

**T.C.**

**BAĞCILAR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA  
HASTANESİ  
İSTANBUL**



**EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU HACMİ İLE KORONER  
ARTER KOLLATERAL GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Asım ENHOŞ  
İSTANBUL  
2012**

**Tez Yöneticisi: Doç.Dr. M. Hakan DİNÇKAL**

# **İÇİNDEKİLER**

<b>GİRİŞ</b>	<b>3</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>1.BÖLÜM: Epikardiyal Yağ Dokusu</b>	<b>4</b>
<b>2.BÖLÜM: Koroner Kollateral Dolaşım ve Gelişimi</b>	<b>9</b>
<b>MATERYAL veMETOD</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>32</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>35</b>
<b>ÖZET</b>	<b>35</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>

## **GİRİŞ**

Yağ dokusunun bölgesel ve sistemik etkilere sahip çok sayıda molekül üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğunun anlaşılması ile yağ dokusu araştırmalarına ilgi giderek artmıştır<sup>(1-2)</sup>. Benzer özelliklerine rağmen, değişik tipteki yağ dokularının özellikle deri altı ve viseral yağ depolarının farklı kantitatif özellikleri olduğu anlaşılmıştır<sup>(3-4)</sup>. Genellikle çalışmalar karın içi viseral yağlanma üzerine olmakla birlikte mediastinal ve epikardiyal bölgelerdeki bir takım karın dışı viseral yağ depoları üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır<sup>(5)</sup>.

Koroner kollateral arterler, iskemik miyokart alanlarına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında ateroskleroza karşı kronik adaptif bir yanıt olarak gelişen anastomotik bağlantılardır<sup>(6)</sup>. İyi gelişmiş bir kollateral dolaşımın, koroner arter hastalığı (KAH) bulunan kişilerde miyokart iskemisi ve hücre ölümüne karşı koruyucu etkisi klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır(?referans). Koroner tıkanıklık durumunda, koroner kollateraller miyokart iskemisini ve infarktüs alanını sınırlandırmakta ve miyokart canlılığının uzun süre devam etmesini sağlayarak prognoz üzerine olumlu etki göstermektedir<sup>(7-8)</sup>.Önemli mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen, koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Çünkü bu mekanizmalar kötüleşen miyokartı tekrar canlandırma konusunda yapılagelen yeni tedavi seçeneklerine ışık tutmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada epikardiyal yağ dokusunun, miyokart için gerekli enerjinin lipid deposu olmasının yanında, termoregülasyon, nöroproteksiyon ve koroner arterlerin tonusunun düzenlenmesinden sorumlu bir endokrin organ olduğu kanıtlanmıştır. Bu fizyolojik fonksiyonların dışında, patofizyolojik olarak koroner arter inflamasyonuna katkıda bulunduğu da kanıtlanmıştır<sup>(9-10-12)</sup>. Koroner arter hastalığı varlığında ve akut koroner sendromlarda arttığı gözlenen epikardiyal yağ dokusu hacminin kollateral gelişimi üzerine etkisi ise bilinmemektedir<sup>(9-10-11-12)</sup>. Bizde bilgisayarlı tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu hacmi ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

# **GENEL BİLGİLER**

## **1. BÖLÜM**

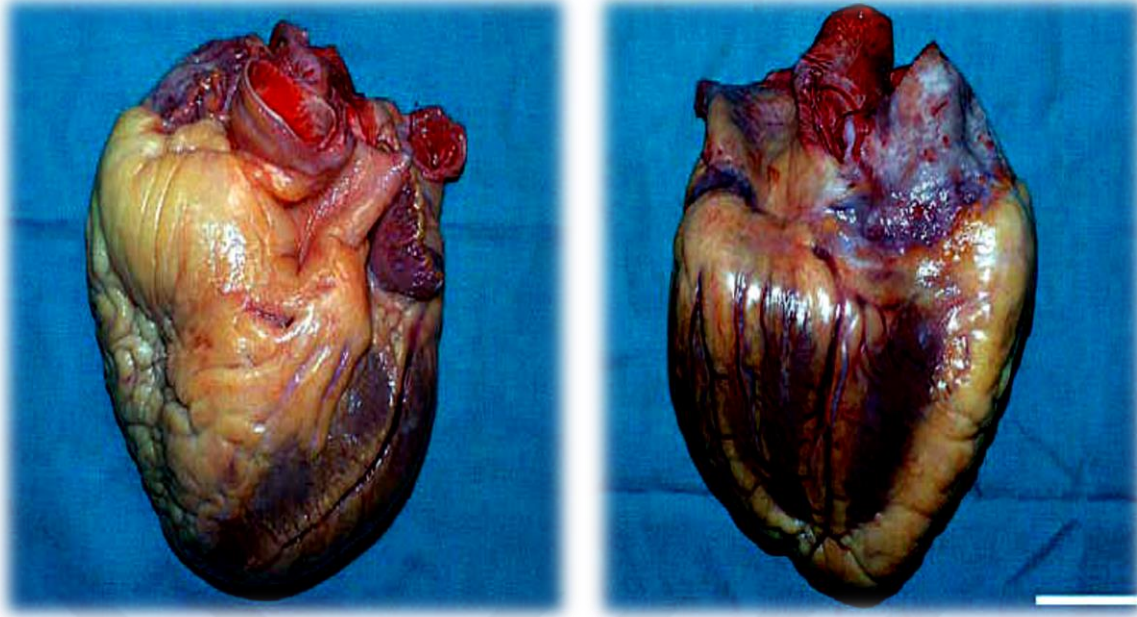
### **Epikardiyal Yağ Dokusu**

#### **Anatomik Değerlendirme**

Epikardiyum veya perikardın viseral yaprağı mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyaframın da köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepsi de splankoplörik mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır<sup>(13)</sup>. Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterler tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir<sup>(14)</sup>.

Epikardiyal yağ dokusunun en fazla bulunduğu yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriyumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır<sup>(15)</sup>. Ancak bu bütün türler için geçerli değildir. Kobaylar, tavşanlar, büyük memeliler ve insanlarda çok miktarda yağ dokusu bulunabilirken, laboratuvar sıçanları<sup>(16)</sup>ve farelerde hemen hemen hiç epikardiyal yağ dokusu bulunmaz ya da çok az bulunur. Bu durum epikardiyal yağ dokusunun yeterince araştırılmamasının nedenini açıklayabilir. Bazı türlerde epikardiyal yağ dokusunun bulunmaması, bu dokunun kalbin mekanik fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir. Benzer şekilde, kalbin künt travmaya karşı mekanik olarak korunmasında epikardiyal yağların etkisinin olduğuna dair bir kanıt da bulunmamaktadır.

EYD viseral yağ dokusu(VYD) ile birlikte artar ve bir viseral yağ dokusu eşdeğeri olarak kabul edilebilir. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça, ventriküller arasındaki boşluğu artan oranda doldurur; hatta bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar (şekil 1). Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarta uzanır. Özetle, kalbin yağ ve kas içeriği arasında fonksiyonel ve anatomik bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu yağ ve kas içeriği aynı koroner kanlanmayı paylaşır ve fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokart tabakaları birbirinden ayıramaz.



**Şekil 1.**Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü

Beklenenin tersine, epikardiyal yağ miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır. Marchington ve arkadaşları hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır<sup>(16)</sup>. Bu bulgu insanlardaki otopsi, ekokardiyografi, MR görüntüleme bulgularıyla paralellik göstermektedir ve epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade viseral yağlanmayla ilişkisi olduğunu akla getirmektedir<sup>(17-22)</sup>.

Otopsi çalışmaları epikardiyal yağ dokusu ile yaş arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarsa da, ekokardiyografik araştırmalar bunu gösterememiştir<sup>(19,20,23)</sup>.

Epikardiyal yağların önemi bilinmesine rağmen, insanlarda yapılan tanımlayıcı çalışmalar ve epikardiyal yağların normal ve patolojik kalp anatomisiyle arasındaki ilişkiye dair bilgi sınırlıdır. 1950'ler ve 1960'larda Reiner ve arkadaşları ve diğer araştırmacılar; normal, hipertansif ve iskemik kalplerde epikardiyal yağ dokusunu araştırmışlardır<sup>(24-27)</sup>. Bulgular EYD'nin kalbin önemli bir parçasını oluşturduğunu göstermiştir. Daha sonra 117 insan kalbinde yapılan bir otopsi çalışmasında, Corradi ve arkadaşları normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal doku ve epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır<sup>(17)</sup>. Sol, sağ ve her iki ventrikül toplam EYD ağırlıkları hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmuş fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Sol ventrikül kütlesi sağ ventrikül kütesinden oldukça fazla olsa da, sağ ve sol ventriküllerdeki net EYD miktarı benzerdir. Sonuç olarak, EYD'nin miyokart

ağırlığına oranı kalbin sağ tarafından sol tarafın oranının 3 katından bile fazladır: 1 gr sağ ventrikül kas kütleindeki ortalama EYD ağırlığı kadınlarda 0,61 gr, erkeklerde 0,48 gr iken sol ventriküldeki değerler 0,17 ve 0,15 gr'dır. Hipertrofik olmayan kalplerde BMI ile toplam EYD ağırlığı arasında kayda değer bir korelasyon olmasına rağmen ( $p<0,05$ ), hipertrofik kalplerde durum böyle değildir. Bu sebepten Corradi ve arkadaşları her ventrikülde iskemi ve hipertrofidan etkilenmeyen belli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucunu çıkarmışlardır.

## **Fizyolojik ve Biyomoleküler Değerlendirme**

Epikardiyal yağ dokusunun, miyokart için gerekli enerjinin lipid deposu olmasının yanında, termoregülasyon, nöroproteksiyon ve koroner arterlerin tonusunun düzenlenmesinden sorumlu bir endokrin organ olduğu çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(9-10-12)</sup>.

Hayvan çalışmalarında EYD'de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine enerji alımının fazla olduğu durumlarda kardiyomiyositleri aşırı koroner arter serbest yağ asidinden korumak için intravasküler serbest yağ asitlerini yakalayıp depoladığı ve ihtiyaç durumunda da acil ATP kaynağı olarak serbest bıraktığı öne sürülmüştür<sup>(16-28)</sup>. EYD ve miyokardiyum devamlılık göstermektedir. Serbest yağ asitleri EYD'nin yoğun olduğu atriyum ve sağ ventrikül serbest duvarına doğru konsantrasyon gradyentine göre interstisyel sıvı ile iki yönlü difüzyon göstermekte olup sol ventrikül için difüzyon mesafesi daha fazladır.

EYD, adiposit-kökenli relaksing faktör(AKRF) gibi koroner arter tonusu düzenleyen vazoaaktif maddeler salgılar. AKRF nitrik oksitten bağımsız arteriyel vazodilatasyona neden olmaktadır<sup>(29)</sup>.

## **Radyolojik Değerlendirme**

EYD ölçümü transtorasik ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi(BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme metodları ile yapılabilmektedir.

Ekokardiyografi kullanılarak EYD ölçümü RV serbest duvar komşuluğundan, parasternal uzun ve kısa aksan yapılmıştır<sup>(20,30)</sup>. EYD parasternal uzun ve kısa aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntülerde diyastol sonunda RV serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmiştir<sup>(19,20)</sup>. EYD ölçümü RV serbest duvarına dik olarak diyastol sonunda yapılmıştır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. EYD'nin sağ ventrikül komşuluğundan ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: Birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına

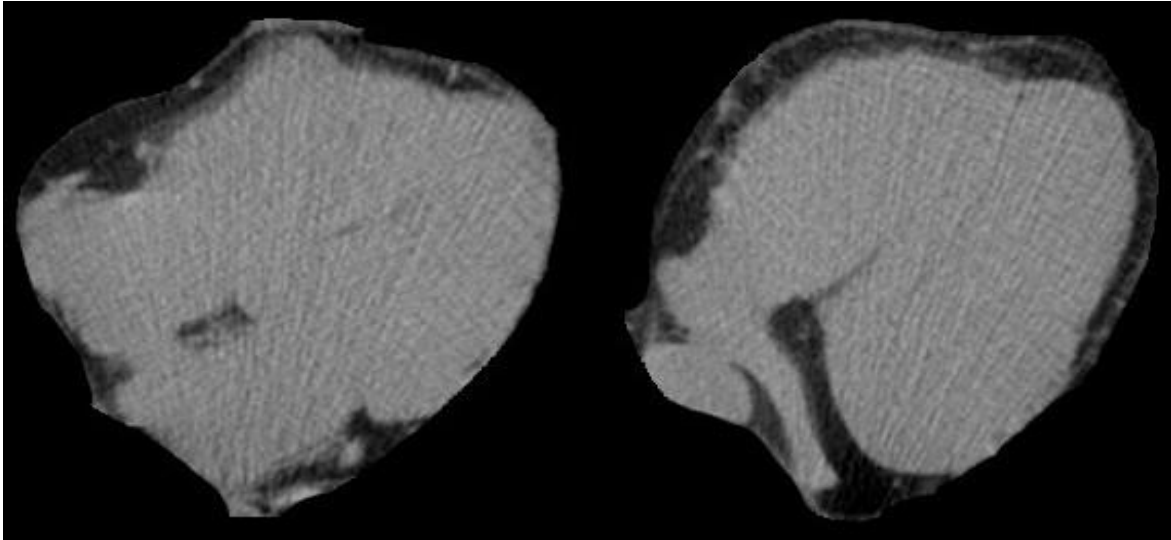
varılması; İkincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi(başka bir şey bulalım) ( cursor beam ) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkân vermesidir.<sup>(23)</sup>

BT; EYD'nin kalınlık ölçümü yanı sıra, hacimsel ölçümünün yapılabilmesini ve ölçümlerin tekrarlanarak değerlendirilebilmesi olanağını sağlamaktadır<sup>(31)</sup>. Bu nedendir ki daha kantitatif ve güvenilir bir ölçüm metodudur.

