

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

157396

**KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNİN KARDİYOVASKÜLER
HASTALIĞIN RISK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. YALIN TOLGA YAYLALI**

DENİZLİ, 2004

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNİN KARDİOVASKÜLER
HASTALIĞIN RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. YALIN TOLGA YAYLALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ASUMAN KAFTAN

DENİZLİ, 2004

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr. Mustafa Kılıç



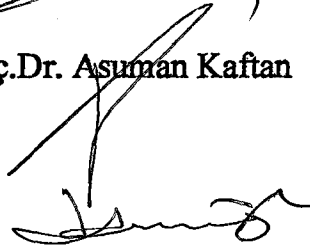
Üye

Prof.Dr. Ender Semiz



Üye

Doç.Dr. Asuman Kaftan



Üye

Yrd.Doç.Dr. Dursun Dursunoğlu

Üye

Yrd.Doç.Dr. Mustafa Yılmaz



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

28.15.12004

DEKAN

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Dekan

TEŐEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürmekte olduğum görevimi tamamlamak üzereyim. Bizlere bu uzmanlık eğitimi imkanını sağlayan Pamukkale Üniversitesi Rektörü Sayın Hasan Kazdağlı'ya ve Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Hüseyin Bağcı'ya saygılarımı arz ederim.

Bu araştırmanın hazırlanması sırasında ve ihtisasım boyunca her aşamada desteklerini grdğum hocalarım Sayın Prof.Dr.Mustafa Kılıç'a, Sayın Prof.Dr.Ender Semiz'e, tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Asuman Kaftan'a, Sayın Yrd.Doç.Dr.Dursun Dursunoğlu'na, Sayın Yrd.Doç.Dr.Harun Evrengül'e teŐekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında desteklerini grdğum Sayın Yrd.Doç.Dr.Koray Tekin'e ve sevgili eşim Uzm.Dr.Güzin Fidan Yaylalı'ya ve ihtisasım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Tezimin değerlendirmesinde emeği geçecek jüri yesi hocalarıma saygılar sunarım.

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2	GENEL BİLGİLER	4
2.1	KORONER ARTER ANATOMİSİ	8
2.2	KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM	10
2.3	KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMIN BELİRLETİCİLERİ	12
2.4	KOLLATERAL BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	15
2.5	KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMININ FONKSİYONEL ÖNEMİ	20
2.6	KORONER KOLLATERAL YOLLAR	23
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.	BULGULAR	28
5.	TARTIŞMA	36
6.	SONUÇLAR	43
7.	ÖZET	45
8.	YABANCI DİL ÖZETİ	47
9.	KAYNAKLAR	49



TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I:	Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri	28
Tablo II:	Kollateral gelişimini etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi	30
Tablo III:	Lojistik regresyon analizi sonucu, bağımsız olarak kollateral gelişimini etkileyen faktörler	35



1. GİRİŞ :

Aterosklerotik damar hastalığı dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH) sıklıkla koroner arterlerdeki ateromatöz plakların neden olduğu hastalıktır. Ülkemizde 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin vatandaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir (1). Tanı ve tedavideki büyük ilerlemelere rağmen kardiyovasküler hastalıkların ilk prezentasyonu halen yüksek mortalite, sakatlık ve pahalı yoğun bakım ile birlikte. Bu yüzden ilk prezentasyonun önlenmesi daha da zorunluluk halini almıştır. İskemik kalp hastalığının başlıca majör risk faktörleri yüksek tansiyon, hiperlipidemi, sigara, obezite, sedanter hayat tarzı, dislipidemi, diabet, mikroalbuminemi, tahmini glomerüler filtrasyon hızının 60'm altında olması, ileri yaş ve aile öyküsüdür. Bu risk faktörlerinin büyük bir çoğunluğu hayat tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde ilaç tedavisi ile önlenebilmektedir.

KAH'nın diğer bir deyişle iskemik kalp hastalığının klinik prezentasyonları koroner kan akımı ile miyokard arasındaki kompleks ilişkiler sonucunda ortaya çıkar. Anjina pectoris daha çok miyokardın oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizliğe bağlı iken, akut koroner sendromlar duyarlı plakların erozyonları, yarılmaları veya yırtılmaları sonucunda izlenen trombosit aktivasyonu ve izleyecek trombüs oluşumu ile karakterizedirler. Miyokard infarktüsünün tamamlanması için geçen süre iskemik alana kollateral varlığı, miyokardın iskemik önkoşullanması ve kısa spontan reperfüzyon periyodlarının oluşması gibi faktörlerden etkilenir. İskemik önkoşullanma iskemiye karşı miyokardiyal toleransı artırır (2). Eğer bir organ iyi gelişmiş kollateraller ile besleniyorsa iskemiye daha az duyarlı olabilir. Yeterli kollateral gelişiminin bireyler arasındaki farklılığının sebebi bilinmemektedir (3). Bireylerin koroner kollateral geliştirebilme potansiyeli miyokardın iskemiye duyarlılığının saptanmasında önemli bir rol oynayabilir.

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Obesitenin her iki ölçümü de, total obesite ve abdominal obesite kalp hastalığı ve diabetes mellitus riskini artırır (4,5,6). Metabolik sendromun başlıca majör kötü sonucu kardiyovasküler hastalığın gelişmesidir. Aslında bu sendromda görülen bir kaç metabolik bozukluk kardiyovasküler hastalığın risk faktörüdür. İnsülin rezistansı tip 2 diabetes mellitus gelişimine eğilimi artırır. Metabolik sendromun komplikasyonları 15 yıldan daha az sürede gelişebilir (7,8,9).

Diabetes mellitusün koroner kollateral gelişimini bozduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (10). Bir çok diabetli hastanın aynı zamanda metabolik sendroma sahip olduğu da düşünülürse kollateral gelişiminin daha diabet gelişmeden bozulduğu hipotezi ortaya atılabilir. Ayrıca obesitenin insülin rezistansı ve metabolik sendromla olan bu yakın ilişkisi düşünüldüğünde kollateral damar gelişimi obesitesi olan bireylerde daha zayıf olabilir.

Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır (11,12). Kronik böbrek hastalığı progresyonunda rol oynayan hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve diabetik hastalarda kontrolsüz kan şekeri düzeyleri aynı zamanda birer kardiyovasküler risk faktörüdür. Bu risk faktörlerinin yanısıra kronik böbrek hastalığı oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de kardiyovasküler hastalık sıklığının daha belirgin artmasına neden olur. Bu risk faktörleri : sıvı fazlalığı, anemi, inflamasyon, oksidatif stress, dislipidemi, vb şeklinde sayılabilir (13,14,15). Koroner arter hastalığında giderek düşen glomerüler filtrasyon hızı ile birlikte mevcut olan kardiyovasküler risk faktörlerine yenileri eklenebilir. Kollateral gelişimi ek risk faktörleri varlığında daha da bozulabilir.

