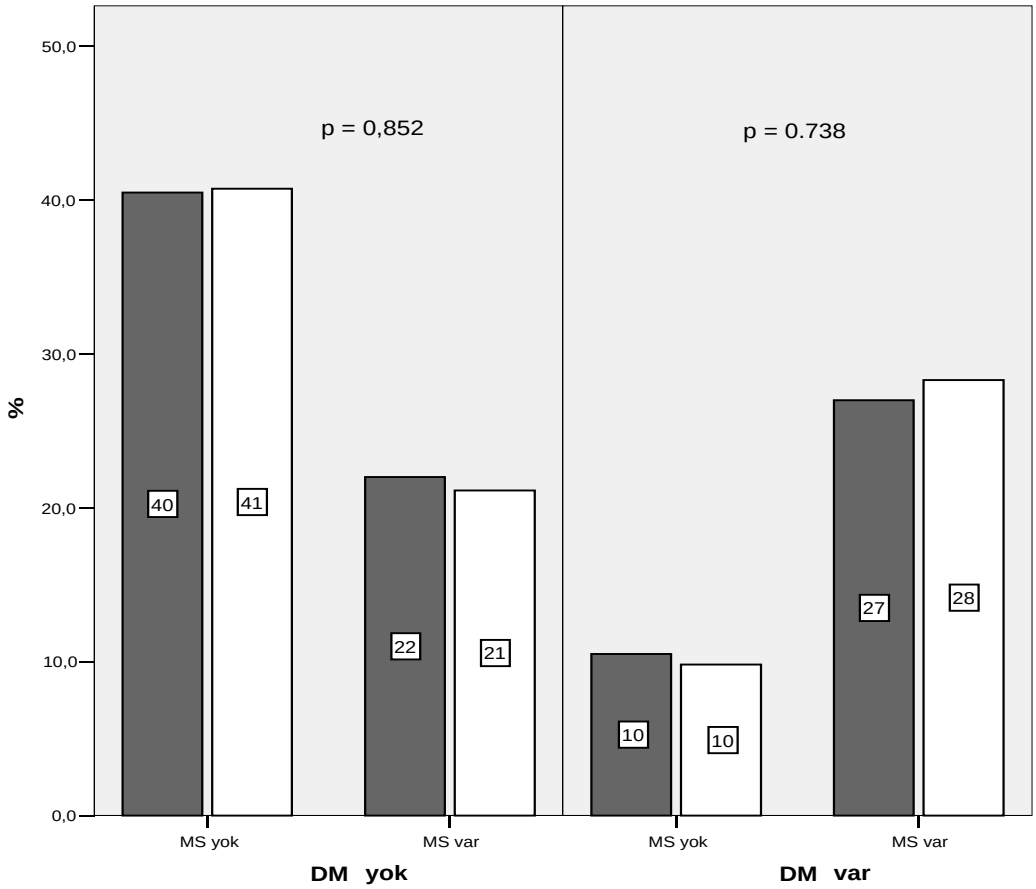
	MS yok	MS var	p değeri
N (%)	236 (50,8)	229 (49,2)	
Koroner kollateral (*grade*)	1,57±1,0	1,62 ±1,0	0,628
Grade 0 (%)	42 (18)	34 (15)	0,809
Grade 1 (%)	60 (25)	64 (28)	0,809
Grade 2 (%)	91 (39)	87 (38)	0,809
Grade 3 (%)	43 (18)	44 (19)	0,809
Az Gelişmiş Kollateral (%)	102 (43)	98 (43)	0,926
İyi Gelişmiş Kollateral (%)	134 (57)	131 (57)	0,926

MS tanı kriteri sayısıyla koroner kollateral gelişimi arasında ilişkinin olup olmadığına bakıldığında istatiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. MS tanı kriteri sayısı ile koroner kollateral derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Benzer şekilde diabet varlığına göre metabolik sendromun kollateral gelişimine etkisininin olup olmadığına bakıldığında aralarında ilişki olmadığı saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Diabet varlığına göre MS'un kollateral gelişimine etkisini gösteren grafik. (İyi kollateral; açık renk, kötü kollateral; koyu renk ile gösterilmiştir)

Toplam 465 hastanın 265'inde (%57) iyi gelişmiş kollateral izlenirken 200'ünde (%43) anjiografik olarak az gelişmiş kollateral izlendi. Tablo 4.4'de kollateral arter gelişim düzeylerine göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların klinik özellikleri ile koroner kollateral dolaşım seviyelerinin karşılaştırması