Çalışmalarda EYD kalınlık ölçümü genelde aksiyel kesitlerde değerlendirilmiş olup; sağ atrioventriküler oluktan, sol atrioventriküler oluktan veya sağ pulmoner arter sınırı, sağ koroner arter, sol ana koroner arter, koroner sinüs başlangıç noktaları hizasından sağ ventrikül serbest duvarından ölçülmüştür<sup>(32-34)</sup>. Sol ana koroner arter hizasından yapılan kalınlık ölçümlerinin diğer bölgelerden yapılan kalınlık ölçümlerine göre EYD hacim ölçümü ile daha korele olduğu söylenmiştir<sup>(33)</sup>.

EYD hacmi, çoğunlukla çoklu dedektörlü BT (ÇDBT) cihazlarıyla EKG ile eşlenerek çekilen kardiyak BT'ler ile ölçülmüştür. Kesit kalınlığı olarak 2,5-3-5 mm'lik kesitler kullanılmıştır. Perikardiyal sınırlar manuel olarak (şekil 2) belirlendikten sonra yağ dokusu için -190(-250,-180) HU ve -30 HU eşik değerler kullanılarak EYD hacmi (cm<sup>3</sup>) otomatik veya yarı otomatik olarak hesaplanmıştır<sup>(11,12,36,37)</sup>.

Yine yapılan çalışmalarda EYD'nin kalınlık ve hacim ölçümü, EKG ile eşlenen kardiyak BT ile EKG ile eşlenmeyen düşük doz toraks BT karşılıklı değerlendirilmiştir. Hemen hemen aynı uygunluk ve güvenilirlikte oldukları görülmüş ve ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir<sup>(35)</sup>.



**Şekil 2.**Kalbin perikardiyal sınırının manuel olarak çizilmesi

EYD ölçümü için altın standart kabul edilen MR ile ekokardiyografi ve BT ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir<sup>(19,42,43)</sup>.

## Yağ dokusu ve Adipokin Patofizyolojisi

Yağ dokusu; adiposit, preadiposit, makrofaj, lenfosit, endotel, mast, bazofil ve fibroblast hücrelerinden oluşur. Adipokin; yağ dokusu tarafından salgılanan hormon, sitokin veya kemokinlerin genel tanımlamasıdır<sup>(38)</sup>. Yağ dokusunun adiposit olmayan hücrelerine stromal vasküler matriks(SVM) denir. Yağ dokusu adipositlerinin asıl görevi enerji alımına ve ihtiyacına göre serbest yağ asitlerini depolamak veya serbest bırakmaktır. Obezitede omental VYD, EYD ve cilt altı yağ dokusu(CAYD) hipertrofiye uğrar ve TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, resistin, monosit kemotaktik protein1(MKP-1), plasminojen aktivatör inhibitör 1(PAI-1), anjiotensinojen, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEBF) ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) gibi enflamatuar sitokinleri daha fazla içerirken adiponektin ve leptin gibi antiinflamatuvar adipokinleri daha az içerir<sup>(38,41,56,71-74)</sup>. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , resistin ve VEBF stromal vasküler matriks tarafından üretilmesine rağmen MKP-1, makrofaj göç inhibitör faktör, serum amyloid A1 ve A2 proteinleri ise adipositler tarafından üretilir<sup>(38,39)</sup>. Leptin ve adiponektin haricinde birçok enflamatuar sitokin SVM tarafından üretilir<sup>(38,40)</sup>. EYD parakrin ve vazokrin mekanizmalar ile etki gösterir. Periadventisyal EYD tarafından üretilen adipokinler parakrin yolla dışardan içeriye doğru difüze olur ve vasküler düz kas hücrelerine, endotel ve intimal plağa ulaşır. Deneysel olarak periadventisyal uygulanan IL-1 $\beta$  intimal tabakaya difüze olarak enflamatuar değişiklikler neden olur<sup>(44)</sup>. Hücre proliferasyonu ve plak oluşumu, arteriyel duvar kalınlığını arttırmaktadır<sup>(45)</sup>. Bu durumda parakrin yolla difüzyon sınırlanır. Adipokinler, serbest yağ asitleri ve enflamatuar hücreler vasa vasorumu direkt olarak salınır ve bu yolla arteriyel duvara ulaşırlar. Buna vazokrin yol denir<sup>(46,47)</sup>. Obezitede VYD, EYD ve CAYD adipositleri tarafından salgılanan TNF- $\alpha$ ve MKP-1 cevap olarak makrofaj içeriği artan yağ dokusu enflamatuar dokuya dönüşür. Periadventisyal makrofaj ve aktive olan endotel proenflamatuar TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, and IL-8 salgılar<sup>(48,49)</sup>. Proenflamatuar bu faktörler ve adiposit tarafından salgılanan TNF- $\alpha$  otokrin yolla insülin resistansına ve lipolize neden olur, aynı zamanda adiponektin üretimini önler<sup>(50-52,56)</sup>. Adiponektin insülin sensitivitesini artırması ve antiinflamatuvar ve antiaterojenik aktivite ile vazoprotektif etkiye sahiptir<sup>(53-55)</sup>. Endotel VEBF, adiposit ise VEBF ve leptin oluşturarak anjiyogenez ve adiposit ekspansiyonuna neden olur<sup>(48)</sup>. Diyabetik hayvan modellerinde ve KAH olan hastalarda mediyal ve intimal plak neovaskularizasyonundan adventisyal enflamasyon ve vaza vasorum neogenezi sorumlu tutulmuştur<sup>(57,58)</sup>. Vaza vasorum neogenezinde intima ve media tabakasında bulunan T lenfositleri ve epikardiyal adipositler tarafından salgılanan VEBF rol almaktadır.<sup>(47,59)</sup> Plak içi

kanama ve rüptüründe vaza vazorum neogenezinin kritik rol oynadığı belirtilmiştir<sup>(47)</sup>. Epikardiyal yağ dokusunun adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar adipokinlerin salgılayarak kalbi bölgesel veya sistemik metabolik ve mekanik etkenlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu kadar proaterojenik ve proenflamatuvar adipokinler salgılayarak koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif olarak rol oynadığı da saptanmıştır<sup>(60)</sup>.

## 2. BÖLÜM

### Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateral dolaşım (KKD), normal kalpte bulunan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik, uyum sağlayıcı bir yanıt olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır<sup>(75)</sup>.

Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir bağ olabileceği fikri ilk olarak 1869 yılında İngiliz anatomist Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır<sup>(76)</sup>. Baroldi ve ark.<sup>(77)</sup> 1956 yılında yaptıkları çalışmada, doğum sırasında, insan kalbinde 20-350 µm lümen çapında ve 1-5 cm uzunluğunda, daha çok tirbuşon şeklinde kollateral damarlar bulunduğunu göstermişlerdir. Takeshita ve ark.<sup>(78)</sup> ise aralıklı iskemiye yanıt olarak kollateral damarlar geliştiğini, bu damarların istirahat halinde kapalı olmasına karşın talep halinde hızlı bir şekilde fonksiyon kazandığını göstermişlerdir.

Bu nedenle, koroner kollateral damarları yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan damarlar olarak tanımlamak daha doğru olacaktır.

### Koroner Kollateral Gelişim ve Mekanizmaları

Kollateral damar ağının gelişim mekanizmasını anlamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta tüm koroner kollateral damarlarının ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına karşın, bugün için insan kalbinde koroner kollateral damar gelişiminin hem koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez hem de mevcut kan damarlarından kılcal damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması (anjyogenez), şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel geliştiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, KKD oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Arteriyogenez ve anjyogenez farklı mekanizmalarla eşlenmektedir.

**Arteriyogenez:** Yeni oluşan damarların veya önceden var olan rudimenter kollaterallerin, vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar haline almasına arteriyogenez denmektedir. Doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalıdır ve fonksiyonel değildir<sup>(81)</sup>. Büyük epikardiyal koroner arterlerde veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde lezyon distalinde basınç düşer, iskemi ve hipoksi oluşur. Bunun sonucunda, normal damarsal bölge ile darlığın olduğu bölge arasında ve darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç farkı artar. Bu basınç farkı, tıkalı artere paralel seyreden, küçük çaplı, yüksek dirençli, rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırır<sup>(81)</sup>. Kan akım hızındaki artışa bağlı damarlarda artan duvar stresi, endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmalarına, hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına, endotel kemokinlerinin, adhezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açar<sup>(81)</sup>. Bu faktörlerin salgılanması düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine yol açar<sup>(82)</sup>. Bu işlemde trombosit kaynaklı büyüme faktörü(TKBF) önemli rol oynar. Monositler günler içerisinde kollateral damarların duvarına infiltre olur ve proteolitik olarak duvarın yeniden şekillenmesini sağlarlar<sup>(82)</sup>. Böylece, kollateral damarların açılması ile tıkanıklığın distaline kan akımı sağlanmış ve miyokart iskemisi engellenmiş olur. Kollateral ağın gelişmesinde, basınç farkı dışında, distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi ve miyokart kontraktilitesinin de etkili olduğu öne sürülmektedir<sup>(83)</sup>. Koroner darlık ya da tıkanıklık sonrası meydana gelen basınç farkı sonucu açılan bu kollateral damarlar üç aşamada olgun kollaterallere dönüşürler<sup>(83)</sup>.

İlk 24 saati kapsayan başlangıç evresinde, gelişen basınç farkı sonucu başlayan kan akımı, artmış duvar stresi ve salınan proteolitik enzimlerin etkisiyle internal elastik membran parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir<sup>(84)</sup>. Yaklaşık üç hafta sürecek olan ikinci aşamaya enflamasyon ve hücresel proliferasyon damgasını vurur<sup>(85)</sup>. Bölgeye gelip damar duvarına göç eden monositler, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücresel proliferasyonu sağlarlar<sup>(86)</sup>. Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde yeniden düzenlenirler<sup>(85)</sup>. Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar. Son aşamada (3. hafta-6. ay) ise hücre dışı matriksin depolanması ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı damar kalınlığı artar. Bu son aşamada kollaterallerin lümen içi çapları 1 mm'ye ulaşarak olgun kollateraller haline gelir<sup>(87)</sup>.

**Anjiyogenez:** Anjiyogenez önceden var olan kan damarlarından yeni damar oluşumu demektir. Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri anjiyogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Vasküler endotel hücreleri düşük yenileme

hızına sahip olmalarına karşın, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

Anjiyogenez çok basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin evreleri pek çok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Anjiyogenik uyarıların artışı ve anjiyogenez inhibitörlerinin azalması anjiyogenez başlatmaktadır. Anjiyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenizasyonudur. Hipoksi, bölgesel endotel hücrelerini birçok büyüme faktörünün kemotaktik ve proliferatif etkilerine karşı uyarır ve bir transkripsiyonel faktör olan hipoksi-uyarımlı faktör-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1 de nitrik oksit sentaz (NOS) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırır<sup>(79)</sup>. Üretimi kısmen de nitrik oksit (NO) tarafından düzenlenen VEGF trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial kaderin-1 aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır<sup>(80)</sup>. Bunu proteinlerin damar dışına çıkışı takip eder.