Biz bu çalışmamızda koroner kollateral gelişiminin kardiyovasküler hastalığın risk faktörleriyle ilişkisini araştırdık. Özellikle obesitenin, metabolik sendromun,

dislipideminin, ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

KAH bütün dünyada en sık görülen, ciddi, kronik, hayatı tehdit edici ve önemli ölçüde önlenabilir bir hastalıktır. Erkekler için 40 yaşından sonra hayat boyu KAH 'lığına yakalanma riski %49 iken , kadınlarda bu oran %32`dir. (kadınlarda bu oran yaş arttıkça erkeklere yaklaşmaktadır)

Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen ve yansıtan TEKHARF(1) çalışmasının sonuçlarına göre , ülkemizde 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin vatandaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Halkımızda koroner mortalite, 45-74 yaş kesimi karşılaştırılınca, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek düzeydedir. Türkiye 'de yıllık toplam total mortalite erkeklerde binde 10.2, kadınlarda binde 7.1 genelde binde 8.65 olduğu ortaya çıkmıştır. Koroner morbidite ve mortalitenin her yıl %5 oranında yükseldiği tahmin edilmektedir.

Aterosklerozun patogenezi ve başlangıcını ve ilerlemesini etkileyen faktörler hakkında bir çok bilgiye sahibiz (16,17). Ancak bu bilgi kardiyovasküler hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini ve yeni iskemik semptomların ortaya çıkışını öngörmeye yeterli değildir. Sekonder korunma aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmak ve morbidite ve mortaliteyi önlemek amacıyla bu risk faktörlerinin tanınmasını ve tedavi edilmesini amaçlar (18). Yine de bir çok semptomatik hasta aynı seviyede geleneksel risk faktörlerini taşıırken fazla veya az seviyede ateroskleroza sahiptir (19). Kardiyovasküler hastalıkla kuvvetle ilişkili faktörler: yaş, erkek cinsiyet, sigara içimi, artmış serum kolesterolü, bozulmuş karbonhidrat metabolizması, ve artmış kan basıncıdır (20). Bir çok insan birden fazla risk faktörünün, hayat tarzının ve yeni ortaya çıkan risk faktörlerinin birlikteliğiyle karakterize metabolik sendroma sahiptir. Bu faktörler abdominal obesite, aterojenik dislipidemi, artmış kan basıncı, insülin rezistansı ve protrombotik ve proinflamatuvar durumlardır (21). Obezite kardiyovasküler hastalıklar için ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Obesitenin

her iki ölçümü de, total obezite ve abdominal obezite kalp hastalığı ve diabetes mellitus riskini artırır (4,5,6). Artmış bel çevresinin tek başına artmış kardiyovasküler olaylar, artmış açlık insülin düzeyleri, artmış insülin rezistansı ve artmış abdominal yağ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4). Santral adiposite bozulmuş glukoz toleransının önemli belirleyicisidir. Obez hastalarda artmış bel çevresi, dislipidemi ve yüksek tansiyonla ilişkilidir. Metabolik sendromun başlıca majör kötü sonucu kardiyovasküler hastalığın gelişmesidir. Ashında sendromda görülen bir kaç metabolik bozukluk kardiyovasküler hastalığın risk faktörüdür. İnsülin rezistansı tip 2 diabetes mellitus gelişimine eğilimi artırır. Fazla kilolu olmak veya obez olmak kalp hastalığı ve inme ile ilişkilidir. Metabolik sendromun komplikasyonları 15 yıldan daha az sürede gelişebilir (7,8). Sendrom tip 2 diabetes mellitus ve prematür koroner arter hastalığı için büyük bir risk taşımaktadır. Sağlıklı yeme alışkanlığı edinmek ve fiziksel aktiviteyi arttırmak aterosklerozun ve kardiyovasküler hastalığın gelişimini geciktirebilir veya engelleyebilir. Metabolik sendromda görülen lipid metabolizma bozukluğu insülin rezistansına ve hiperinsulinemiye yol açar. Santral adiposite bozulmuş glukoz toleransının önemli belirleyicisidir. Obez hastalarda artmış bel çevresi dislipidemi ve yüksek tansiyonla ilişkilidir. Hiperinsülinemi arteriyel düz kas proliferasyonunu stimüle ederek aterosklerotik plak gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Köpeklerde insülin infüzyonunun arter duvarında intima ve medya katmanlarını artırdığı gösterilmiştir. İnsülin rezistansının derecesi koroner arter hastalığıyla anlamlı olarak ilişkilidir. İnsülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalığın birlikteliği hiperkoagulabiliteye sekonder olabilir. Obez bireylerde santral yağ birikimi ile pozitif ilişkisi olan protrombotik faktörlerin (fibrinojen, vonWillebrand faktörü, ve faktör VII) plazma konsantrasyonları artmıştır. Benzer olarak PAI-1 plazma konsantrasyonları obez bireylerde yüksektir (9).

Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır (11,12). Kronik böbrek hastalığının henüz erken dönemlerinden itibaren

miyokard infarktüsü sıklığı normal populusyona göre artmakta ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile giderek artan bir şekilde sol ventrikül hipertrofisi sıklığı %30'lara kadar çıkmaktadır. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri açısından bakıldığında genel populusyonda risk faktörü olarak bilinen hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet bu hasta grubunda sık karşılaşılan sorunlardandır. Diabetik nefropati ve hipertansif nefropati kronik böbrek hastalığı nedenleri içinde ilk sıralarda yer alırlar. Öte yandan kronik böbrek hastalığı progresyonunda rol oynayan hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve diabetik hastalarda kontrolsüz kan şekeri düzeyleri aynı zamanda birer kardiyovasküler risk faktörüdür. Ancak kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında önemli rol oynayan bu risk faktörlerinin yanısıra kronik böbrek hastalığı oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de kardiyovasküler hastalık sıklığının daha belirgin artmasma neden olur. Bu risk faktörleri : sıvı fazlalığı, anemi, inflamasyon, oksidatif stress, dislipidemi, vb şeklinde sayılabilir (13,14,15).

Kardiyovasküler hastalığın bir çok risk faktörü tanımlanmıştır.Ancak bunlar aterosklerozu olan bazı hastaların neden semptomatik ve rekürren hastalığa sahip olurken diğerlerinin hiç semptomsuz seyre sahip olduğunu açıklayamamıştır.Koroner aterosklerozun yaygınlığının yanısıra organların iskemiye duyarlılığı da muhtemelen önemlidir. Eğer bir organ iyi gelişmiş kollateraller ile besleniyorsa iskemiye daha az duyarlı olabilir. Ne yazık ki bazı organlar veya bazı bireyler iyi gelişmiş kollaterallere sahip değillerdir.Yeterli kollateral gelişiminin bireyler arasındaki farklılığının sebebi bilinmemektedir. Bireylerin koroner kollateral geliştirebilme potansiyeli şimdiye kadar ihmal edilmiştir.Ancak bu potansiyel myokardın iskemiye duyarlılığının saptanmasında önemli bir rol oynayabilir (22).