	Az Gelişmiş Koll.	İyi Gelişmiş Koll.	p değeri
N (%)	200 (43)	265 (57)	
Yaş (yıl)	62± 11	64±11	0,184
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	153/47(77/23)	200/65 (76/24)	0,797
Vücut kütle indeksi (kg/m²)	27,8±4,3	27,6±4,5	0,630
Obez (%)	49 (25)	63 (24)	0,745
Bel çevresi (cm)	101±12	102±12	0,350
Hipertansiyon (%)	145 (73)	198 (75)	0,591
Hiperlipidemi (%)	108 (54)	149 (57)	0,538
Aile öyküsü (%)	92 (47)	109 (42)	0,270
DM varlığı (%)	75 (38)	101 (38)	0,893
İnsülin kullanımı (%)	19 (9,5)	28 (10,6)	0,986
Mİ öyküsü (%)	90(46)	134 (51)	0,231
KABG öyküsü(%)	38 (19)	47 (18)	0,761
PKG hikayesi(%)	15 (7,5)	14 (5)	0,742
SKB (mmHg)	125±15	126±15	0,746
DKB (mmHg)	78±12	78±12	0,699
İlaçlar			
ASA(%)	180 (90)	238 (93)	0,338
B-Bloker (%)	139 (70)	169 (64)	0,234
KKB (%)	7 (3,5)	18 (6,8)	0,347
ACEİ-ARB (%)	141(71)	202 (77)	0,144
Statin (%)	159 (80)	215 (81)	0,661

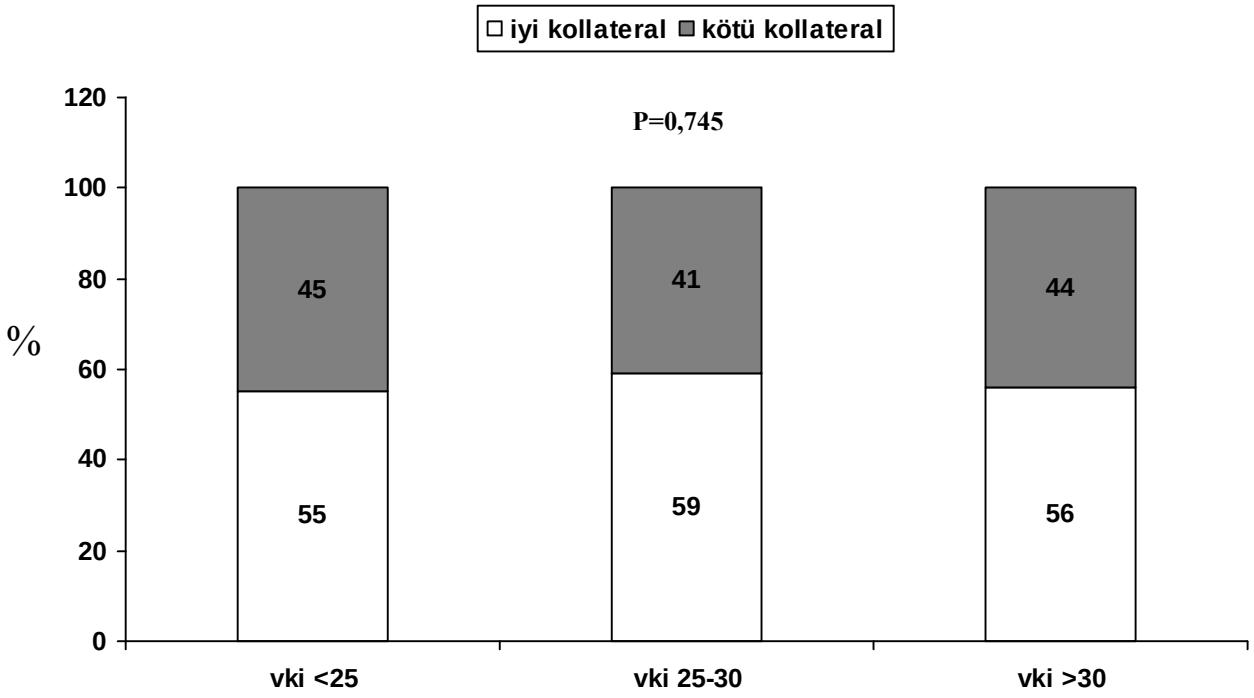
Tablo 4.4. devamı

Klinik başvuru :			
A) Stabil angina pektoris veya pozitif stres testi (%)	101 (51)	159 (59)	
B)Akut Koroner Sendrom (%)	99 (49)	106 (41)	0,072
Sigara içiciliği (%)	89 (45)	109 (42)	0,605
Kreatinin (mg/dl)	1,1±0,8	1,20±1,0	0,453
HDL (mgdl)	39±12	40±11	0,251
LDL (mg/dl)	106±37	109±41	0,835
Trigliserid (mg/dl)	158±77	147±72	0,074
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	123±64	120±60	0,961