Anjiyogenik uyarı sonrası bölgesel olarak salınan büyüme faktörleri ve enflamatuvar mediyatörler vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monosit-makrofaj birikimine neden olur. Bu enflamatuvar hücreler, yeni gelişen damar yüzey matriks ve bazal membranını yıkan matriks metalloproteinazların salınımına neden olur. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması, oraya göç edecek hücrelere yer açılmasını sağlar. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalabilmek için serbesttir<sup>(80)</sup>. Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra burada çoğalır ve katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek birbirleri ile birleşirler. Oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar ve yeni bir lümeni olan kılcal damarları meydana getirirler. Oluşan bu yeni damarlar, organ ve dokuların ihtiyacına göre anjiyogenik uyarı doğrultusunda özelleşmeye ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler.

Anjiyogenezde önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir. Vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken (kılcal damarlar için ise perisitler), hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazların depolanmasına olanak sağlayarak yapısal ve fonksiyonel destek sağlarlar.

### **Koroner Kollateral Dolaşımın Fonksiyonel Önemi ve Kapasitesi**

Kollateral gelişimi üzerine olan ilgi son yıllarda damar lümen çapından ziyade, kan akımı kapasitesi ve fonksiyonel önem üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar alınamamıştır. Birçok çalışmada koroner anjiyografi ile kanıtlanmış KKD ile onun suladığı poststenotik segmentin perfüzyon derecesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iyi gelişmiş KKD'ye rağmen, poststenotik segmentin kan

akımı düşük bulunmuştur<sup>(118)</sup>. Bu gözlem fonksiyonel vasküler durumun KKD için önemini göstermektedir. Koroner iskemi sırasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kollateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak, kronik dönemde iskemik yanıtın artması, neovaskülarizasyon süreci sırasında iyi gelişmiş subendokardiyal kollaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Tam gelişmiş kollateraller, düz kas hücre yapısında, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Ayrıca, bu olgunlaşmış kollateral damarlar vazomotor fonksiyonlara da (dilatasyon ve konstriksiyona yanıt verebilen) sahiptir. Koroner kollateral dolaşımın vazomotor fonksiyonu, endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaaktif ilaçlardan etkilenir.

Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir. Distal koroner kollateral akım, normal koroner akımın %28'ini sağladığında, lezyonlu miyokart segmentinde iskemi oluşmadığı gösterilmiştir<sup>(119)</sup>.

Kronik koroner tıkanması olan köpeklerde, tam gelişmiş kollateral arterlerin KKD'ye bağımlı bölgelerde istirahat ya da orta dereceli egzersizde normal düzeyde perfüzyon sağlayabilmesine karşın, zirve egzersizde veya zirve farmakolojik dilatasyonda, özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kollaterale bağımlı akımın azaldığı gösterilmiştir<sup>(98)</sup>. Akut miyokart enfarktüsü sonrası ikinci haftada kollateral kan akımı anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kollateral damarların vazodilatör kapasitesi ancak beşinci haftada tam olarak normal düzeylere gelebilmektedir<sup>(120)</sup>. Buna karşın, koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle KKD hızla kaybolup anjiyografik olarak görüntülenemezken, aylar sonra tekrar tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde KKD'nin tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir<sup>(98)</sup>.

### **Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi**

İyi gelişmiş KKD varlığında iskeminin eşiği ve süresi gibi çeşitli iskemik göstergelerin düzeldiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır. Tam koroner tıkanma öncesi kısa süreli koroner yetersizlikler kollaterallerin büyümesine neden olur ve miyokart hasarını azaltacak genişliğe ulaşmalarını sağlar. Koroner arter darlığının yavaş ilerleme göstermesinden dolayı, muhtemelen iskemik "ön koşullanma" mekanizması ile KKD gelişmekte, bu da miyokart enfarktüsünün gelişmesini önlemekte veya yayılımını sınırlamaktadır.

Cohen ve Rentrop<sup>(88)</sup> kollaterallerin antiiskemik etkinliğini test etmek için perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ile kontrollü koroner tıkanma oluşturdukları bir çalışmada, KKD varlığında, balonun şişirilmesi sırasında kollaterallerin açıldığını ve kollaterallere doğru olan kan akımının arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada

elektrokardiyografik ST-segment yükselmesi, duvar hareket anormalliği ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak kollaterallerin miyokartı iskemiye karşı koruduğu gösterilmiştir.

Rudimenter kollateral dolaşım, normal insan kalbinde akut koroner tıkanma sırasında miyokart hasarını önlemek için yeterli değildir. Ancak, iyi gelişmiş KKD'si olan hastalarda enfarktüs öncesi angina sıklığı daha fazla, kalp yetersizliği daha az ve kardiyojenik şoka bağlı hastane içi ölüm oranları daha az bulunmuştur<sup>(104)</sup>. Spain ve ark.<sup>(121)</sup> daha önce çeşitli semptomlarla başvuran ve tedavi gören hastalarda kollaterallerin iyi gelişmiş olduğunu, daha önce koroner kalp hastalığı tanısı konmamış ve ani kardiyak ölüm gelişen hastalarda ise çoğunlukla KKD'nin iyi gelişmemiş olduğunu gözlemişlerdir.

Koroner arterde tam tıkanıklık ve yeterli KKD'si olan hastalarda bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu, yetersiz KKD'si olan hastalara nazaran daha iyidir. Yapılan bir çalışmada, yeterli KKD'si olan grupta iskemik alandaki duvar hareket bozukluğu daha sınırlı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı belirgin olarak daha düşük, kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek bulunmuştur<sup>(122)</sup>. Ayrıca, KKD'si iyi gelişmiş hastalarda akut iskemiye hemodinamik yanıtın daha iyi olduğu da gözlenmiştir<sup>(98)</sup>.

Koroner kollateral dolaşımın, hastaları miyokart enfarktüsünden korumadığı; buna karşın, enfarktüs boyutunu ve enfarktüs komplikasyonlarını azaltabileceği yönünde yaygın bir görüş birliği vardır. Akut miyokart enfarktüsü sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve enfarktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. İyi gelişmiş KKD, akut miyokart enfarktüsü sırasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibroz oranının azalmasını, miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir<sup>(123,124)</sup>.

Bütün bu olumlu etki göstergelerine rağmen, kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonunda etki yapmadığını öne süren görüşler de vardır. Helfant ve ark.<sup>(99)</sup> kollateral akımın yoğunluğu ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki olmadığını; Blanke ve ark.<sup>(125)</sup> ise kollateral akım yoğunluğunun ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğünü bildirmişlerdir.

İyi gelişmiş KKD aritmi riskini de azaltmaktadır. Garza ve ark.<sup>(126)</sup> KKD'si iyi gelişmiş köpeklerde koroner tıkanmayı takiben ölçülen ventrikül fibrilasyonu eşiğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Koroner kollateral dolaşımı iyi gelişmiş olan hastaların prognozu, olmayanlara göre daha iyidir. Webster ve ark.<sup>(127)</sup> koroner kalp hastalığı olan ve iyi gelişmiş KKD'ye sahip hasta grubunda mortalite oranını daha düşük bulmuşlar; Antoniucci ve ark.<sup>(128)</sup> ise akut miyokart infarktüsülü hastalarda işlem öncesi KKD varlığını anjiyografik olarak değerlendirmişler ve altı

aylık takipte KKD'si olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında KKD'si olanlarda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Koroner kollateral dolaşımın iskemiye önleminin yanında enfarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, enfarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağ kalımın uzaması gibi pek çok yararlı etkileri de bulunmaktadır. Ancak, unutulmamalıdır ki, iyi gelişmiş KKD ağının bulunması aynı zamanda genellikle ciddi koroner arter hastalığının da işareti sayılmaktadır. Hemodinamik olarak ciddi aterosklerotik lezyonları olan hastaların ancak üçte biri miyokart iskemisini önleyebilecek yeterli KKD yapısına sahiptir.

### **Koroner Kollateral Dolaşımın Gelişimini Etkileyen Faktörler**

Miyokart iskemisinin koroner kollateral gelişimini eşlediği bilinmektedir. Bununla birlikte, yeterli bir KKD ağının gelişimi açısından iskemik kalp hastalığı olan kişiler arasında neden farklılıklar olduğu konusu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyu aydınlatmak üzere çeşitli klinik durumların, birçok biyokimyasal belirteç, fizyolojik durum ve sitokinlerin KKD gelişimi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

**Tıkanıklığın ciddiyeti ve gelişme hızı:** Darlığın ciddiyeti KKD gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme olasılığı o derece yüksektir<sup>(85)</sup>. Kollateral gelişimi için darlık derecesinin en az %80, kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gerekir. Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir<sup>(88)</sup>.

Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde ilerleme gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KKD ağının olduğu gösterilmiştir<sup>(77)</sup>.

Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir<sup>(88)</sup>.

**Angina pectoris** varlığı ve süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Fulton<sup>(89)</sup> yaptığı otopsi incelemelerinde, ölüm öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kollateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir. Fujita ve ark.<sup>(90)</sup> ise iyi gelişmiş KKD sıklığını akut miyokart enfarktüsü

(AME) öncesinde anginası olanlarda %57, olmayanlarda ise %26 olarak bildirmişlerdir. Buna paralel olarak, Herlitz ve ark.<sup>(91)</sup> AME öncesinde kısa bir zaman için angina tarif eden hastalar ile karşılaştırıldığında AME öncesi daha uzun süreli angina tarif eden hastalarda enfarktüs alanlarının daha küçük olduğunu, bunun da kronik iskemiye yanıt olarak gelişen kollateral damar ağı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

**Kardiyovasküler risk faktörlerinin** KKD gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan ileri yaş, hiperkolesterolemi, genetik yatkınlık, diyabet, hipertansiyon ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü varlığında anjiyogenik faktörlerin salınımının azalmış ve KKD gelişiminin olumsuz etkilendiği bulunmuştur<sup>(92)</sup>.

Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir<sup>(93,94)</sup>. Metabolik sendromlu hastalarda da koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir<sup>(95)</sup>. Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir<sup>(96)</sup>. Koroner kollateral dolaşımın beden kütle indeksi(BMI) yüksek olan koroner arter hastalarında, beden kütle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir<sup>(97)</sup>.

**Genetik Faktörler:** Koroner kollateral dolaşımın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu gösterilmiştir<sup>(98)</sup>. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda da genetik faktörlere bağlı olarak KKD'nin farklılıklar gösterdiği görülmüştür<sup>(98)</sup>.

**Egzersiz** sırasında kalp debisi ve arteriyel dallardaki koroner kan akımı artmaktadır. Egzersizin normal şartlarda ilkel kollateral kanalların gelişimi üzerine etkisi yoktur. Egzersizin darlık öncesi damar segmentinde kan akım hızını artırması sonucu, darlık öncesi ve sonrası segmentler arasında türbülans akım ve basınç farkı oluşmaktadır. Böylelikle, kan akımı koroner kollateral öncülleri olan anastomotik kanallara doğru yönelmektedir.

Fiziksel egzersizlerin KKD gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği görüşüne karşın, bazı çalışmalarda koroner darlığı olan hastalarda egzersizin kollateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir. İki çalışmada koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen KKD varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir yaşam tarzı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır<sup>(99,100)</sup>. Bir başka çalışmada egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan

hasta grupları karşılaştırılmış ve yeni KKD gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır<sup>(101)</sup>.

**İlaçların KKD üzerine etkisi:** Nitratlar ve beta-adrenerjik agonistler koroner kollateralleri genişletirken, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-agonistlerin kollateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur<sup>(102-103)</sup>. Beta-blokerler ise KKD direncini artırarak ve miyokart oksijen ihtiyacını azaltarak kollateral kan akımını azaltmaktadır<sup>(104)</sup>. Deneysel çalışmalarda statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın, insan çalışmalarının sayısı yetersizdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KKD'ye katkıda bulunduğu ve bunu bradikinin üzerinden etkilediği öne sürülmüştür<sup>(105)</sup>. Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır<sup>(106)</sup>. Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, statinin ancak üç aydan sonra ve kullanılan doz  $\geq 10$  mg olduğunda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır<sup>(107)</sup>. Kronik koroner tıkanma olan köpek deneklerde, yüksek doz aspirin (15 mgr/kg) düşük doz aspirine (1 mgr/kg) göre kollateral vazokonstriksiyona ve KKD ağında %40'a varan azalmaya yol açmıştır<sup>(108)</sup>. Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Heparinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellediği, plasminojen aktivatör salınımını artırdığı, büyüme faktörlerinin endotel reseptörlerine bağlanmasını engelleyen alfa-2 makroglobulinin etkisini bloke ettiği ve endotel hücre göçünü artırdığı gösterilmiştir<sup>(109)</sup>.