1986'lı yıllarda Oliver (23) aterosklerozun varlığında kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasını sağlayan en önemli belirleyicileri ileri sürdü: koroner ateroskleroz, başlatıcı faktörler, ve miyokard duyarlılığı. Aterosklerozun veya

duyarlı miyokardın varlığı kendiliğinden semptomatik olayların ortaya çıkmasına neden olmak zorunda değildir. Bu noktada başlatıcı faktörler önemli rol oynayabilir. Başlatıcı faktörler ateroskleroz tarafından zaten etkilenmiş damarlarda hızlı oklüzyona sebep olarak koroner akımda ani düşme sonucunda iskemiye başlatırlar (23). Aterosklerotik kalp damar hastalığının son devrelerinde görülen asemptomatik fazdan semptomatik faza geçişte tromboz önemlidir ve bu son devrenin anlaşılmasında başlatıcı faktörler kavramı çok öneme sahiptir (17). Plak rüptürü ve arkasından trombozun binmesi akut koroner sendromların (unstable angina, MI, ve ani ölüm) başlıca nedenidir (24). Plak stabilitesinin belirlenmesinde ve rüptüründe bir çok mekanik ve biyolojik faktörler rol oynar: plak yapısı(fibröz kapsülün kalınlığı, lipid korun yerleşimi), mekanik güçler (shear stress, tekrarlayan deformasyon), ekstrasellüler matriks biyolojisi (sentezi ve yıkımı), ve inflamasyon (25). Moons ve ark. (24) koagülasyon kaskadının güçlü başlatıcısı olan doku faktörünün plak trombojenitesinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterdi.

Trombojenik faktörlere ek olarak başka faktörler de sonuç olarak trombogenezi etkileşeler bile başlatıcı faktör olarak rol alabilirler: sempatik sinir sistemi aktivitesi, vazoaktif hormonlar, sigara, ve psikososyal stres (17,26). Eşit derecede önemli olan da azalmış koroner akım sonucunda iskemik epizodlara olan miyokard duyarlılığı kavramıdır. İskemik episod ani MI veya ani kardiyak ölüme sebep olması için belli bir eşik değerini sürece veya şiddetçe aşması gerekmektedir. Bu eşik değeri miyokardın iskemiye duyarlılığına bağlıdır ve korunma seviyesi kollateral dolaşımın varlığına göre belirlenmiştir. Günümüzde kısmi veya tam olarak kan akımının azalması sonucunda ortaya çıkan iskemiye miyokardın duyarlılığını ölçmeye yarayan bir kaç metod mevcuttur (19,23). Miyokard duyarlılığını negatif etkilediği gösterilmiş önemli faktörler şunlardır: sol ventrikül hipertrofisi, diastolik kalp yetmezliği, ve geçirilmiş MI. Bu durumlar sıklıkla yaşlı bireylerde bulunmaktadır (17,27). Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı iskemiye bir kaç mekanizma yoluyla neden olur (28). Kas kitlesine göre yetersiz koroner gelişim

mevcuttur ve bu da azalmış kapiller yoğunluğuna sebep olur. Artmış duvar kalınlığı epikardiyal – endokardiyal uzaklığı attırır bu da daha fazla transmural perfüzyon basıncında azalmaya ve düşük subendokardiyal perfüzyon basıncına neden olur. Artmış media kalınlığı ve perivasküler fibrosis ile birlikte koroner remodelling görülür. Bu da koroner vasküler tonun istirahatte değişmesine ve miyokard perfüzyonunu ve koroner akımı artırma kapasitesinin sınırlanmasına ve strese cevap olarak oksijen ihtiyacında artmaya neden olur. Bir kısır döngü oluşur, sol ventrikül hipertrofisi iskemiye yatkınlığı artırır, iskemi kalpte gevşemenin abartılı bir şekilde bozulmasına neden olur ve bu da subendokardiyal iskeminin şiddetini artırır (28). Miyokard duyarlılığını etkileyen diğer faktörler şunlardır: sigara, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati (sıklıkla amiloidoz), aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopatidir (27).

KORONER ARTER ANATOMİSİ

Sol ana koroner arter (LMCA): Sol aortik sinüsün alt kısmından çıkar. Sağ ventriküler out-flow traktın arkasından geçer ve 0-10 mm kadar olabilir.

Sol anterior desendan arter (LAD): LAD anterior interventriküler oluktan aşağı kalp tepesine doğru uzanır. Septal ve diagonal dallarını verir. Septal dalların büyüklük sayısı ve dağılımı değişkendir. Vertikal olarak uzanan yalnızca büyük bir septal dal olabileceği gibi daha horizontal olarak yerleşmiş 1. septal dal olabilir. Bazen septal dallar birbirinin aynı büyüklüktedir , bu septal dallar sağ koroner arterin posterior desendan dalından yukarı doğru uzanan benzer septal dallarla ilişkidir. Potansiyel kolateral kanalların gelişimini sağlarlar. Birinci septal dal septumun en önemli potansiyel kollateral kanalını oluşturur. LAD' nin diagonal dalları kalbin anterolateral yüzüne doğru uzanır ve bunlardan biri kalbin apeksini besler. Genel olarak tüm vakalarda tek bir LAD bulunurken diagonalin sayısı ve büyüklüğü değişkendir. % 90'dan fazla 1-3 diagonal bulunur. % 1'den az vakada diagonal yoktur. %37 olguda LMCA trifuraksyona sahiptir, intermedier arter Cx ve LAD arasından çıkar. Bu damar diagonale analogdur ve sol ventrikülün lateral duvarının serbest yüzünü besler. %78 olguda LAD apeksin etrafından geçer sol ventrikülün

diyafragmatik yüzünde sonlanır. % 22 olguda diyafragmatik yüze kadar ulaşamaz ve kardiyak apeksde ya da apekse varmadan hemen önce sonlanır. Bu olgularda apeksi posterior desendan dal besler.

Sirkumfleks arter (Cx) : LMCA bifurkasyonunda başlar, atrioventriküler oluktan aşağı iner. %85 olguda nondominanttır. Cx genellikle atrioventriküler oluktan aşağı doğru inen 1-3 büyük obtuse marginal dalı verir. Bunlar sol ventrikülün lateral duvarının serbest yüzünü besler. Cx ayrıca 1-2 sol atrial dal verir ve bunlar sol atriumun lateral ve posterior yüzünü besler.