Miyokart infarktüsü öyküsü, koroner by-pass öyküsü, perkütan koroner girişim hikayesi sıklığı her iki grupta da benzer olup istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların ASA, ACEİ/ARB, statin, B-bloker, KKB kullanım sıklığı ile koroner kollateral dolaşım seviyesi arasında anlamlı ilişki yoktu. İyi gelişmiş koroner kollateralleri olanlarda stabil angina pektoris sıklığı daha fazla olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %59 ve %52; p=0,072).

Hastaların bakılan kreatinin, HDL, LDL, trigliserid ve açlık kan şekeri seviyeleri ile koroner kollateral dolaşım seviyesi arasında anlamlı fark bulunmadı. Yapılan analizde metabolik sendrom kriter sayısı ile koroner kollateral dolaşım seviyesi arasında da istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastalar vücut kütle indeksine göre normal (<25), kilo fazlası bulunan (25-30) ve obez (>30) şeklinde ayrıldığında, kollateral gelişimi açısından gruplar arasında fark izlenmedi (şekil 4.3).



Şekil 4.3. Vücut kütle indeksi ile koroner kollateral derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Yaş, cinsiyet, DM, statin kullanımı, başvuru kliniği, trigliserid düzeyi gibi daha önce kollateral gelişimini etkilemiş olduğu gösterilen ve bizim *univariate* analizimizde p<0,1 bulunan değişkenlerin alındığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hiçbir klinik ve laboratuvar parametrenin iyi kollateral gelişiminde bağımsız rolü olmadığı izlendi.

5.TARTIŞMA

Metabolik sendrom (MS); insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid ve düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri gibi birbiriyle yakından ilişkili ve birbirine bağımlı anormallikler bütünüdür (1). Metabolik sendrom tanısı olan bireylerin uzun vadede daha sık tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski vardır (2,3). Ayrıca artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (4-6). MS olan hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (97). Ayrıca MS'li hastalarda adiponektin düzeyleri düşük, plazminojen activator inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi artmıştır. Tüm bu faktörler damar remodeling'ini ve gelişimini negatif yönde etkileyebilecek faktörlerdir (98, 99). MS'un kollateral gelişimini etkiliyebileceği hipotezi deneysel hayvan modelinde test edilmiş ve prediabetik obez rat'larda kollateral gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (100). Metabolik sendromun kötü kardiyovasküler seyrinde koroner kollateral gelişiminin rolünün olup olmadığını belirlemek için bu çalışmayı planladık. Yaptığımız çalışmanın sonucunda metabolik sendrom ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki bulunmadığı tespit edildi.

Turhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 102 metabolik sendromu ve ciddi koroner arter hastalığı olan hasta, 102 metabolik sendromu olmayan ve ciddi koroner arter hastalığı olan hasta grubu ile karşılaştırılmış ve MS ile az gelişmiş koroner kollateral (*grade* 0-1) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (1). ATP-III kriterlerinin kullanıldığı ve koroner kollateral gelişimin Rentrop sınıflaması kullanılarak değerlendirildiği bu çalışmanın sınırlamaları hasta sayısının az olması ve koroner arter darlığı ≥%90 olan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır.

MS ile kollateral gelişiminin incelendiği yeni yayınlanmış bir çalışmada da, toplam 387 tam tıkalı koroner damarı olan hastanın %47'sinde MS bulunmuş ve bu hastalarda anlamlı biçimde kollateral gelişimi kötü saptanmıştır (101). Araştırmacılar her hastanın

adiponektin, insülin direnci ve PAI-1 seviyelerini de ölçüp karşılaştırmalı analiz yapmışlardır. Diabet yanında kadın cinsiyetin ve sigaranın da kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediği ilk defa gösterilmiştir. Benzer yaş grubu ve hasta populasyonun alındığı bu çalışmada bizim bulgularımızla çelişen sonucun olası nedenleri çok açık olmamakla birlikte hasta sayısının daha az olması, modifiye koroner skorlama sisteminin kullanılması, hasta populasyonunda statin ve ACE-İ kullanımının bizim hasta grubumuza göre daha az olması öne sürülebilir. Ayrıca DM'li hastaların MS grubunda anlamlı oranda fazla olmasına rağmen, çok değişkenli analize diabet yerine hipergliseminin bir parametre olarak alınması da sonucu etkilemiş olabilir.