Ayrıca, heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyeleri olan VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) etkileri heparin ilavesiyle artırılabilen ve KKD gelişimi olumlu etkilenmektedir<sup>(110)</sup>. Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskeminin eşik değerini yükselttiği ve miyokart enfarktüsünden sonra kollateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir<sup>(110)</sup>.

**Endojen mediyatörlerin KKD üzerine etkisi:** Büyüme faktörleri arasından KKD gelişimi üzerine etkisi en çok araştırılan iki faktör fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF'dir. Vasküler endotel büyüme faktörünün anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir<sup>(111)</sup>. Koroner kollateral dolaşımı iyi gelişmiş bireylerde VEGF düzeyi yüksek bulunurken, KKD gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir<sup>(111)</sup>. Fibroblast büyüme faktörü ise hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır.

Koroner tıkanma olan köpeklere koroner içine ve sistemik bFGF uygulandığında, artmış endotel hücre proliferasyonuna bağlı olarak KKD yoğunluğu ve kan akımının arttığı, enfarktüs büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir<sup>(112)</sup>.

Nitrik oksit, koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenezi uyarmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını inhibe ederken endotel hücre göçü ve tüp oluşumunu eşlemektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO gereklidir. Nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde kollateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir<sup>(113)</sup>. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen anti-anjiyogenik bir faktördür. Endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) endojen yarışmalı inhibitörü olarak eNOS'un üretimini ve biyoyararlanımını azaltarak NO'yu inhibe etmekte, dolayısıyla damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta, kan akımını sınırlandırmakta ve KKD gelişimi üzerine olumsuz etki göstermektedir<sup>(114)</sup>.

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

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynar ve vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroza artıran etkilere yol açar. Klinik ve deneysel çalışmalar, endotel disfonksiyonunun artmış serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Koroner kollateral dolaşımın gelişim sürecinde rol alan hem anjiyogenez hem de arteriyogenez mekanizmaları endotel bağımlıdır. Dolayısıyla, endotel disfonksiyonu gelişen durumlarda KKD gelişimi de etkileniyor gibi gözükmemektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres ve antioksidan tedavi ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Demirbağ ve ark.<sup>(115)</sup> koroner arterlerinden biri tam tıkalı olan 176 erkek hastada, toplam antioksidan kapasitenin plazma peroksit konsantrasyonuna bölünmesi ile elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada iyi gelişmiş kolateralleri olan hastalarda plazma peroksit konsantrasyonunun ve OSİ'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres altında yarılanma ömrü azalan NO, süperoksit anyonlarıyla birleşerek peroksinitrit meydana gelmekte, meydana gelen bu ürün lipit peroksidasyonuna yol açmaktadır. Meydana gelen peroksinitrit ADMA miktarında artışa ve böylece NO düzeylerinde azalmaya yol

açmaktadır<sup>(116)</sup>. ADMA düzeyindeki bu artış endotel disfonksiyonunun derecesi ile de ilişki göstermektedir<sup>(117)</sup>.

### **Koroner kollateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi**

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

Kollateral damarlar genellikle ana koroner arter çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilirler hale gelirler. Yapılan bir çalışmada AME'den sonra altıncı saatte hastaların yarıya yakınında, 24 saatten sonra ise hemen hemen tüm hastalarda anjiyografik olarak görülebilir kollaterallerin oluştuğu gösterilmiştir<sup>(120)</sup>. Bu sonuçlar, kollateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de tam tıkanıklıktan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir.

#### **Koroner**

**anjiyografi:** Koroner kollateral dolaşımın belirlenmesinde kullanılan standart yöntem koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi kollateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, birtakım kısıtlılıklara sahiptir ve niteliksel bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Kollateral damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler<sup>(83)</sup>. Ancak, insanlarda kollaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgedeki kollateraller anjiyografik olarak görüntülenemezler. Dolayısıyla, kollateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda aslında anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kollateraller olabilir.

Koroner kollateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Rentrop sınıflaması kollateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kollateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir.<sup>[55]</sup>

Rentrop ve ark.<sup>(130)</sup> stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır. Rentrop kollateral sınıflamasına göre, Rentrop 0 kollateral akım yokluğunu, Rentrop 1 zayıf kollateral akım varlığını, Rentrop 2-3 ise iyi kollateral akım varlığını gösterir (Tablo 1).

Ayrıca, yeni gelişmiş olan kollateral yollar, bağlantı sağladıkları anatomik yerleşimlerine göre, septal (SE), atriyal-epikardiyal (AT), bridging (BR), distal interarteriyel (Dİ) olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Kollaterallerin yaygınlığı kadar fonksiyonel olması da önemlidir. Atriyal-epikardiyal kollateral damarların diğerlerine göre daha yüksek akım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(131)</sup>.

---

**Tablo 1: Rentrop sınıflaması**

**Rentrop 0: Kollateral dolun yok.**

**Rentrop 1: Güçlükle belirlenebilen bir kollateral akım var. Kontrast madde kollateral damarlara kısmen geçer, ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez**

**Rentrop 2: Kısmi kollateral akım var. Kontrast madde kollateral damarlara geçer, ancak epikardiyal damartam olarak opasifiye edilemez.**

**Rentrop 3: Tam perfüzyon var. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve epikardiyal damar tamamıyla opasifiye olur.**

---

Kullanılan diğer bir yöntem ise yarı-niteliksel bir yöntem olan yıkanma kollaterometrisidir (washout collaterometry)<sup>(132)</sup>. Bu yöntemde, balon şişirilmeden hemen önce, anjiyografik kontrast madde kollateral alan arterde balon distaline enjekte edilir. Sonrasında ise, enjekte edilen kontrast maddenin kaç kalp atımı süresince yıkandığı (ortamdan uzaklaştırıldığı) hesaplanır. Şişirilen balon distaline enjekte edilen bu kontrast madde ancak iyi gelişmiş KKD ağı olanlarda ortamdan hızlıca temizlenebilmektedir. Bu yıkanma zamanının  $\leq 11$  atım olması yeterli bir KKD ağı olduğunu gösterir<sup>(132)</sup>.

**Koroner içi Doppler basınç ölçümleri:** Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Rentrop sınıflaması ile iyi uyum gösteren, fakat daha niceliksel veriler içeren ve miyokart perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Koroner kollateral dolaşım hakkında daha niceliksel bilgiler elde etmek için koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri kullanılabilen ve KKD'nin hemodinamik değişkenlerinin

değerlendirilmesi yapılabilmektedir<sup>(133)</sup>. Basınç veya Doppler tabanlı koroner içi kollateral ölçümleri klinik olarak koroner kollateral akımların değerlendirilmesinde referans yöntemdir.

Bunlardan en önemlisi balon tıkanması veya tam tıkanma sırasında aortik akım ile distal koroner akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kollateral kan akımı indeksidir<sup>(134)</sup>. Koroner içindeki basınç veya kan akım hızlarının ölçüm mantığı, tıkalı bir arterin distalinden elde edilen perfüzyon basınçlarının veya hız sinyallerinin kollateral damarlardan elde edilebileceği prensibine dayanmaktadır. Kollateral akım indeksi (KAİ)<sup>(110)</sup> eşzamanlı ölçülen ortalama aortik basınç ( $P_{ao}$ ), ortalama distal koroner tıkayıcı basınç ( $P_{tkayıcı}$ ), santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesi ve  $KAİ = (P_{tkayıcı} - SVB) / (P_{ao} - SVB)$  formülü ile hesaplanır. Sonuç 0.24'den fazla olduğunda yeterli kollateral akım varlığından söz edilir.

**Diğer yöntemler:** Koroner kollateral dolaşım gelişimini değerlendirmek için birçok girişimsel olmayan tanı yöntemi de kullanılmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile bölgesel miyokart kan akımının, akım rezervinin ve kollateral kan akım potansiyelinin niceliksel olarak ölçülebildiği bildirilmiştir<sup>(135)</sup>. Başka bir çalışmada, miyokart canlılığını göstermede, kollateral kan akımını ve koroner yeniden akımı birlikte değerlendirmede miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmıştır<sup>(104)</sup>. Koroner kollateral dolaşımı belirlemede manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve çokkesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) de kullanılabilir. Ayrıca, akut dönem EKG'deki Q dalgasının yokluğu kollateral dolaşımı tahmin etmede girişimsel olmayan bir parametre olarak kullanılabilir. Akut anterior miyokart enfarktüsü sonrası Q dalgası gerilemesi olan hastalarda, yüksek oranda kendiliğinden rekanalizasyon veya iyi gelişmiş kollateral dolaşım bulunduğu gösterilmiştir<sup>(136)</sup>.

## **MATERYAL ve METOD**

### **Çalışma Hastaları**

Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında Bağcılar E.A.H. kardiyoloji kliniğinde koroner anjiyografi yapılan ve herhangi bir koroner arterin proksimal segmentinde (sol ön inen arter, sağ koroner arter ve sirkumfleks arter) % 95 ve üzerinde lümen darlığı olan hastaların bu tarihler arasında toraksa yönelik veya kardiyak bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılanlar geriye dönük olarak Medin® kayıt sisteminden tarandı.

Koroner baypaslı veya aort/mitral valvüloplasti-replasmanı geçiren hastalar, perikardiyal effüzyon veya kitlesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Nefes veya kardiyak hareket artefaktı nedeniyle görüntüleri EYD hacmi ölçümü açısından uygun olmayan hastalar da çalışma kapsamına alınmadı.

Anti hipertansif kullanan veya üç farklı zamanda ölçülen sistolik kan basıncı 130 mm Hg, diyastolik kan basıncı 85 mm Hg'nin üzerinde olanlar hipertansif, LDL-C düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde olanlar hiperlipidemik, trigliserid seviyesi 150 mg/dl üzerinde olanlar hipertrigliseridemik, oral antidiyabetik veya insülin kullanan ve/veya iki farklı zamanda ölçülmüş açlık kan şekeri >126 mg/dl, HbA1C >%6,5 olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Çalışma popülasyonu oluşturulurken başlangıçta 186 kişi planlandı fakat sonrasında bu kişilerden 18'inin biyokimyasal laboratuvar sonuçlarına ulaşamadığı, 16'sında artefakt nedeniyle epikardiyal yağ hacmi ölçülememesi nedeniyle toplam 34 kişi çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma popülasyonundaki 152 kişi; 75'i kollateral gelişimi kötü (RENTROP 0-1), 77'si kollateral gelişimi iyi (RENTROP 2-3) olarak, 2 gruba ayrıldı.

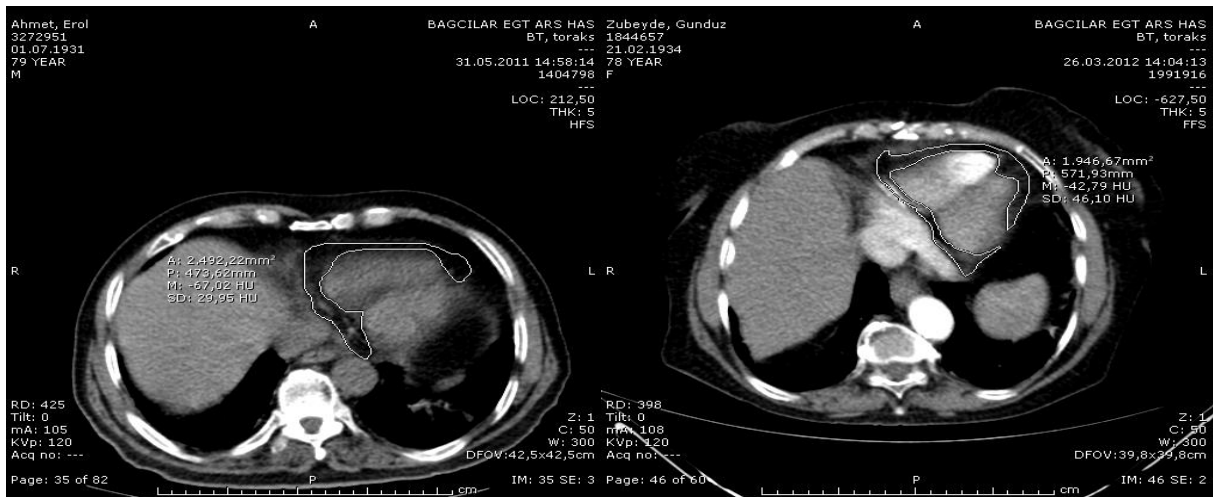
### **Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi, deneyimli (yılda >75 vaka) bir girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından femoral perkutan yolla Judkins tekniği ile TOSHIBA (modeli ne?) anjiyografi cihazında gerçekleştirildi. Koroner arterler, sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal açılarla görüntüldü. Opak madde olarak iopromide (Ultravist-370) veya iomeprol (İmeron 150) kullanıldı. Dijital ortamda DICOM standardında CD'lere kaydedildi ve izlenerek koroner kollateral gelişim düzeyleri hesaplandı. Koroner kollateral gelişim düzeyleri RENTROP sınıflamasına göre yapıldı.