Sağ Koroner Arter (RCA) : RCA sağ aortik sinüsten çıkar. Sağ atrioventriküler oluktan aşağı doğru crux ' a uzanır. (sağ atrioventriküler oluk, sol atrioventriküler oluk ve posterior interventriküler oluğun birleşme noktası crux' ı oluşturur.) İlk dalı konus arteridir. %50 olguda bu damar sağ koroner ostiumdan veya RCA' nın ilk birkaç milimetrelik kısmından çıkar. Konus arteri LAD oklüzyonu olan hastalarda kollateral dolaşımı sağlar. İkinci dal genellikle sinoatrial nod arteridir ve sinoatrial nodu besler. Sinoatrial dal %59 RCA'dan, %38 Cx'den, ve %3 heriki arterden çıkar. RCA'nın orta segmentinden bir ya da daha fazla akut marginal (sağ ventriküler) dal verir. Bu dallar sağ ventrikül anterior yüzeyini besler ve rölatif olarak önemsizdirler. LAD oklüzyonunda kollateral gelişimi için önemlidirler. RCA 'nın önemli bir dalı posterior desendan arterdir (PDA). PDA sol ventrikülün diyafragmatik yüzünü ve septumun aşağı kısmını besler. PDA' nın çıktığı arter dominant arter olarak bilinir. RCA dominant olduğu zaman olguların %85 'inde PDA crux 'dan önce başlar ve küçük inferior septal dalları verir. RCA PDA'yı verdikten sonra bir yada birkaç posterior sol ventrikül dalı (PLV) verir. Bunlar sol ventrikülün diyafragmatik yüzünü besler. %15 olguda PDA Cx'den çıkar. Bu durumda Cx sol ventrikülün diyafragmatik yüzüne devam eder, burada PLV dallarını verir ve daha sonra cruxa ulaşır ve öne doğru PDA 'yı verir. Dominant arter cruxa yakın atrioventriküler nod arterini verir.

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Koroner kollateraller veya doğal bypasslar kapiller yatak olmaksızın aynı koroner arterin dalları veya farklı koroner arterler arasında anastomozu sağlayan bağlantılardır (29). Aterosklerotik veya diğer nedenlere bağlı olarak büyük epikardiyal koroner arterlerde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tıkanmanın gelişmesi halinde lezyonun distalinde kalan damar segmenti tarafından beslenen miyokart dokusunun perfüzyonu bozulur. Kollateraller yeterli kan akımının olmadığı yatakta önemli bir alternatif dolaşımı sağlarlar (30). Hatta zamanında genişleyen kollateraller semptomatik hastalarda transmural miyokard enfarktüsü ve ölümü önleyebilirler (31). Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan kollateral bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1869 yılında Richard Lowen tarafından ortaya atılmıştır. Bundan uzun yıllar sonra Spalteholz(1907), Gross(1921), Baroldi(1956), James (1961) ve Fulton (1965) tarafından yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de var olduğunu ortaya çıkarmıştır (3). Normal bir insan kalbi farklı koroner arterler arasında ya da aynı koroner arterin farklı kısımları arasında bağlantı sağlayan çok küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu bir dolaşım ağına sahiptir. Bunların çoğu 200 mikrondan daha küçük çaptadır ve koroner kollateral dolaşımın prekürsörleridir. Normal ya da hafif koroner arter hastalığı bulunan hastaların kollateral kanallarının çoğu küçük olduğundan ve yalnızca minimal akım taşıdıkları için koroner anjiyografide kollateral damarlar görülemez. Kollateral damarların görülebilir olması için koroner arterin %100 ya da %99 tıkalı olması gerekir (32). Baroldi ve arkadaşları (33) 1956 larda normal kalplerde lumen genişliğinin 20 ile 350 mcm, uzunluğunun da 1 ile 5 cm arasında değişen kollaterallerin bulunduğunu gösterdiler. Otopsi sonrası koroner arter hastalıklı ve özellikle koroner oklüzyonun hikayede yavaş geliştiği olgularda koroner kollaterallerin sayısı fazla idi (33). Baroldi ve ark. (33) fonksiyonel koroner kollateral dolaşımın damarların hipertrofisi sonucunda oluştuğunu öngördüler. İleride gelişmesi muhtemel kollateral dolaşımın öncüsü durumundaki bu damarlar Baroldi ve ark. tarafından sınıflandırılmış, aynı arterin farklı segmentleri arasında bağlantı görevi yapan damarlar “intrakoroner” farklı arterler arasında bağlantı görevi yapan damarlar ise “interkoroner” olarak

isimlendirilmiştir. Kollateral kanallar normalde çok küçük çaplara (< 40 µm) sahiptirler ve koroner anjiyografinin (KAG) rezolüsyon kapasitesini aştıklarından görüntülenemezler (3). Büyük epikardiyal koroner arterlerin birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bu vasküler yapılar genişler ve KAG ile görüntülenebilen büyük kollateral damarlar haline gelirler. Fulton ve ark. 1964 yılında otopsi incelemelerinde angina süresi arttıkça koroner kollaterallerin çapının arttığını gösterdiler (34). Lumen çap ölçümlerinin kan akımını sağlama kapasitelerini yansıttığı düşüldüğünde geniş çaplı az sayıdaki kanallar daha fazla sayıdaki dar çaplı kanallardan çok daha önemli fonksiyona sahiptir. Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla birlikte son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. 100 µm' den büyük olanlar hesaba katıldığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz belirlenmiştir (3). Kollateral damar gelişiminin mekanizmalarını(vaskülogenez, anjiyogenez, ve arteriyogenez) anlamaya yönelik birçok çalışma yapıldı (35-41). Vaskülogenez vasküler büyümede ilk olaylara karşılık gelir, anjiyoblastlar farklı yerlere göç ederler, in situ farklılaşırlar, endotel kord şeklini alırlar, daha sonra endotel tüplerle pleksus yaparlar (39). Anjiyogenez önceleri postkapiller venüllerden yeni kapiller damarların oluşmasını anlatmak için kullanılırdı (38). Günümüzde anjiyogenez primitif damarların gelişimi, genişlemesi, ve yeniden şekillenerek kompleks, olgun damar networkünü oluşturması anlamında kullanılmaktadır (39). Son olarak arteriyogenez kollateral arteriyollerin fonksiyonel (müsküler) kollateral arterlere dönüşümü anlamına gelir. Bu dönüşüm sırasında kalın bir müsküler tabaka eklenir, viskoelastik ve vazomotor özellikler kazanılır (39).

Aterosklerozun patogenezi ve başlamasını ve ilerlemesini sağlayan risk faktörleri hakkında bir çok bilgiye sahibiz (42,43). Ancak bu bilgi kardiyovasküler hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini, yeni semptomların ortaya çıkışını yeterince tahmin etmemize yetmemektedir. Olasılıkla koroner aterosklerozun yaygınlığının ötesinde organların iskemiye duyarlılığı önemlidir. Bu nedenle başka faktörler de rol oynayabilir: kollateral dolaşımın varlığı. Eğer bir organ iyi gelişmiş kollateral

damarlar ile yeterli kan akımına sahipse iskemiyeye daha az duyarlı olabilir. Bu yüzden koroner kollateraller kalbi koruyabilirler ve iskemik kardiyak olayları önleyebilirler.