Sağ koroner arteri tam tıkalı toplam 596 hastanın dahil edilmiş olduğu ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada MS olan ve olmayan hastalarda koroner kollateral gelişimi değerlendirilmiş ve MS olanlarda anlamlı biçimde kötü koroner kollateral (*grade* 0-1) olduğu saptanmıştır (102). Bizim bulgularımızın aksine hem diabet, hem MS varlığının bağımsız prediktör olduğu bu çalışmada hasta populasyonun daha genç olması (ortalama 56'ye karşın 63), sadece stabil anginası olan ve sağ koroner arterleri tıkalı hastaların dahil edilmiş olması iki çalışma arasındaki farkları açıklayabilir. Ayrıca statin, ACE-inhibitörleri, nitrat gibi kollateral gelişim üzerine daha önce etkili olabileceği öne sürülen ilaç bilgilerinin verilmemiş olması sınırlama olarak kabul edilebilir. Son olarak bu çalışmada dikkati çeken önemli bir nokta genel olarak iyi kollateral oranının yüksekliğidir (hastaların %80'de). Bu fazla iyimser olabilecek yüzde, kısmen sadece sağ koroner arteri tıkalı hastaların çalışmaya alınması ile açıklanabilir .

Olijhoek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elektif perkutan koroner girişim yapılacak olan toplam 227 hasta koroner kollateral gelişim açısından incelendiğinde, MS'u olan hastalarda kollateral gelişiminin etkilenmediği saptanmış. Bizim sonuçlarımıza uyumlu olan bu çalışmada, ayrıca HOMA-IR (homeostasis model assessement of insulin resistance) ile bakılan insülin direnci derecesi ile kollateral derecesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (103).

Diabet ile koroner kollateral ilişkisi uzun süreden beri araştırılmış ve diabeti olanlarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (20, 101, 104, 105). NO üretimi azalması ve endotel disfonksiyonunun diabetiklerde bozulmuş kollateral gelişiminden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Ancak diabetiklerde kollateral gelişiminin etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (103, 106, 107). Bizim çalışma grubunda da diabetin kollateral gelişimi üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Birçok çalışmada kollateral gelişimi anjiografik yöntemle değerlendirilmişken, daha hassas ve objektif olan kollateral akım indeksinin kullanıldığı tek bir çalışma vardır ve bu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızı desteklemekte ve diabetik olanlarda kollateral gelişiminin bozulmadığını, ancak sadece total oklüzyon süresi 3 aydan az olan hasta alt grubunda kollateral gelişimin daha az olduğu gösterilmiştir (105).

Diabet/MS ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişki konusunda çalışmalarda bu kadar farklı sonuçların çıkmasının nedenleri düşünülürse; (I) KAH'ın cidiyeti açısından araştırılmış populasyonlar arasında fark olması, (II) çalışmaların çoğunda hasta sayısının az olmsı ve (III) kollateral gelişimini etkilediği gösterilen veya etkileme potansiyeli olan tüm faktörlerin açıklanmamış olması söylenebilir. Ayrıca 90 hastalı, küçük bir çalışma (105) hariç tüm analizlerde koroner tıkanmasından sonra geçmiş olan zaman süresi gözönüne alınmamıştır (101).

Tüm bu olası nedenler dışında bakılmamış genetik faktörler ve diğer çevresel etkenler farkın nedenini oluşturabilir; örneğin Güleç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin Asp298 alleline sahip hastalarda, özellikle de diabetiklerde, kötü kollateral gelişimiyle ilgili olduğu bulunmuştur (79). Aynı grup tarafından nitrik oksit üretimi ve anjiogenez inhibitörü olan C-reaktif proteinin de kollateral gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (80).

Bir diğer metabolik sendrom komponenti olan obezite ve koroner kollateral gelişim ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. En az bir koroner arteri tamamen tıkalı toplam 90 hastanın alındığı bir çalışmada, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, obezite ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (108). Buna karşın obezlerde koroner kollateral gelişiminin kötü olduğunu gösteren başka bir çalışmada, koroner anjiografi'de >%70 darlık saptanan 215 obez hasta ile 90 kişilik yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol grubu karşılaştırılmış. Diabetik hastaların alınmadığı bu çalışmada koroner arterde tıkanıklık yerine >%70 darlığı olan hastaların alınmasına rağmen, obez hastalarda kötü kollateral oranı %74, beden kütle indeksi normal olanlarda ise iyi kollateral oranı %86 gibi beklenen değerlerin çok üstünde olması hasta seçiminde *bias*'ın göstergesi olabilir(109).