Koroner anjiyografi sonuçları EYD hacmi değerlerinden habersiz iki gözlemci tarafından değerlendirildi. Daha önceden de tanımlandığı gibi; Rentrop 0: Kollateral dolum olmaması; Rentrop 1: Güçlükle belirlenen bir kollateral akım olması, kontrast maddenin kollateral damarlara kısmen geçmesi, hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmemesi; Rentrop 2: Kısmi kollateral akım olması, kontrast maddenin kollateral damarlara geçmesi ancak epikardiyal damarın tam olarak opasifiye edilememesi; Rentrop 3: Tam perfüzyon olması, kontrast maddenin kollateral damarlara geçmesi ve epikardiyal damarı tamamıyla opasifiye etmesi olarak değerlendirildi.

### Bilgisayarlı Tomografi

152 hastanın toraksa yönelik veya kardiyak bilgisayarlı tomografisi incelendi. Çekimler 64 dedektörlü PHILIPS BRILLIANCE cihazında yapıldı. 64 hastanın çekimi 3mm'lik kesit kalınlığında, 88 hastanın çekimi 5mm'lik kesit kalınlığında, aksiyel planda ortalama DFOV:38X52, windows level:50, windows weight:300 protokolünde yapıldı. 96 hastanın çekimi kontrastlı 56 hastanın çekimi kontrastsız idi. SYNAPSE programı kullanılarak mediasten penceresinde -180 ile -30HU arası yağ dokusu olarak kabul edilip epikardiyal yağ dokusu hacmi ölçüldü. Ölçümler trunkus pulmonalis seviyesinden kalp apeksine kadar aksiyel kesitler üzerinden yapıldı. Hacim hesaplaması; tüm aksiyel kesitler üzerinde manuel olarak elde edilen değerlerin toplanması ve kesit kalınlığı ile çarpılmasıyla elde edildi(şekil 3)



Şekil 3.Epikardiyal yağ hacmi hesaplaması

## İstatiksel Değerlendirmeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS version 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel veriler karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

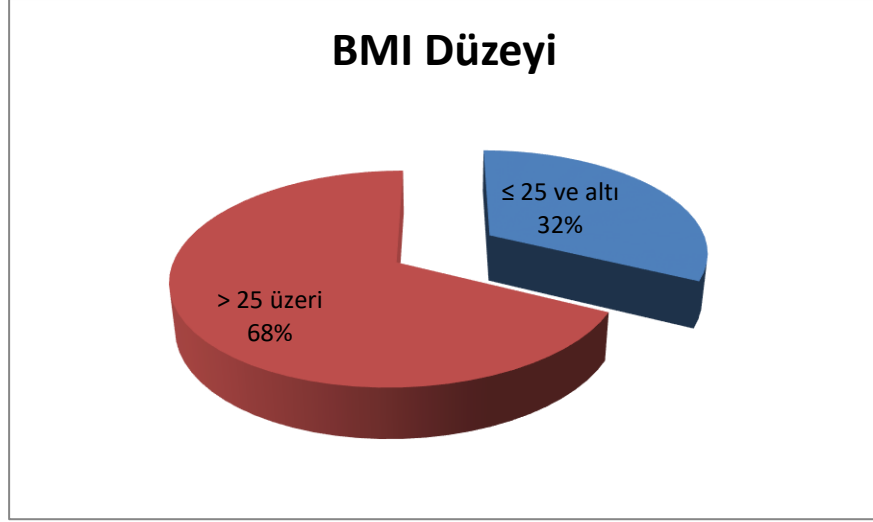
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi kullanarak belirlendi. Normal dağılıma uyan verilerimiz için parametrik testlerden, ikili grupların ortalamalarının karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-testi, değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, değişkenler arası ilişkiler için pearson korelasyonu kullanıldı.

## **BULGULAR**

Çalışma Ocak 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında Bağcılar E.A.H. kardiyoloji kliniğinde koroner anjiyografi yapılan 75'i kollateral gelişimi kötü (RENTROP 0-1), 77'si kollateral gelişimi iyi (RENTROP 2-3) toplam 152 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 44 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $65,39 \pm 10,46$ 'dır. Çalışmaya alınan olguların 45 kişisi (%30) kadın, 107 kişisi (%70) erkektir (şekil 4). BMI düzeyleri  $18 \text{ kg/m}^2$  ile  $37 \text{ kg/m}^2$  düzeyleri arasında değişmekte olup ortalama  $27,26 \pm 3,43 \text{ kg/m}^2$ 'dir. BMI düzeyi  $25 \text{ kg/m}^2$  ve altında 49 (%32) olgu;  $25 \text{ kg/m}^2$  üzerinde ise 103 (%68) olgu vardır (şekil 5).



Şekil 4. Cinsiyetlerin dağılım grafi



**Şekil 5.** BMI(kg/m<sup>2</sup>) düzeylerinin dağılım grafiği

Epikardiyal yağ dokusu hacmi olgularımızda, 31,94 mililitre(ml) ile 302,1 ml arasında değişmekte olup ortalama  $101,39 \pm 43,26$  ml'dir.

**Tablo 2.** Tüm hastaların tanımlayıcı özellikleri, biyokimyasal ve eko parametreleri, EYD hacimleri

İSTATİSTİK DEĞERLERİ					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
YAŞ	152	44	89	65,39	10,46
BOY	152	150	188	166,76	7,00
KİLO	152	52	109	77,08	11,10
BMI	152	18	37	27,26	3,43
TG	152	45	396	166,63	72,61
LDL	152	56	218	122,78	34,27
CRP	152	0,3	175	17,33	32,00
EF	152	28	62	45,63	9,95
DİASTOL SONU LV ÇAP	152	4	7,4	5,16	0,55
BT-EYD HACİM	152	31,94	302,1	101,39	43,26

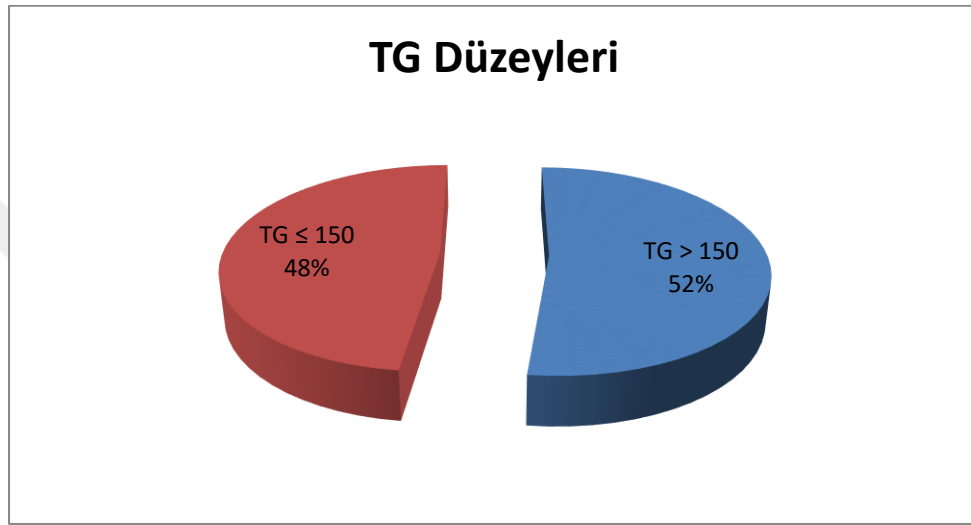
Trigliserid düzeyleri ortalama  $166,63 \pm 72,61$  mg/dl'dir. Trigliserit düzeyi 150mg/dl ve altında olan 73(%48) olgu; üzerinde olan 79 (%52) olgu vardır (şekil 6).

LDL düzeyleri ortalama  $122,78 \pm 34,27$  mg/dl'dir. LDL düzeyi 130mg/dl altında olan 80 (%53)olgu; üzerinde olan 72 (%47) olgu vardı (şekil 7).

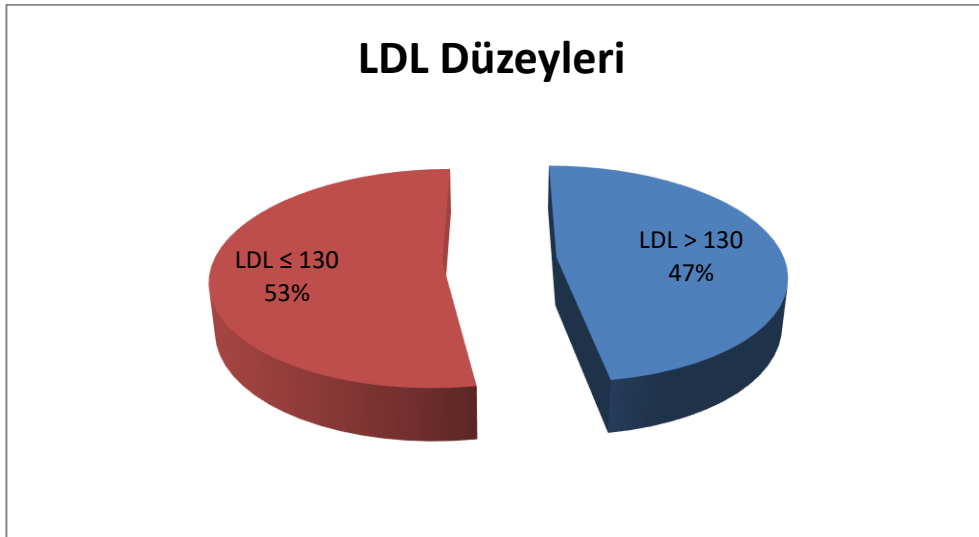
CRP değerleri 0,3 g/dl ile 175 g/dl arasında değişmekte olup; ortalama  $17,33 \pm 32$  g/dl'dir.

Ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyon(EF) değerleri %28 ile %62 arasında değişmekte olup ortalama  $45,63 \pm 9,95$ 'dir.

Yine ekokardiyografi ile ölçülen end-diastolik LV çapları 4 cm ile 7,4 cm arasında değişmekte olup ortalama  $5,16 \pm 0,55$  cm'dir.

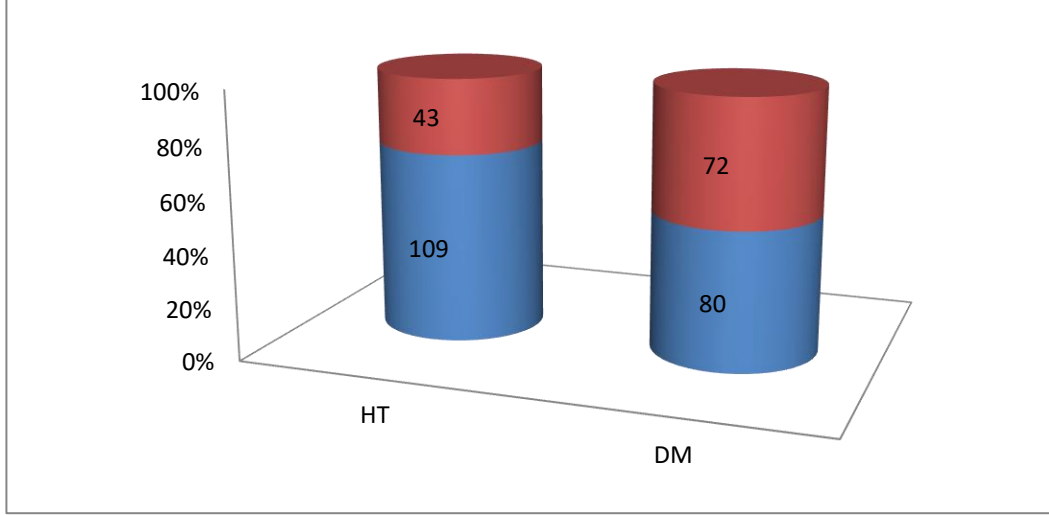


Şekil 6. Trigliserit düzeylerinin(mg/dl) dağılım grafiği



Şekil 7. LDL düzeylerinin(mg/dl) dağılım grafiği

Çalışmamızdaki olguların 43 kişisi (%28) normotansif, 109 kişisi (%72) hipertansiftir. 80 kişisi (%53) diabetik, 72 kişisi (%47) diabetik değildir (şekil 8).