Koroner kollateral dolaşımın belirleticileri

Miyokard iskemisi

Reküren ve şiddetli miyokard iskemisinin koroner kolateral dolaşımı stimüle ettiğine inanılır (30). Takeshita ve ark. koroner kollaterallerin intermitan miyokard iskemisi sonucunda geliştiğini öne sürdüler. Bu kanallar dinlenme anında kapanmalarına rağmen korunurlar ve akut koroner oklüzyonu olduğu zaman derhal fonksiyon görürler (44). Gerçekten de Herlitz ve ark. kronik angina pektoris olan hastaların akut miyokard enfarktüsünden sonra daha kısa süreli anginası olan hastalarla kıyaslandıklarında daha küçük enfarkt alanına sahip olduklarını gösterdiler (45). Bununla birlikte bu grubun 1 yıl içindeki mortalite ve reinfarkt oranı daha yüksekti. Bu, olasılıkla hastaların daha yaygın koroner arter hastalığına sahip olduğunun göstergesiydi ve dolayısıyla ölüm riskleri artmıştı. Ayrıca kronik anginalı hastalar daha küçük alandan enfarktüs geçirdikleri için, yeni alanlardan reinfarkt geçirme riskleri daha fazladır (45). Miyokard iskemisi kendi başına koroner kollateral gelişimini indükleyecek yeterli bir stimulus olabilir ve olasılıkla bunu biyokimyasal sinyaller yoluyla anjiyojenik büyüme faktörlerinin salınımı ile gerçekleştirir (30). İn vitro ve in vivo olarak düşük oksijen seviyelerine maruz kalmak vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) mRNA'sının birikimini indükler (39). Hipoksi sonucunda daha bir çok anjiyogenez ile ilgili genlerin direkt veya indirekt olarak sayıları artar, bunlar arasında VEGF reseptörleri ve transforming büyüme faktörü- β da yer alır. Hipoksiyle indüklenen faktörlerden oluşan transkripsiyon kompleksi anjiyogenezde ve hücre yaşamında rol oynayan genlerin ekspresyonunu artırır (39). Bununla birlikte kollateral arterlerin arteriyogenez ile gelişmesi iskemiyeye bağımlı değildir (37,40). Kollateral damarlar hipoksik olmayan dokuda gelişirler. Anjiyogenez hipoksi ile indüklenir, arteriyogenez shear stresteki artıştan indüklenir. Kemokinler ve büyüme faktörleri her iki süreçte farklıdır. Anjiyogenezi indükleyen faktörler (TGF- α , VEGF, ve bazik fibroblast büyüme

faktörü(b-FGF) gibi) endotel hücrelerinin proliferasyonunu indüklerler. Bununla birlikte arteriyogenezi stimüle eden faktörler (TGF- β , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF), ve b-FGF) ayrıca düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da indükler (34).

Basınç Gradienti ve Shear Stresi

Arteriyogenez süreci mekanik olarak shear stresteki artışla yönetilir (40). Örneğin hemodinamik olarak anlamlı bir tıkanma ana bir damarda meydana geldiğinde basınç gradienti oluşur ve kollateral arterler gözlenir. Stenozun distalindeki arterial basınçtaki azalma nedeni ile kan akımı daha önceden varolan arteriyoller aracılığı ile yüksek basınçlı alandan düşük basınçlı alana doğru yön değiştirir (30,40). Bu daha önceden varolan kollateral arterlerde artmış akım hızına ve sonucunda artmış shear strese sebep olur. Bunun sonucunda endotel aktive olur, hücre adhezyon molekülleri artar, ve monositlerin adhezyonu artar, ve makrofajlara dönüşürler. Sonuçta birkaç morfolojik değişiklik ve vasküler remodeling meydana gelir (39,40).

Büyüme Faktörleri

Anjiyogenez ve arteriyogenez süreçlerinde farklı büyüme faktörleri ve kemokinler rol oynarlar (39,40). Anjiyogenezde VEGF, TGF- α , ve asidik fibroblast büyüme faktörü(a-FGF) rol oynarken, arteriyogenezde GM-CSF, monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), ve TGF- β rol oynar. Bazı büyüme faktörleri her iki süreçte de rol oynar, örneğin b-FGF ve PDGF(platelet-derived growth factor) (39,40). İskemik dokuda bir kaç anjiyojenik faktörün ve reseptörün ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (39). Diabet, hiperlipidemi, ve yaşlanma ile ilgili olarak kollateral dolaşım bozulmuştur ve azalmış anjiyojenik faktörlerin ekspresyonu ile birlikte (46). Bir kaç çalışma iskemik kalp hastalığı, stroke, ve ekstremitelerde iskemisi olan olgularda olasılıkla doku iskemisi ve hasarına cevap olarak artmış anjiyojenik faktörlerin dolaşımında görüldüğünü gösterdi (41). Son olarak Sasayama ve ark. kapiller dallanma oluşumunda ilk olay olarak mast hücrelerinin endotel hücre

göçünü arttırdıklarını gözlemlerler. Böylece mast hücrelerinin neovaskülerizasyon ile ilişkisi ortaya konmuş oldu (30). Hatta iskemik kalp hastalığının tedavisinde heparin gibi ilaçları koroner kollateral dolaşımın gelişmesini artırmak amacı ile önerdiler. Anjiyogenez ve arteriogenез tedavisindeki önerilen bu yaklaşımlar büyük ilgi gördü (40). Periferik arter hastalığında anjiyojenik büyüme faktörlerinin verilerek kollateral gelişimin artırılması ile ilgili tedavisel anjiyogeneze ait ilginç sonuçlar yayınlandı (47,48). İskemik kalp hastalığında vasküler büyüme faktörlerini kodlayan genleri veya rekombinant proteinleri kullanan erken çalışmalar yüz güldüren klinik düzelme gösterdi ve tedavi edilen alanda miyokard perfüzyonunda hafif düzelmeye işaret etti. Ancak sonraki yapılan çalışmalar bu tedavi edici etkiyi göstermedi (40,41).

İlk aşamada transformasyon görülür, varolan kanallar genişler (ilk 24 saat). İlk olarak oklüzyonun ilk iki haftasında damar duvarında hasar ve mevcut kollateral damarların progresif dilatasyonu ile karakterize mikrovasküler hasara cevap fazı oluşur. İnternal elastik lamina yırtılır ve parçaları media'ya ilerler. Perivasküler inflamasyonun ardından elastik laminanın yırtılması ile plazma proteinleri, plateletler ve lökositlerin ekstrasvazasyonu görülür. Monositler de damar duvarına göç ederler ve transformasyon döneminde önemli bir yol oynarlar. Monositlerin mitojenik faktörleri üreterek düz kas hücre büyümesini artırdığı düşünülmektedir.