Bu çalışmanın da kendi içinde sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışma tek merkezli, kesitsel olup koroner kollateraller sadece anjiografi ile değerlendirilmiştir. Basınç veya doppler teli ile yapılan kollateral ölçümleri anjiografik kollateral derecelendirmesine göre daha fizyolojik ve hassas olabilirdi. Bazı çalışmalarda bu iki yöntem arasında iyi korelasyon izlenirken (110), başka çalışmalarda korelasyon kötü saptanmıştır (111). Buna karşın tel aracılı ölçümler yapılabilmesi için tam tıkalı damarı telle geçilebilmesi gerektiğinden ve bunun da tüm hastalarda mümkün olmayacağı düşünüldüğünde, sadece damarı açılabilen hastalar çalışma grubunu oluşturacak ve genel hasta populasyonunu yansıtmayacaktı .

Daha önce yapılan çalışmalarda, miyokart iskemisine yol açan ciddi darlık veya total oklüzyonun koroner kollateral gelişiminde majör role sahip olduğu gösterilmişti (64). Ayrıca yapılan çalışmalarda koroner oklüzyondan sonra geçen sürenin de kollateral gelişim açısından bir o kadar öneme sahip olduğu gösterilmiştir (101,112). Dolayısıyla iskemik doku varlığı ve kollateral gelişimi için yeterli sürenin gerekliliği ortaya çıkmakta olup yapılacak çalışmalarda bu verilerin de çalışma parametreleri arasına dahil edilmesi önerilmektedir. Koroner kollateral gelişiminde önemli olduğu düşünülen total oklüzyon süresinin bu çalışmada değerlendirilememiş olması da çalışmanın eksiklerindendir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, ciddi koroner arter hastalığı olan metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında koroner kollateral dolaşım seviyesi açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Metabolik sendromun koroner kollateral dolaşım üzerindeki etkisini saptamak için daha geniş çaplı ve kollateral akım indeksinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Metabolik Sendromun Koroner Kollateral Damarların Gelişmesi Üzerine Etkisi

Amaç: Metabolik sendrom; insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid ve düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein seviyeleri gibi birbiriyle yakından ilişkili bozukluklar bütünüdür. Artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Koroner kollateral dolaşım büyük epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık ya da oklüzyon gelişmesi halinde devreye girerek perfüzyonu sağlamaya çalışan vasküler kanallardan oluşur. Antiiskemik etkileri, miyokart infarktüsü sıklığını azaltmaları, infarkt alanını sınırlandırmaları, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak anevrizma oluşumunu önlemeleri, antiaritmik etkileri ve koroner mortaliteyi azaltıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromun koroner kollateral gelişimi üzerine etkilerine dair yeterli veri yoktur. Biz bu çalışmada, ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda metabolik sendromun koroner kollateral dolaşım üzerine etkisini araştırdık.

Gereç-Yöntem: Onsekiz yaşından büyük olup, herhangi bir koroner arteri tam tıkalı veya %99 darlıklı olup distal akımı TIMI 0-1 akım olan toplam 465 hasta çalışmaya dahil edildi. NCEP ATP III kriterlerine göre hastalar metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların koroner anjiografi filmleri değerlendirilerek hastalıklı damarlar, kollateral dolaşım varlığı açısından incelendi. Rentrop sınıflandırmasına göre koroner kollateral dolaşım dört sınıfa ayrıldı (*Grade* 0, 1, 2, 3). *Grade* 0 ve ya 1 kollateralleri olanlar "az gelişmiş kollateralleri olanlar" grubuna dahil edildi. Kollateralleri *grade* 2 veya 3 olanlar "iyi gelişmiş kollateralleri olanlar" grubuna dahil edildi .

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 465 hastanın 229'unda (%49) metabolik sendrom saptandı. Beklendiği üzere metabolik sendromu olan hastalar, metabolik sendromu olmayan hastalarla kıyaslandığında kadın cinsiyet, diabet, obezite, kan basıncı ve dislipidemi anlamlı oranda daha fazla saptandı. Hastaların 265'inde (%57) anjiografik olarak iyi gelişmiş kollateral izlenirken, 200'ünde (%43) az gelişmiş kolateral saptandı. Yapılan analizde diabetin, metabolik sendromun veya obezitenin koroner kollateral gelişimi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, ciddi koroner arter hastalığı olan metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında koroner kollateral dolaşım derecesi açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Koroner Arter Hastalığı; Koroner Kollateral Dolaşım; Metabolik Sendrom

SUMMARY

The Effect of Metabolic Syndrome on Development of Coronary Collateral Vessels in Patients with Coronary Artey Disease