**Şekil 8.**HT ve DM görülme dağılım grafiği

**Tablo 3.** Koroner kollateral gelişimi kötü ve iyi olan hastaların sayısal verilerinin (tanımlayıcı özellikleri, biyokimyasal parametreler ve eko parametreleri, EYD hacimleri) değerlendirilmesi

	KOLLATERAL GELİŞİMİ KÖTÜ		KOLLATERAL GELİŞİMİ İYİ		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
N	75 (%49,3)		77 (%50,7)		
YAS	65,65	10,65	65,14	10,34	0,765
BOY	165,65	7,18	167,84	6,70	0,054
KİLO	77,07	11,21	77,09	11,06	0,989
BMI	27,67	3,44	26,87	3,39	0,152
TG	177,95	68,96	155,60	74,80	0,058
LDL	124,67	37,30	120,94	31,17	0,504
CRP	13,21	25,66	21,34	36,88	0,117
EF	46,07	10,44	45,19	9,48	0,591
DİASTOL SONU LV ÇAP	5,11	0,50	5,20	0,59	0,294
BT-EYD HACİM	88,11	33,20	114,33	47,98	<b>0,001</b>

**Bağımsız Örneklem T-Testi**

Çalışmamızdaki hastaların %49,3'ünde koroner kollateral gelişimi kötü olarak görülmekteyken,%50,7'sinde koroner kollateral gelişimi iyi olarak görülmektedir.

Her iki grup arasında yaş, BMI, TG ve LDL düzeyleri, CRP değerleri arasında istatistiksel

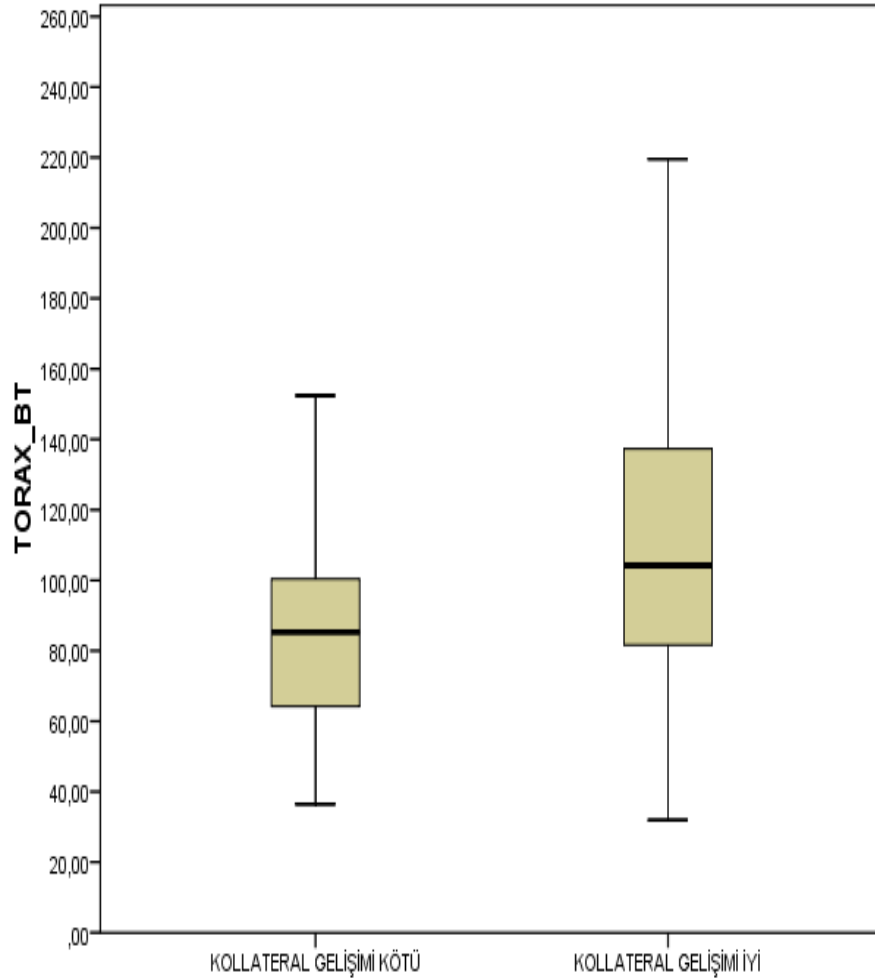
olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmemiştir.

Yine,

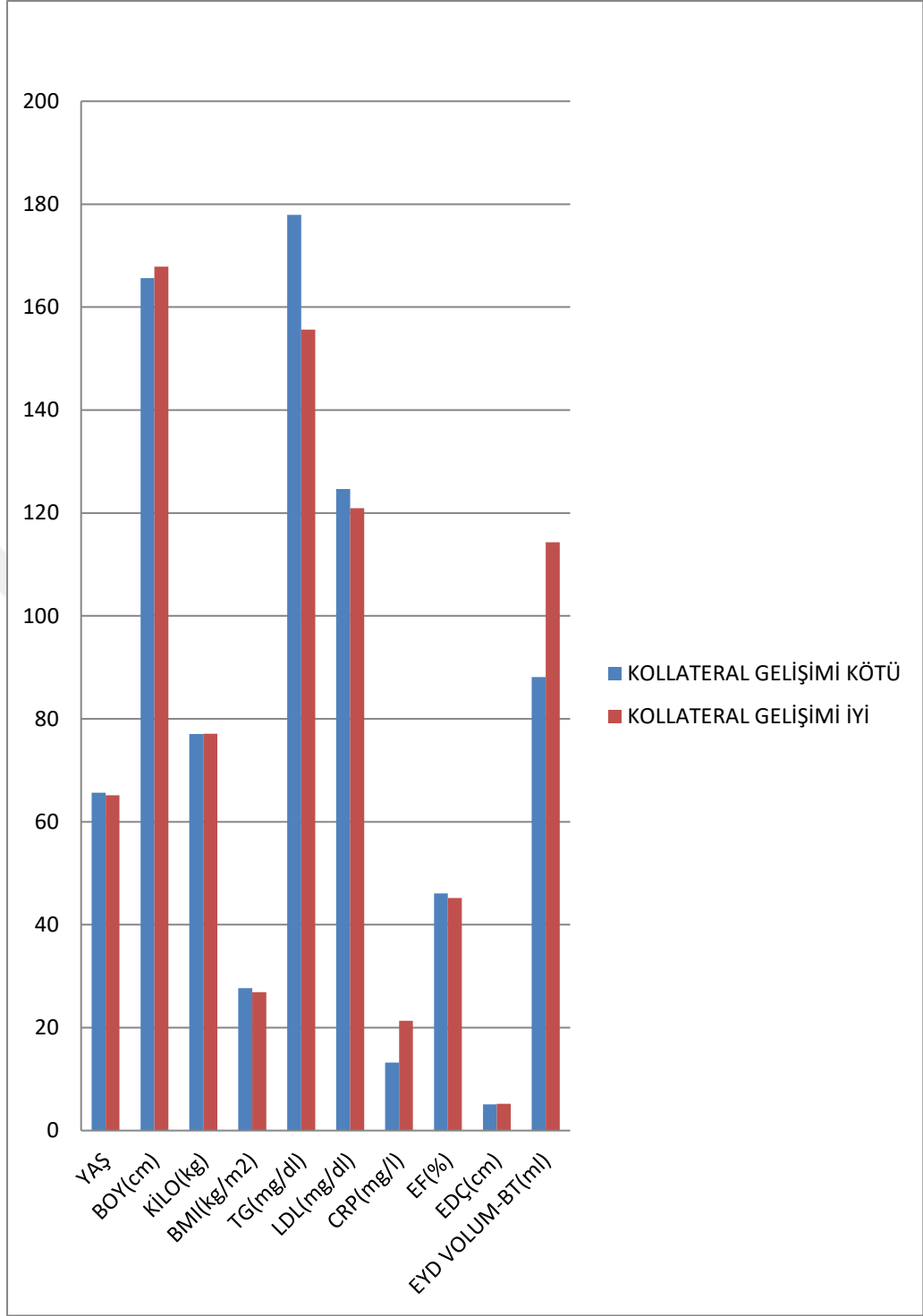
ekokardiyografi ile değerlendirilen LVEF ve diastol sonu LV çap ölçümleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Kollateral gelişimi iyi olan

hastaların EYD hacimleri (114,33±47,98ml), kollateral gelişimi kötü olan hasta grubunun EYD hacimlerine (88,11±33,20ml) göre anlamlı düzeyde **fazla** olarak saptanmıştır(şekil 9) (**P<0,001**).



**Şekil 9.**Kollateral gelişimi kötü ve iyi olan gruplarda EYD hacim değerlerinin karşılaştırılması.



**Şekil 10:** Kollateral gelişimi kötü ve iyi olan gruplarda sayısal verili parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo 4.5.6.7.** Koroner kollateral gelişimi kötü ve iyi olan hastaların sayısal olmayan verilerinin sırasıyla (Cinsiyet, HT, DM, HL) EYD hacmi ile birlikte değerlendirilmesi

**Tablo 4.**

KOLLATERAL GELİŞİMİ – CİNSİYET-EYD HACMI							
	ERKEK			KADIN			
	N	EYD HACMI	Std.Dev.	N	EYD HACMI	Std.Sap.	P
KOLLATERAL GELİŞİMİ KÖTÜ	48	89,20	35,70	27	86,16	28,76	0,706
KOLLATERAL GELİŞİMİ İYİ	59	109,69	44,60	18	129,55	56,42	0,125
<b>P</b>	0,011			0,001			

Bağımsız Örneklem T-Testi

Yukarıdaki tabloda her iki cinsiyet ayrı ayrı ele alındığında kollateral gelişimi iyi olan grubun EYD hacimlerinin kollateral gelişimi kötü olan gruba göre anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Fakat her iki grupta da cinsiyetler arası EYD hacimleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 5.**

KOLLATERAL GELİŞİMİ-HT-EYD HACMI							
	HT VAR			HT YOK			
	N	EYD HACMI	Std.Dev.	N	EYD HACMI	Std.Sap.	P
KOLLATERAL GELİŞİMİ KÖTÜ	55	88,32	32,64	20	87,53	35,54	0,928
KOLLATERAL GELİŞİMİ İYİ	54	119,62	52,38	23	101,92	33,36	0,140
<b>P</b>	0,001			0,179			

Bağımsız Örneklem T-Testi

Yukarıdaki tabloda HT olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı iki grup halinde değerlendirilmiştir. Her iki grupta da kollateral gelişimi iyi olan hastaların EYD hacimleri kollateral gelişimi kötü olanlara göre fazla olarak saptanmıştır. Fakat sadece HT olan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır. Yine HT olan ve olmayan hastaların EYD hacim farklılığı araştırılmış, yapılan t-testinde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 6.**

KOLLATERAL GELİŞİMİ-DM-EYD HACMİ							
	DM VAR			DM YOK			
	N	EYD HACİM	Std Sap	N	EYD HACİM	Std. Sap.	P
KOLLATERAL GELİŞİMİ KÖTÜ	43	88,28	34,79	32	87,87	31,48	0,958
KOLLATERAL GELİŞİMİ İYİ	37	103,64	34,37	40	124,22	56,45	0,060
P	0,051			0,002			

Bağımsız Örneklem T-Testi

Yukarıdaki tabloda DM olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı iki grup halinde değerlendirilmiştir. Her iki grupta da kollateral gelişimi iyi olan hastaların EYD hacimleri kollateral gelişimi kötü olanlara göre **fazla** olarak saptanmıştır. Fakat sadece DM olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yine DM olan ve olmayan hastaların EYD hacim farklılığı araştırılmış, yapılan t-testinde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 7.**