İnflamasyon ve proliferasyonun olduğu ikinci aşama bir gün ile üç hafta arasında görülür. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastların artmış mitotik bölünmesiyle karakterizedir. Monositlerce “ monocyte chemo-attractant protein-1 ”, “granulocyte macrophage colony stimulating factor” (GM-CSF), “tumor necrosis factor-alfa” (TNF- α), “acidic fibroblast growth factor” (a-FGF) gibi sitokinler ve büyüme faktörleri salınır (49). İntersellüler adezyon molekülü ICAM' ın sentezi artarak monosit invazyonu gerçekleşir. Aktive olan endotel hücreleri NO ve kemotaktik maddeler salarak monositlerin adezyon, invazyon ve ardından da makrofajlara dönüşümüne yol açar. Fibroblast, düz kas hücreleri ve vasküler endotel

hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşir. Hücre proliferasyonunun ardından kollajen ve elastinin depolanması ile büyüklük olarak normal koroner artere benzeyen matür, yeniden şekillenmiş damarlar ortaya çıkar, yaklaşık olarak oklüzyonun 4.haftasında kan taşıma kapasitesi olarak maksimal kapasitelerinin %90'ına ulaşırlar (50). Bu iki aşama boyunca kollateral damar çapı 10 kat artar.

Son aşamada ekstrasellüler matriks birikimi ve hücre proliferasyonu ile birlikte kollateraller 1 mm çapına ulaşırlar. Burada önceden var olan kanallardan başka yeni kapillerlerin gelişmesi görülür (51). Özellikle endotel hücrelerinin organellerinde , yüzey projeksiyonlarında ve proteaz aktivitelerinde artma görülür. Endotel hücreleri daha sonra interstisiyal boşluğa doğru göç ederler. Bu göçle birlikte daha proksimaldeki endotel hücreleri proliferasyona devam eder. Bu proliferasyon hücre membranları arasındaki normal ilişkinin kesilmesi ile ortaya çıkan "kontakt inhibisyonun kaybı " nedeniyledir. Yeni lümen şekillenmesi yeni hücrelerdeki intrasellüler vakuollerin birleşmesi ile olur (52). Perisitler yeni ortaya çıkan endotel hücreler boyunca göç ederler. Bazal membran yapıları bu iki hücre tipinden gelişir. Bu aşama 3 hafta ile 6 ay arasında devam eder.

Kollateral Büyüme Etkileyen Faktörler:

i. Obstrüksiyonun ciddiyeti ve gelişme hızı:

Gelişimi etkileyen en önemli faktör darlığın gelişim sürecidir (50). Aterosklerotik plağın uzun bir dönemde gelişmesi durumunda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Aralıklı tıkanmanın da aynı şekilde kollateral gelişimini etkili olarak uyardığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (53). Bir başka faktör obstrüksiyonun ciddiyetidir. Kollateral gelişimi için darlık en az % 80 olmalıdır (54). Kollateralin anjiyografik olarak görülebilmesi için darlığın % 90 na ulaşmış olması gereklidir. Darlık ne kadar artarsa görüntülenme şansı o kadar artar (55). İskemik uyarının frekansı ve süresinin önemli olması yanı sıra iskeminin kollateral gelişimi için gerekli olan sellüler ve biyokimyasal değişiklikleri uyararak için yeterli etkinlikte olması gerektiği bildirilmiştir (56,57).

Kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki segmentin genişliği ve direnci de basınç gradiyentini değiştirerek kollateral gelişimini etkiler. İntermitant oklüzyonlar ve vazospazm da kollateral gelişimini uyarabilir. Diğer bir nokta lezyonun damar üzerindeki lokalizasyonudur. Cohen ve arkadaşları lezyonun proksimal yerleşimli olmasının daha etkili bir uyarıcı olduğunu göstermişlerdir (58).

ii. Angina Pektoris

Fulton incelemelerinde anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollateral gelişimi arasında sıkı bir ilişki tespit etmiştir (3). Bu daha sonraki çalışmalarda da doğrulanmıştır (59,60). Fujita ve arkadaşları (61) MI öncesi anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral insidansını % 57 , olmayanlarda % 26 olarak bulmuşlardır. Bir başka çalışmada angina süresi ile kollateral yaygınlığı arasında ilişki bulunmamıştır (62).

iii. Hipoksi

Hipoksi adenozin gibi kollateral damarlarda dilatasyona neden olan maddelerin salınımına neden olur. Ayrıca hipoksi kollateral gelişiminde rolü olan VEGF nin ekspresyonunu düzenler. Yapılan bir çalışma Kor Pulmonaleli hastalarda kollateral insidansını yüksek bulmuştur (3). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik kor pulmonale' li olgularda kollateral prevalansı %73, normal kişilerde %9 ve koroner arter hastalığı olanlarda ise %80-90 bulunmuştur (63). 1-3 yıllık dönemlerde kronik hipoksiye maruz bırakılan hastalarda daha fazla kollateral gelişimi gösterilmiştir (64).

iv. Mekanik faktörler

Önceden varolan kollateral kanalların , progresif koroner stenoz ile oluşan intravasküler basınç gradienti, vazodilatasyon ile tanjansiyel duvar stresinde artma ve kan akım hızındaki artmanın sonucunda geliştiği düşünülmüştür (66,67). Bu faktörlerin tümünün kollateral gelişimi ile paralel olduğu bildirilmekle beraber bunların kesin rolü ortaya konulamamıştır. Pasky ve Schaper (68) radyoaktif timidin kullanarak ameroid konstriktör halka ile yaptıkları yavaş yavaş koroner oklüzyon modellerinde köpeklerde DNA sentezinin arttığını göstermişlerdir. Folkman ve Mascona (52) yaptıkları çalışmalarda endotelial hücre biçiminin DNA sentezinde

önemli olduğunu ve düz hücrelerin daha fazla DNA sentezlediğini gösterdiler. Vazodilatasyonun bir sonucu olarak intravasküler basıncın etkisinin artması sonucunda endotelial hücrelerin şeklindeki değişiklikler endotelial hücre büyüme hızını etkiler (69).

v.Biyokimyasal mekanizmalar

İskemi ya da hipoksinin DNA sentezini, proliferen olan endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlardaki biyokimyasal değişiklikleri başlattığına inanılmaktadır. Bu görüşü, kollateral büyümenin parsiyel olarak iskemik bölgeye ve total tıkalı arterin distal bölgelerine doğru olması desteklemektedir. İnflamasyon mediatörleri, kemotaktik ajanlar ve mitojenik büyüme faktörleri iskemiye cevap olarak gelişen süreçte önemli rol oynarlar.

vi.Hücresel elementler

Hücreler arasındaki “kontakt inhibisyon” kollateral gelişim sürecinde kaybolur. Bunun membran komponentleri aracılığı ile olması muhtemeldir. Olgun damarların etrafında bulunan perisitler büyüme sırasında kaybolur. Endotelial hücre proliferasyonunun kültürlerde perisitlerle inhibe edildiği gösterilmiştir (68). Monositler kollateral gelişiminde salgıladıkları büyüme faktörleri ile önemli rol oynarlar. Plateletler de bir takım büyüme faktörleri salgılayarak kollateral gelişim sürecine katılırlar. Ayrıca ekstrasellüler matriksin de neovasküler büyüme ve gelişmede düzenleyici rolü vardır ve lümen yapısının oluşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (70).

vii.Büyüme Faktörleri:

Kardiyak ve diğer dokularda bulunmasına karşılık uyarılmadıkça vasküler büyüme ve gelişmeye sebep olmazlar. İskeminin başlatıcı bir rol oynadığı ve ekstrasellüler matriksde bir değişikliğe yol açarak reseptörlerin ortaya çıkmasına ya da büyüme faktörlerinin salgılanmasına sebep olduğu ortaya atılmıştır (65). Diğer bir görüşe göre iskemi sırasında salgılanan aktivatörlere cevap olarak growth faktör reseptörlerinin upregülasyonu büyüme ve gelişmeyi başlatmaktadır (50). Heparine bağlanmayan büyüme faktörleri : tümör derive büyüme faktörü, rat karsinoma anjiyogenik faktör, bakır, prostoglandinler (E2), wound fluid faktör, anjiyogenindir.