Objective: Metabolic syndrome is a sum of very closely associated abnormalities such as insulin resistance, abdominal obesity, hypertension, high level of trigliseride and low level of high density lipoprotein. It is related to increased cardiovascular morbidity and mortality. Coronary collateral circulation is formed by vascular channels trying to provide myocardial perfusion in presence of high grade or total occlusion in major epicardial coronary arteries. It is thought that they have antiischemic, antiarrhytmic and coronary mortality lowering effect besides they decrease myocardial infarction incidence, limit infarct size, and protect left ventricular function by preventing aneurysm formation. In literature, there is no enough data to explain effect of metabolic syndrome on development of coronary collateral circulation. In this study, we searched the effect of metabolic syndrome on coronary collateral circulation in patients with severe coronary artery disease .

Material-Methods: In the study, 465 patients with age above 18 years old and with severe coronary artery disease, having total or %99 occlusion of any coronary artery with distal flow of TIMI 0-1 are included. The patients are classified into two groups according to NCEP ATP III criteria as patients with metabolic syndrome or not. Coronary angiography views of all patients are evaluated to detect presence of coronary collateral circulation development in effected coronary vessels. Coronary collateral circulation are classified into four group according to Rentrop criteria (Grade 0, 1, 2, 3). Grade 0 and 1 were classified as “poor coronary collateral”, grade 2 and 3 as “well developed coronary collateral”.

Results: Two hundred and twenty-nine (%49) of all patients had metabolic syndrome. When the patients with metabolic syndrome were compared to the patients without metabolic syndrome; female gender, diabetes mellitus, obesity, blood pressure level and dislipidemia were detected significantly more in patients with metabolic syndrome as expected. Two hundred and sixty-five (%57) of all patients were detected to have good developed coronary collaterals and rest of the patients with poor developed collaterals. In statistical analysis there was no any effect of diabetes mellitus, metabolic syndrome or obesity on coronary collateral circulation development.

Conclusion: In this study, it was not found any significant difference for coronary collateral circulation between patients with metabolic syndrome and without metabolic syndrome, who have significant coronary artery disease.

Keywords: Coronary Artery Disease; Coronary Collateral Circulation; Metabolic syndrome

KAYNAKLAR

1- Turhan H, Yasar AS, Erbay A, Yetkin E, Sasmaz H. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. Coronary Artery Disease 2005; 16:281-285.

2- Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999;159:1104–1109.

3- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999;83:25F–29F.

4- Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. Coron Artery Dis 2005;16:37–40.

5- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683–689.

6- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709–2716.

7- Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. Diabetologia 1999;42:499-518.

8- Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autimmunity, and demography. Diabetes Care 2000;8:1050-64.

9- Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia ischemia and infarct size. Am Heart J 1993;126:937-945.

10- Newman PE. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance in ischemic heart disease. Am Heart J 1981;102:431-436.

11- Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. Am Heart J 1978;95:570-577.

12- Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. Circulation 1993;87:1513-1523.

13- Werner GS .Collaterals : How important are they? Heart 2007;93:778-779.

14- Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Alpert D, Vetrovec GW. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. Am Heart J1991;121:876-80.

15- Sezer M, Nişanci Y, Umman B, Umman S, Yılmaz E, Erzengin F, Olcay A, Özsaruhan Ö . Diabetes mellitus'ta azalmış koroner kollateral damar açılma kapasitesi: Defektif iskemik tolerans için bir kanıt. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2004;4:54-58

16- Schirmer SH, van Nooijen FC, Piek JJ, van Royen N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. Heart 2009;95:191-197.

17- Ito WD, Arras M, Scholz D, et al. Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischemia after femoral artery occlusion. Am J Physiol 1997;273:1255–65.

18- Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LC, Wofovitz E. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol. 2003;81:177–199.

19- Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM , Figulla HR. Angiographic Assessement of Collateral Connections in Comparison With Invasively Determined Collateral Function in Chronic Coronary Occlusions .Circulation 2003; 107:1972-1977.

20- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999;99:2239-2242.

21- Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:28-34.

22- Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. Cardiovasc Res 2001;49:554-60.

23- Mason MJ, Walker SK, Patel DJ, Paul VE, Ilsley CD. Influence of clinical and angiographic factors ondevelopment of collateral channels. Coron Artery Dis 2000;11:573-8.

24- Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:43-54.

25- Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2601-7.

26-. Bayram F. Dünya'da ve Türkiye'de metabolik sendrom dağılımı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:18-24.

27- Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002;165:285-92.

28- Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome amoung Turkish adults. Eur J Clin Nutrition 2007;61:548-553.

29- Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-7

30- Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. Proc Nutr Soc 2005;64:371-7.

31- Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. Diabet Med 2002;19:994-9.

32- Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia 2001;44:537-43.

33- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insülin resistance. J Clin Invest 2000;106:473-81.

34- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004;92:347-55.

35- Beltowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. Med Sci Monit 2003;9:RA55-61.

36- Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al.The fat-derived hormone adiponectin reverses insülin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941-6.

37- Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. Obes Res 2003;11:760-8.

38- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. J Clin Invest 2003;111:225-30.

39- Arıkan E. Obezite ve metabolik sendrom. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:18-23.

40- Bhatheja R, Bhatt DL. Clinical outcomes in metabolic syndrome. J Cardiovasc Nurs 2006 ;21:298-305.

41- Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb 1993;13:1110-8.

42- Boren J, White A, Wettesten M, Scott J, Graham L, Olofsson SO. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins. Prog Lipid Res 1991;30:205-18.

43- Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1979;63:1274-83.

44- Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. J Lipid Res 2004;45:466-73.

45- Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. J Biol Chem 2002 ;277:1705-11.

46- Wang Y, Oram JF. Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1. J Biol Chem 2002 ;277:5692-7.

47- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 1989;32:300-4.

48- Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. Atherosclerosis 1992;93:189-99.

49- Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? Atherosclerosis 1993;102:63-7.

50- Bolu SE, Taslıpınar A. insülin direncinin moleküler mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:8-17.

51- Isıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:96-99.

52- Çömlekçi A. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk degerlendirmesi ve koroner arter hastalıgı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:55-59.

53- Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insülin resistance, and urinary nitrate excretion. Hypertension 1999;33:1008-12.

54- Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P et al. Hyperinsülinemia in a normal population as a predictor of non-insülin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. Metabolism 1999;48:989-94.

55- Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:35-42.

56- Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. J Diabetes Complications 2006;20:121-32.

57- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes. 2003; 52:1210-1214.

58- Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Impotance of collateral circulation in coronary heart disease. European Heart Journal. 2007;28:278-291.

59- Kanazawa T. Coronary Collateral Circulation. Jpn Circ J 1994;58:151-165

60- Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular and molecular factors on collateral artery growth (Arteriogenesis). Circulation Research 2004;95:449-458

61-Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. Am J Physiol 1990;258:1103-1111.

62- Schaper W, George G, Winkler B and Schaper J. The collateral circulation of the Heart. Prog Cardiovas Dis 1988;31:57-77.

63- Schaper W. New Paradigms for collateral vessel growth. Basic Res Cardiol 1993;88: 193-198.

64- Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinant of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery oclusion in human subject. J Am Coll Cardiol 1989; 13:297-303.

65- Cohen M, Rentrop P. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusiun in human subjects. Circulation 1986;74:469-476.

66- Hirai T, Fujita M, yamanishi K. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. Am Heart J 1992;124:19-22.

67- Fujita M, Sasayama S, Ohno A. İmportance of angina for development of collateral circulation. Br Heart J 1987;57:139-143.

68- Nokamura M, Ui K, Nakamura S, Tahma et al. Coronary collateral vessels during the early period of acute myocardial infarction their development. J Cardiol 1991;21:605-612.

69- Fujita M, Nakae I, Kihara Y, Hosegawa K, Nohara R, Ueda K, Tamaki S, Otsuki K, Sasayama S. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. Clin Cardiol 1999;22:595-9.

70- Koerselman J. Coronary Collaterals. Circulation 2003;107:2507-2511.

71- Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanism of blood vessel growth. Cardivasc Res. 2001;49:507-521

72- Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanism and therapeutic implications. Cardivasc Res 2001;49:554-560.

73- Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C. Nitric oxide synthase modulates anjiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin İnvest 1998;101:2567-2578

74- Ferrara N, Gerber HP. The vascular endothelial growth factor family in ware JA. Simons M eds. Angiogenesis and Cardiovascular Disease. Oxford University Press New York 1999; 101-127.

75- Llyod – Jones DM, Block KD. The vacscular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. Annu Rev Med 1996;47:365-375.

76- Tashira M, David CW, Dorathee W, Melinda M. İschemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. Circulation 2000; 102:3098-3103.

77- Papapetropoulas AKM. Desai RD, Rodic B. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming growth-factor-b_1-stimulated capillary organization in vitro. Am J Pathol 1997; 150:1835-44.

78- Ziche ML, Morbidelli E, Masini S, Amenini HJ. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. J Clin Invest 1994;94: 2036-44.

79- Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, Ozdol C, Turhan S, Altin T, Tutar E, Genc Y, Erol C. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. Atherosclerosis. 2008;198:354-9

80- Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H, Dincer I, Atmaca Y, Erol C. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development. Eur J Clin Invest. 2006;36:369-75.

81- Munzenmaier DH, Greene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. Hypertension 1996;27:760-765.

82- Bryan W, Quinn B, Barbara G et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. Am Heart Ass J1995;25:913-17.

83- Nolewajka A, Kostuck W, Rechnitzer P. Exercise and human colla-teralization: An angiographic and scintigraphic assesment. Circulation 1979;60:114-121.

84- Zbinden R, Zbinden S, Meier P, et al .Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:250-257.

85- Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels. Cathet Cardiovasc Diagn 1983;9:333-345.

86- Fukai M, Li M, Nakakoji T. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. J Cardiol. 2000;35:103-111

87- Castellano NP, Garcia EJ et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cordiol 1998;31:512-8.

88- Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. N Engl J Med. 1971;284:1277-1281.

89- Karadas F, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz MB, Yilmaz A, Dogan K, Tandogan I. The effect of collateral circulation on left ventricular systolic function. Coron Artery Dis. 2007;18:169-173

90- Forman M, Collins H et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation a clinical and angiographic study. J Am Coll Cardiol 1986;8:1256-1262.

91- Hasanović A. Collateral function in patients with coronary occlusion evaluated by 201 thallium scintigraphy.Bosn J Basic Med Sci. 2008;8:304-308.

92- Banergee AK, Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous Q wave infarction relation to aneurysm left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. Int J Cardiol 1993; 38: 253-262.

93- Kumbasar D, Akyurek O, Dincer I, Atmaca Y, Kilickap M, Erol C, Oral D . Good collaterals predict viable myocardium. Angiology 2007;58:550-555.

94- Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J, Moris C, Simarro E, Holt J, Fuster V. Left ventricular function after myocardial infarction: clinical and angiographic correlations. J Am Coll Cardiol. 1985;5:619-24.

95- Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. Am J Cardiol 1976;37:345-351.

96- Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, Zwinderman AH, Ng S, Grobbee DE, van der Graaf Y, Doevendans PA. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. Int J Cardiol. 2009;132:257-262.

97- Sobel BE. The metabolic syndrome vis-a-vis syndrome of insulin resistance: the perfect squall. Coron Artery Dis 2005;16:461–463.

98- Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H.Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. Circulation 1998;97:2213–2221.

99- Xiang G, Schuster MD, Seki T, Kocher AA, Eshghi S, Boyle A, Itescu S. Downregulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression promotes myocardial neovascularization by bone marrow progenitors. J Exp Med 2004;200:1657–1666.

100- Hattan N, Chilian WM, Park F, Rocic P. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat: impact of VEGF and ecSOD. Basic Res Cardiol. 2007;102:217-223.

101- Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, Sautière K, Marboeuf P, Ennezat PV, McFadden E, Pigny P, Richard F, Hennache B, Vantyghem MC, Bertrand M, Dallongeville J, Jude B, Van Belle E. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. Eur Heart J. 2009;30:840-849.

102-Yilmaz MB, Caldir V, Guray Y, Guray U, Altay H, Demirkan B, Cay S, Kisacik HL, Korkmaz S. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2006;97:636-9.

103- Olijhoek JK, Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y, Visseren FL. Presence of the metabolic syndrome does not impair coronary collateral vessel formation in patients with documented coronary artery disease. Diabetes Care 2005;28:683–689.

104- Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. Coron Artery Dis. 2002;13:155–159.

105- Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 2003;24:1134–1142.

106- Ilia R, Carmel S, Gueron M. Patients with coronary collaterals and normal left ventricular systolic function: clinical, hemodynamic, and angiographic characteristics. Angiology 1998;49:631–635

107- Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. Coron Artery Dis 2003;14:61–64.

108- Tatli E, Yildiz M, Gul C, Birsin A, Karahasanoglu E, Ozcelik F,Ozbay G.Effect of obesity on coronary collateral vessel development in patients with coronary artery disease. Angiology 2005;56:657-661.

109- Yilmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, Guray U, Kisacik HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 ;27:1541-5.

110- Yamada T, Okamoto M, Sueda T, Hashimoto M, Kajiyama G. Relation between collateral flow assessed by Doppler guide wire and angiographic collateral grades. AM Heart J 1995;130:32–37.

111- Van Liebergen RAM, Piek JJ, Koch KT et al. Quantification of collateral flow in humans: A comparison of angiographic, electrocardiographic and hemodynamic variables. J Am Coll Cardiol 1999;33:670–7.

112- Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. Circulation 2001;104:2784-90