KOLLATERAL GELİŞİMİ-Hiperlipidemi(HL)-EYD HACMİ							
	HL VAR			HL YOK			
	N	TORAX_BT	Std.Dev.	N	TORAX_BT	Std.Dev.	P
KOLLATERAL GELİŞİMİ KÖTÜ	33	84,26	29,77	42	91,12	35,73	0,378
KOLLATERAL GELİŞİMİ İYİ	39	110,56	51,40	38	118,20	44,55	0,489
P	0,012			0,004			

Bağımsız Örneklem T-Testi

Yukarıdaki tabloda HL olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı iki grup halinde değerlendirilmiştir. Her iki grupta da kollateral gelişimi iyi olan hastaların EYD hacimleri kollateral gelişimi kötü olanlara göre anlamlı düzeyde **fazla** olarak saptanmıştır. Yine HL olan ve olmayan hastaların EYD hacim farklılığı araştırılmış, yapılan t-testinde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 8.** EYD hacminin diğer sayısal verilerinin (tanımlayıcı özellikler, biyokimyasal parametreler ve eko parametreleri) değerlendirilmesi

	TORAKS_BT	
	r	p
BOY	0,065	0,423
YAS	0,148	0,069
KİLO	<b>0,340**</b>	0,000
BMI	<b>0,351**</b>	0,000
TG	-0,067	0,410
LDL	-0,114	0,163
CRP	0,164*	0,044
EF	0,109	0,181
DİASTOL SONU LV ÇAP	0,037	0,652

Pearson korelasyonu

r değeri

Korelasyon Düzeyi	Negatif	Pozitif
Düşük	-0,29 ile -0,10	0,10 ile 0,29 arasında
Orta derecede	-0,49 ile -0,30	0,30 ile 0,49 arasında
Yüksek	-0,50 ile -1,00	0,50 ile 1,00 arasında

Hastaların yukarıda sıralanan parametreler ile epikardiyal yağ dokusu hacmi arasındaki ilişkiye bakıldı.

Kilo ve BMI ile EYD hacmi arasında **pozitif** bir korelasyon saptanmış olup, **orta derecede** ilişki tespit edilmiştir.

CRP ile EYD hacmi arasında pozitif bir korelasyon saptanmış olup, düşük derecede ilişki tespit edilmiştir.

LDL ve TG değerleri ile EYD hacmi arasında negatif bir korelasyon saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

LVEF ve diastol sonu LV çap değerleri ile EYD hacmi arasında pozitif bir korelasyon saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

## **TARTIŞMA**

Günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilen metabolik sendromun tanı kriterlerinden olan, karın yağlanması pratik bir ölçümü sayılan bel çevresi değerlerinin aslında her zaman gerçeği yansıtmadığı, bize cilt altı yağ dokusu ile viseral yağlanmanın ayırımı yapmamıza yardımcı olmadığı ortaya çıkmış ve bu durum araştırmacıları bel çevresi ölçümü yerine kullanılacak ucuz, ulaşılabilir ve kantitatif bir marker bulmaya yönlendirmiştir. Bu noktada, viseral yağ dokularının içinde de EYD, kardiyovasküler risk faktörü olarak ön plana çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda da EYD hacmi ile viseral obesitenin antropometrik ve klinik parametreleri arasında yakın ilişki görülmüştür. BMI, kilo, CRP istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak LDL ve Trigliserit düzeyleri, HT ve DM varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Epikardiyal yağ dokusunun anatomik ve klinik olarak kalp morfoloji ve fonksiyonuyla bağlantılı olduğunu düşünülmektedir. Gerçekten EYD, kardiyak fonksiyonları anlamlı derecede etkileyebilecek pek çok biyoaktif molekül üreten metabolik olarak aktif bir organdır. Komşu miyokardiyum ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki yakın anatomik ilişki sistemik kontrolü göz ardı etmemizi sağlayamasa da bu küçük yağ deposunun parakrin kontrol varlığını akla getirebilir<sup>(61)</sup>. Epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal aktif bir organ olmasının kalp üzerine etkileri araştırılmış ve görülmüştür ki; koroner arter hastalığı olan bireylerin epikardiyal yağ dokusunda belirgin bir enflamatuar yanıt olduğu ve bu enflamatuar yanıtın, BMI ve DM'den bağımsız olduğu, ayrıca bu bölgesel enflamatuar yanıtın, ne plazma enflamatuar yanıtla korelasyonu izlenmiş, ne de konvansiyonel antiiskemik tedavi ile bu yanıtın bölgesel olarak azaltıldığı gösterilebilmiştir<sup>(62)</sup>. Bu bağlamda bir endokrin organ olarak tasvir edilen epikardiyal yağ dokusunun, kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde oluşturduğu enflamatuar mediatörler aracılığıyla aktif bir role sahip olduğu savunulmuştur<sup>(62)</sup>.

Epikardiyal yağ dokusu KAH olan hastalarda proaterojen, proenflamatuar ve antienflamatuar faktörler salgılamaktadır. KAH nedeniyle koroner arter baypas operasyonu uygulanan hastalarda TNF- $\alpha$ , monosit kemotaktik protein1(MKP-1), IL-1 $\beta$  ve IL-6 mRNA ekspresyonu ve sekresyonu; makrofaj, lenfosit ve bazofilden oluşan kronik enflamatuar hücre infiltrasyonu EYD'de bacak cilt altı yağ dokusuna göre artmış olarak saptanmıştır. KAH olan ve obez olmayan hastalarda, KAH olmayanlara göre EYD'de adiponektin ve adiponektin

mRNA düzeyleri daha düşük bulunmuştur<sup>(63,64)</sup>. KAH'da tutulan koroner arter sayısı artıka EYD'de adiponektin mRNA düzeyleri daha da azalmakta ve IL-6 mRNA düzeyleri daha da artmaktadır<sup>(65)</sup>. Aterosklerotik arterlerin periadventisyal yağ dokusunda fibrokalsifik ve aterosklerotik olmayan arterlere göre daha fazla sayıda makrofaj olduğu gösterilmiştir<sup>(65,66)</sup>. Aterosklerotik intimal lezyonlar koroner arterlerin EYD ile örtülü olduğu kısımlarda miyokardiyumun çevrelediği kısımlara göre daha fazla gözlenmiştir<sup>(67)</sup>. EYD koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre ve stabil olmayan angina pektorisli hastalarda da atipik göğüs ağrısı ve stabil angina pektoris tarifleyen hastalara göre daha kalın olarak ölçülmüştür<sup>(68)</sup>. KAH'da tutulan koroner arter sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>(65)</sup>. EYD, KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve KAH riskinin, yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebileceği öne sürülmüştür<sup>(68)</sup>.

Bu veriler sonucunda EYD'nin masum bir seyirciden ziyade KAH sürecine önemli derecede katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Fakat KAH sonrası süreçte, kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla oluşan koroner kollateral dolaşım (KKD) üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

Bizim çalışma popülasyonumuzda, koroner kollateral gelişimi iyi olan grubun epikardiyal yağ dokusu hacimleri kollateral gelişimi kötü olan gruba göre anlamlı düzeyde (p:0.001) yüksek olarak saptanmıştır. Her iki grupta da yaş, kilo ve BMI değişkenlerinin değerleri birbirine yakındır. Diğer değişkenlerimizin koroner kollateral gelişimi ve EYD hacmi üzerine katkıları gözönünde bulundurularak yapılan analizimizde cinsiyet, HT varlığı, DM varlığı, HL varlığından bağımsız olarak koroner kollateral gelişimi iyi olan grubun epikardiyal yağ dokusu hacimlerinin koroner kollateral gelişimi kötü olan gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür. Epikardiyal yağ dokusu hacim artışının gelişmiş koroner kollateral dolaşımı öngördürmedeki bu güçlü konumu, iki önemli hipotezi akla getirebilir. Birincisi;

İskemi önlemenin yanında enfarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, enfarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağkalımın uzaması gibi pek çok yararlı etkileri bulunan KKD'nin iyi gelişmiş kollateral ağının bulunması aynı zamanda genellikle ciddi koroner arter hastalığının da işareti sayılmaktadır. EYD hacmi artışı ile koroner arter hastalığı yaygınlığı<sup>(34,69,70)</sup> paralellik göstermektedir. Bu nedenle, koroner arter hastalığı yaygınlığı ile beraber artan KKD gelişimine EYD hacim artışının etkisi indirekt olarak düşünülebilir.

İkinci olarak; KKD gelişimi ile ilgili tartışmalar hala devam etmesine rağmen, hem koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez, hem de mevcut kan damarlarından kılcal damarların tomurcuklanması sonucu yeni damarların oluşmasıyla anjiyogenez, şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel geliştiğine inanılmaktadır. Bu mekanizmalardan anjiyogenezin çok basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreç olduğunu, pek çok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolü altında olduğunu bilinmektedir. Bu karmaşık süreçte, anjiyogenik uyarı sonrası bölgesel olarak salınan diğer büyüme faktörleri gibi VEBF, enflamatuvar mediatörler ile birlikte vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monosit-makrofaj birikimine neden olmaktadır<sup>(79,80)</sup>. Bunların sonucunda anjiyogenez devam etmekte özelleşme ve tomurcuklanmayla genişleyen kılcal damarlar meydana gelmektedir. Anjiyogenezin en önemli aşamalarında kilit bir rolde olduğunu gördüğümüz VEBF, hipertrofiye uğrayan Epikardiyal yağ dokusunda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, MKP-1, PAI-1, TGF  $\beta$ 1 gibi inflamatuvar sitokinlerle birlikte artmaktadır<sup>(38,41,56,71-74)</sup>. EYD'de artış gösteren bu sitokinlerin sekresyonu ve kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu proaterojen, proenflamatuvar etkileriyle KAH oluşması<sup>(63,64)</sup> ve yaygınlığı ile doğrudan etkilidirler.

Buradan yola çıkarak bizim çalışmamızda EYD hacmi artışının daha iyi kollateral gelişimine neden olmasının paralel artış gösteren EYD'deki VEBF'nin bölgesel (parakrin) etkisi olduğu düşünülebilir. Tabii ki bunu kesin olarak söyleyebilmek için daha rasyonel bir çalışma gerekmektedir. Örneğin, koroner kollateral gelişimi iyi ve kötü olan baypas cerrahisi olacak hastalardan baypas sırasında alınacak EYD biyopsi materyalinden VEBF düzeyi bakılması, her iki grupta buradan çıkan sonuçların karşılaştırılması ile yapılacak bir çalışma olabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Yapılan çalışmalarda EYD hacim ölçümü için, EKG birlikteliği olan kardiyak BT (ECG gated karşılığı olan bu kelime için daha başka bir çeviri olmaz mı? Ör: EKG tetikleme) ile EKG birlikteliği olmayan düşük dozlarla çekilen toraks BT'nin karşılıklı değerlendirilmesinde hemen hemen aynı uygunluk ve güvenilirlikte oldukları görülmüş ve ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>(35)</sup>.

Buna istinaden, biz de çalışmamızda, EYD hacmi değerlendirilmesini karışık olarak 3 veya 5 mm'lik kesitlerle çekilen EKG birlikteliği olan kardiyak BT ile EKG birlikteliği olmayan düşük dozlarla çekilen toraks BT'ler üzerinden yaptık.

Fakat ileriye dönük olarak dizayn edilecek bir çalışmada eşit standartlarda çekilecek BT'lerin EYD hacimlerinin karşılıklı değerlendirilmesinde daha sağlıklı sonuçlar verebileceğini tahmin ediyoruz.

## **SONUÇ**

Çalışma verilerimize göre; epikardiyal yağ dokusu hacmindeki artışla yaş, cinsiyet, kilo, BMI, HT, DM ve HL varlığından bağımsız olarak koroner kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmektedir. Epikardiyal yağ dokusu hacim artışının gelişmiş koroner kollateral dolaşımı öngördürmedeki bu güçlü konumu, KKD gelişimine epikardiyal yağ dokusunun direkt etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner arter hastalığı sürecine katkısından dolayı masum bir seyirciden fazlası olarak varsayılan EYD'nin KKD gelişimine etkisi göz önünde bulundurularak, zannedildiği kadar kötü sonuçlar doğurmayabileceğini ve bizi bu süreçte açıklığa kavuşması gereken birçok mekanizmanın beklediği düşünülmektedir.

## **ÖZET**

**Amaç:** Çalışmamız epikardiyal yağ dokusu hacmi ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak üzerine planlandı.