Heparine bağlanan büyüme faktörleri: asidik fibroblast büyüme faktörü, bazik fibroblast büyüme faktörüdür. Ayrıca transforming büyüme faktörleri(TGF α ,TGF β), platelet derive büyüme faktörü (PDGF) kollateral gelişiminde rol oynar. Aktive monositlerden salınan büyüme faktörleri , sitokinler , proteazlar, proteaz inhibitörleri kollateral gelişimine katılırlar (55). Oklüzyon sırasında büyüme hormonu reseptör ekspresyonu anlamlı derecede artış göster. Bu büyüme faktörleri FGF ve VEGF ' tir.

Asidik fibroblast büyüme faktörü (a FGF)

Aktive monositlerden salınır. Bağ dokusu ve düz kas hücreleri üzerinde potent bir mitojenik etkisi vardır. Endotel hücrelerinden üroplasminojen salınır, üroplasminojen de vasküler yeni yapılanma sırasında proteaz enzimi tarafından extrasellüler yıkımı sağlar.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

Dolaşımdaki endotelyal öncül hücrelerin sayısını artıran endotel spesifik bir mitojendir. İskemi anında miyosit ve monositlerden VEGF yapımı artar (72). VEGF NO'ya bağlı vazodilatasyonu sağlar, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve monosit kemotaksisini düzenler (73). VEGF invitro olarak arter duvarında NO salınımını artırır (74).

Rekombinant bazik fibroblast büyüme faktörü (b FGF)

Köpeklerde intrakoronar ve sistemik verildiğinde endotel hücre proliferasyonunu arttırdığı, kollateral yoğunluğunu ve kan akımını arttırdığı, ve infarkt büyüklüğünü arttırdığı gözlemlenmiştir (75,76).

Rekombinant b FGF ve VEGF her ikisi de heparin bağlayan faktörler olup, bazı etkileri heparin ilavesiyle arttırılabilmektedir (77). İkisinin kombinasyonu kolleteral gelişimini arttırmaktadır (55).

ix.Nitrik oksit

Nitrik oksit nitrik oksit sentaz enzimi ile üretilir (74). Vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu başlatır (73,78). NO anjiyogenezi arttırır, trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonunu azaltır.

VEGF ile uyarılmış KKD gelişimi için de NO gereklidir. Bazik FGF etkisini NO olmadan da göstermektedir (79,80,81).

x. Anjiotensin II

Angiotensin II AT1 reseptörleri ile angiogeneze ve vazokonstriksiyona neden olur. AT2 reseptörleri ile angiogenезin inhibisyonuna, apoptozise ve vazodilatasyona sebep olur (82). Angiotensin II'nin vasküler düz kas hücrelerinde permeabilite faktör gen ve VEGF ekspresyonunu arttırarak angiogenezi başlattığı düşünülmüştür.

xi. Bradikinin

NO oluşum yolunun potent aktivatörüdür. Kan akımında artış ve metabolizmada düzelmeye yol açarak angiogenezi arttırdığı düşünülmektedir (83).

xii. Egzersiz

Egzersiz iskemiyi uyararak kollateral gelişmeyi uyardığı düşünülmüştür. Egzersizin kollateral gelişiminde etkin olabileceği görüşü bilimsel verilerle henüz desteklenmemiştir. Helfant ve Aygen (3) koroner arter hastalarında kollaterallerin varlığı ile egzersiz arasında ilişki saptamamışlardır. Yine Nolewajka ve Barmayer (84) de egzersiz ile KKD arasındaki ilişki bulamamışlardır.

xiii. Kalıtsal Faktörler

Kollateral kanalların yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler arasında önemli ayrılıklar bulunduğu bildirilmektedir (85). Bu konuda insanlarda yapılmış bir çalışma yoktur. Yeni Zelanda beyaz tavşanları iyi gelişmiş kollateraller ile iskemiyeye dirençlidirler. Siyah Rus tavşanları ise kollaterallere sahip değildirler.

x. Anemi

Yapılan hayvan deneylerinde aneminin kollateral gelişimi için bir uyarıcı olduğu ortaya atılmıştır (86,87). Bu kollateral kanalların kan transfüzyonundan sonra görülmediği bildirilmiştir (88).

Koroner Kollaterallerin Gelişme Hızı

Akut tıkanma sonrası ilk birkaç dakikada kollateral damarların açıldığı ve kan akımının giderek artarak 24 saat içinde maksimuma ulaştığı bildirilmiştir (89).

Oysa Schwartz ve arkadaşları AMI sırasında yapılan KAG' de hastaların sadece %16 sında kollateral gözlemlemiştir. Etkili kollateral dolaşım aynı hastaların yarısında ikinci haftada, üçte ikisinde ise yedinci haftada görülmüştür (55). Başka çalışmalarda da AMI sırasında yapılan KAG 'de total oklüzyonlu hastaların %50 sinde ilk 6 saat içinde kollateral damarların geliştiği ve bu oranın ilerleyen saatlerde arttığı gösterilmiştir. Bir iki haftalık dönemde ise kollaterallerin kalıcı oklüzyonlu hastalarda görülme insidansı %75-100 iken subtotal oklüzyonlu hastalarda ise %17-42dir (3,90,91). İnfarktın sorumlu arteri %100 tıkalı olan 116 AMI 'lı hastanın koroner anjiyolarının incelenmesi sonucunda ilk 6 saatte yalnızca %48'inde kollateral dolaşım saptanmış ve bunların %5'inde iyi derecede kollateral akım izlenmiştir (92). Yapılan bir başka çalışmada da akut miyokard infarktüsünün ilk 12 saatinde komplet trombotik oklüzyonlu olguların %50 sinde kollateral kanalların görülebildiği gösterilmiştir (93).

Koroner Kollateral dolaşımının fonksiyonel önemi

Koroner Kollateral dolaşımın etkinliğini beş farklı açıdan incelemekte yarar var:

1. Anti iskemik etkinlik.
2. Miyokard infarktüsü sıklığının azaltılması ve infarkt alanının sınırlandırılması.
3. Sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve anevrizma oluşumunun önlenmesi.
4. Antiaritmik etkinlik.
5. Koroner mortalitenin azaltılması.