**Yöntemler:** Koroner anjiyografi yapılan ve herhangi bir koroner arterin proksimal segmentinde (sol ön inen arter, sağ koroner arter ve sirkumfleks arter) % 95 ve üzerinde lümen darlığı olan hastalar arasında toraksa yönelik veya kardiyak bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılanlar geriye dönük olarak tarandı. Rentrop kollateral sınıflamasına göre çalışma popülasyonundaki 152 kişi; 75'i kollateral gelişimi kötü (Rentrop 0-1), 77'si kollateral gelişimi iyi (Rentrop 2-3) olarak, 2 gruba ayrıldı. EYD hacmi değerleri toraksa yönelik veya kardiyak bilgisayarlı tomografi incelenip, mediasten penceresinde -180 ile -30HU arası yağ dokusu olarak kabul edilerek aksiyel kesitler üzerinde manuel olarak elde edilen değerlerin toplanması ve kesit kalınlığıyla çarpılması ile elde edildi.

**Bulgular:** Kollateral gelişimi iyi olan hastaların EYD hacimleri (114,33±47,98ml) kollateral gelişimi kötü olan hasta grubunun EYD hacimlerine (88,11±33,2ml) göre anlamlı düzeyde fazla olarak saptanmıştır **P<0,001**).

**Sonuç:** Çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu hacmindeki artışla koroner kollateral gelişimi arasında kuvvetli bir korelasyon saptandı. Bu bulgu; EYD'yi KAH için morbidite ve mortalite öngördürücü parametre olarak kullanılmasını engelleyebilir.???Beni önerim: (Bu

bulgu; EYD'nun KAH'nın şiddetiyle ilişkili olmasının yanında kollateral gelişimine katkıda bulunmasıyla faydalı bir parametre de olabileceğini düşündürmektedir)

**Anahtar Kelimeler:** Epikardiyal yağ dokusu, koroner kollateral dolaşım ve gelişimi



## **KAYNAKLAR**

1-Carr DB et al. (2004) Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 53:2087–2094

2-Kershaw EE et al. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548–2556

3-Dusserre E et al. (2000). Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 1500: 88–96

4-Wajchenberg BL (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2: 697–738

5-Sharma AM (2004) Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension* 44: 117–11849.

6-Popma JJ, Bittl J. Coronary angiography and intravascular ultrasonography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 387-418.

7-Fukai M, Ii M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, et al. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol* 2000;35:103-11.

8-Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327: 1825-31.

9-Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta analysis. *Coron Artery Dis*. 2012 Jun;23(4):227-33.

10-Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Dec;38(12):879-87.

11-Harada K, Amano T, Uetani T, İlekuda Y, Kitagawa K, Shimbo Y, Kunimura A, Kumagai S, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Cardiac 64-

multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 15;108(8):1119-23.

12-Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2011 Mar;34(3):166-71.

13-Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85.

14-Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice. CardiovasMed* 2005;2:536-43.

15- Silver M and Silver M (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone

16- Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94: 225–232

17-Corradi D et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13:313–316 37

18.Olivetti G et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1068–1079

19-Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 2003; 11: 304–310

20-Iacobellis G et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163–5168

21-Iacobellis G et al. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 2003 26: 237

22-Sironi AM et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and  $\beta$ -cell function. *Hypertension* 2004;44: 127–133

23-Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989; 43: 490–499

- 24-Reiner L et al. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol* 1955;60:369–373
- 25-Reiner LMA et al. The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 1964;77:205–217
- 26-Shirani J et al. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 1995;76: 414–418
- 27-Tansey DK et al. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005; 46:98–104
- 28-Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effect of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids *in vitro*. *Int J Obes* 1990;14. 1013-1022.
- 29-Gollasch M., Dubrovskaja G.: Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004 25. 647-653.
- 30-Malavazos A.E., Ermetici F., Coman C., et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol*. 2006
- 31-Saura D, Oliva MJ, Rodríguez D, Pascual-Figal DA, Hurtado JA, Pinar E, de la Morena G, Valdés M. Reproducibility of echocardiographic measurements of epicardial fat thickness. *Int J Cardiol* 2010;141:311–313.
- 32-Oyama N, Goto D, Ito YM, Ishimori N, Mimura R, Furumoto T, Kato F, Tsutsui H, Tamaki N, Terae S, Shirato H. Single-slice epicardial fat area measurement: do we need to measure the total epicardial fat volume? *Jpn J Radiol*. 2011 Feb;29(2):104-9.
- 33-Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chen WJ, Lee YT, Shih TT, Chen MF.. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis* 2010 Nov;213(1):279-87.
- 34-Bastarrica G, Broncano J, Schoepf UJ, Schwarz F, Lee YS, Abro JA, Costello P, Zwerner PL. Relationship between coronary artery disease and epicardial adipose tissue quantification at cardiac CT: comparison between automatic volumetric measurement and manual bidimensional estimation. *Acad Radiol*. 2010 Jun;17(6):727-34.

- 35-Simon-Yarza I, Viteri-Ramírez G, Saiz-Mendiguren R, Slon-Roblero PJ, Paramo M, Bastarrika G. Feasibility of epicardial adipose tissue quantification in non-ECG-gated low-radiation-dose CT: comparison with prospectively ECG-gated cardiac CT. *Acta Radiol.* 2012 Jun 1;53(5):536-40.
- 36-Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 15;102(12):1602-7.
- 37-Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, Kawamura A, Yoshikawa T, Tanami Y, Sato K, Kuribayashi S, Ogawa S. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J.* 2009 Oct;73(10):1927-33.
- 38-Fain J.N.: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the non-fat cells. In: Litwack G., ed. *Interleukins: In Vitamins and Hormones*, Vitam Horm 2006 74: 443-477.
- 39-Skuple P.T., Harder C., Kraft I., et al: Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005 146. 1006-1011.
- 40-Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., et al: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004 145. 2273-2282.
- 41-Weisberg P.S., McCann D., Desai M., et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 112. 1796-1808.
- 42-Kessels K., Cramer M.J., Veldhuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart* 2006;92. 262.
- 43-Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Hematol Dis* 2005;5. 345-353.
- 44-Shimokawa H., Ito A., Fukumoto Y., et al: Chronic treatment with IL-1beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. *J Clin Invest* 1996 97. 769-776.
- 45-Fayad Z.A., Fuster V., Fallon J.T., et al: Non-invasive in vivo human coronary lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000 102. 506-510.

- 46-Judkin J.S., Eringa E., Stehouwer C.D.A.: "Vasocrine signalling" from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005 365. 1817-1820.
- 47-Virman R., Kolodgie F.D., Burke A.P., et al: Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 25. 2054-2061.
- 48-Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 112. 1785-1788.
- 49-Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K., et al: Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 286. E8-E13.
- 50-Suganami T., Nishida I., Ogawa Y.: A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor-necrosis factor- $\alpha$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 25. 2062-2068.
- 51-Bruun J.M., Verdich C., I leubro S., et al: Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003 148. 535-542.
- 52-Bruun J.M., Lih A.S., Verdich C., et al: Regulation of adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 285. E527-E533.
- 53-Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., et al: Adiponectin and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 24. 29-33.
- 54-Goldstein B.J., Scalia R.: Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 89. 2004 2563-2568.
- 55-Piscon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., et al: Plasma adiponectin levels and risk of acute myocardial infarction in men. *JAMA* 2004 291. 1730-1737.
- 56-Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., et al: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995 95. 2409-2415.
- 57-Moreno P.R., Fuster V.: New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *JAM Coll Cardiol* 2004 44. 2293-2399.

- 58-Hayden M.R., Tyagi S.C.: Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atheroscleropathy: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol* 2004 3. 1-16.
- 59-Stoll L.L., Romig-Martin S.A., Harrelson A.L., et al: Isolation and characterization of human epicardial adipocytes: potential role in vascular inflammation. *Exp Biol* 2006 20.1074.
- 60-Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and antiinflammatory organ.. *Horm Metab Res.* 2008 40(7):442-5.
- 61-Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 Oct;2(10):536-43.
- 62-Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2460-6.
- 63-Iacobellis G., Pistilli D., Gucciardo M., et al: Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005 29. 251-255.
- 64-Baker A.R., da Silva N.F., Quinn A.L., et al: Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006 5. 1-7.
- 65-Eiras S, Teijeira-Fernández E, et al: Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 2008 43(2):174-80.
- 66-Vela D., Buja M., Madjid M., et al: The role of periadventitial fat in atherosclerosis. An adipose subset with potential diagnostic and therapeutic implications. *Arch Pathol Lab Med* 2006 130. 108-115.
- 67-Ishii T., Asuwa N., Masuda S., et al: The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998 185. 4-9.
- 68-Ahn SG, Lim HS, Joe DY et al: Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): e7
- 69- Doesch C, Süselbeck T, Haghgi D, Streitner F, Schoenberg SO, Borggrefe M, Papavassiliu T. The Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Epicardial Adipose Tissue Depends on The Left Ventricular Function. *PLoS One.* 2012;7(11):e48330.

- 70- Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, Lu LF, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):876-82.
- 71- D'adamo M., Consoli C., Guglielmi V., et al: Role of macrophage infiltration in inflammatory changes of obese subjects' adipose tissue. *Diabetes* 2006 55. (Supplement 1): 371-OR.
- 72- Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S.: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83. 847-850.
- 73- Canello R., Ilterdjman J., Poitou C., et al: Adipose tissue macrophages(ATM): omental white adipose tissue(WAT) is more infiltrated than subcutaneous WAT in human obesity. *Diabetes* 2006 55. (Supplement 1): 369-OR.
- 74- Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M., et al: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995 95. 2111-2119.
- 75- Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
- 76- Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
- 77- Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res* 1956;4:223-9.
- 78- Takeshita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ilerii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 1982;82:319-22.
- 79- Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.
- 80- Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart* 2003;89:1352-7.
- 81- Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967;23:595-6.

- 82-Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49:507-21.
- 83-Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
- 84-Schaper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res* 1971;28:671-9.
- 85-Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994;58:151-65.
- 86-Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999;43:835-7.
- 87-Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-3.
- 88-Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
- 89-Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964;9:18-23.
- 90-Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139-43.
- 91-Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, Hjalmarson A. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14:484-91.
- 92-Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
- 93-Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
- 94-Çelik T, Çelik M, İyisoy A, Işık E. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish-Letter] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:429-30.

- 95-Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:281-5.
- 96-Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
- 97-Yılmaz MB, Bıyıkoğlu SF, Akın Y, Güray U, Kısacık HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1541-5.
- 98-Ganz P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. W. B. Saunders; 1997. p. 1087-108.
- 99-Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971;284:1277-81.
- 100-Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1976;36:136-40.
- 101-Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA. Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979; 60:114-21.
- 102-Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res* 1993;27:249-54.
- 103-Pupita G, Mazzara D, Centanni M, Rimatori C, Ferretti GF, Dessì-Fulgheri P, et al. Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J* 1993;126:86-94.
- 104-Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
- 105-Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003;67:535-8.
- 106-Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006;29:135-41.

- 107-Dinçer İ, Ongun A, Turhan S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17:561-5.
- 108-Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87:583-9.
- 109-Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, Rajaratnam JB. Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol* 1988;48:244-51.
- 110-Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:248-53.
- 111-Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
- 112-Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145-53.
- 113-Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 2):H752-60.
- 114-Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
- 115-Demirbağ R, Gür M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel O, Andaç MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol* 2007;116:14-9.
- 116-Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.
- 117-Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98: 1842-7. 4

- 118-Smith SC Jr, Gorlin R, Herman MV, Taylor WJ, Collins JJ Jr. Myocardial blood flow in man: effects of coronary collateral circulation and coronary artery bypass surgery. *J Clin Invest* 1972;51:2556-65.
- 119-Dağdelen S. Editöryel yorum: Koroner arter hastalığında kollateral dolaşım ve sol ventrikül fonksiyonları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:96-7.
- 120-Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1088-93.
- 121-Spain DM, Bradess VA, Iral P, Cruz A. Intercoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation* 1963; 27:12-7.
- 122-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;37:345-51.
- 123-Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1256-62.
- 124-Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38:263-71.
- 125-Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:827-31.
- 126-Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974;69:371-8.
- 127-Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol* 1974;33: 195-200.
- 128-Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:121-5.

- 129-de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:197-202.
- 130-Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84.
- 131-Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002;105:168-73.
- 132-Seiler C, Billinger M, Fleisch M, Meier B. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart* 2001;86:540-6.
- 133-Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-9.
- 134-Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:949-55.
- 135-McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J* 1993;14:336-43.
- 136-Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:742-6.