1. Anti iskemik etkinlik

Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyon %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyona eşit olduğu düşünülmektedir (94). İyi gelişmiş kollateraller istirahat halinde perfüzyonu sağlarken egzersiz sırasında iskemiye azaltmada kollaterallerin önemine ait düşünce yoktur. İyi gelişmiş KKD varlığında egzersizin indüklediği ST depresyonunun rezolüsyon süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (95). Kollateral

varlığında iskemi eşiğinin, şiddetinin, süresinin, iskeminin istirahat ve egzersiz EKG bulgularının, ağrının karakterinin düzeldiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır (2,3,94,96). İyi kollaterallerin anti-iskemik etkinliğini test eden en iyi çalışma modeli PTCA' dır. KKD varlığında balonun şişirilmesi ile kontrollü koroner oklüzyon sağlanmakta ve miyokard iskemiye karşı korunmaktadır (58). Koroner kollateral dolaşım koroner oklüzyon sırasında miyokard iskemisini sınırlar (97).

2. MI sıklığının ve infarkt alanının azaltılması

Hayvan çalışmalarında iyi gelişmiş KKD' nin infarkt gelişimini önlediği veya infarkt alanını sınırladığı gösterilmiştir (3,98). Fukai ve ark. (99) iyi gelişmiş kollaterallerin infarkt alanını azaltabileceğini buldular ve anteroseptal enfarktüs geçiren hastalarda canlı miyokardın bulunabileceğini tahmin ettiler. İnsanlarda akut MI sırasında trombolitik tedavi verilsin veya verilmesin iyi gelişmiş kollaterallerin varlığında infarkt alanının sınırlandığı, duvar hareketlerinin korunduğu gösterilmiştir. Ayrıca koroner arter bypas operasyonu sırasında perioperatif infarkt riskinin ve mortalitenin de azaldığı gösterilmiştir (2,55). Sabia ve ark. (100) kollaterallerin varlığında yeni akut miyokard enfarktüsü geçiren ve enfarktten sorumlu arteri tıkalı olan olgularda miyokardın uzun süre canlı kalabileceğini gösterdi. Miyokard canlılığının infarkt yatağında varolan koroner kollateral kan akımının varlığı ile ilişkili olduğu görüldü. Akut enfarktüs sırasında koroner kollaterallerin varlığı başarılı koroner reperfüzyon yapılanaya kadar geçecek süreyi uzatabilir (101,102). Helfant ve arkadaşları (3) ise iyi gelişmiş kollaterallerin akut MI insidansında azalmaya yol açtığını gösterememişlerdir.

3. Sol ventrikül fonksiyonlarının korunması

Koroner kollateraller koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokardı koruyabilirler. İyi gelişmiş kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisi gösterilmiştir. İyi KKD varlığında miyokard canlılığını koruyarak kontraktıl fonksiyonunu devam ettirmekte, fibrozis azalmakta, ve anevrizma oluşumu azalmaktadır (3,98,103-107).

Helfant ve arkadaşları kollateral kan akımını ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulamamışlardır. Ancak diğer çalışmalarda iyi gelişmiş KKD olan hastaların

akut iskemiye daha iyi bir hemodinamik cevap oluşturduğu, sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90,108).

4. Anti-aritmik etkinlik

Garza ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada koroner oklüzyonu takiben ölçülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin kollateralleri iyi gelişmiş köpeklerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(3).

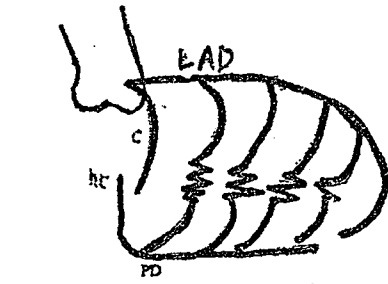
5.Koroner mortalitenin azaltılması

İyi gelişmiş kollateraller infarkt alanını sınırlayarak, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak, ölümcül aritmi gelişimini engelleyerek ve belki de MI insidansını düşürerek koroner mortaliteyi azaltabileceği düşünülebilir (54).

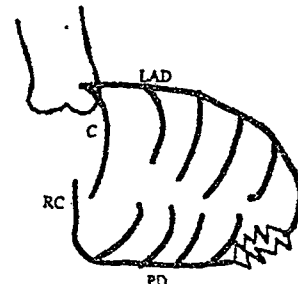
Hatta zamanında genişleyen kollateraller semptomatik hastalarda transmural miyokard enfarktüsü ve ölümü önleyebilirler (31).

Helfant ve ark. (3) iyi gelişmiş kollateralleri olan hastaların %15 inde olmayanların ise %22 sinde izlemlerinde mortalite gözlemlemişlerdir. Webster ve ark. ise 26 aylık takiplerinde iyi gelişmiş KKD nin bir ve iki damar hastalarında mortaliteyi azalttığını üç damar hastalarında ise etkilemediğini saptamışlardır.

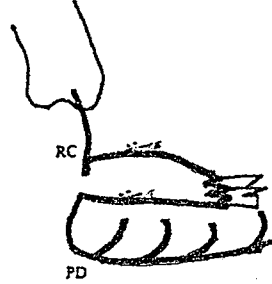
Koroner arter hastalıklarında birçok koroner kollateral yol bildirilmiştir. Bu yollar aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir (109).



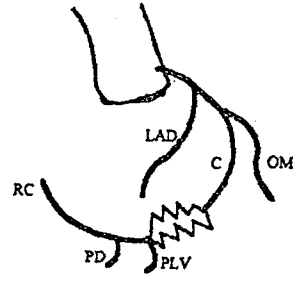
A-SağAntObl Sol koronere enjeksiyon



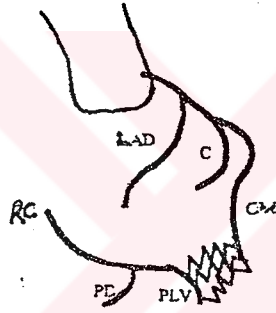
B-SağAntObl Sol koronere enjeksiyon



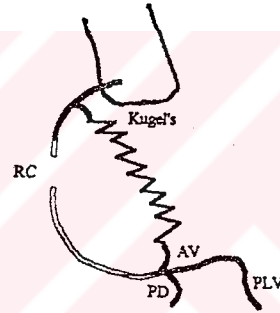
C-SağAntObl Sağ koronere enjeksiyon



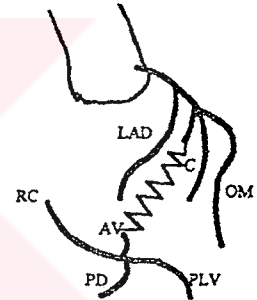
D-SolAntObl Sol koronere enjeksiyon



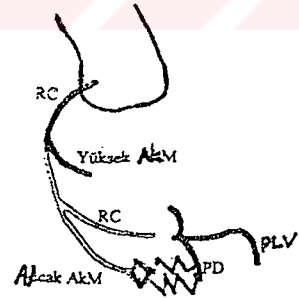
E-SolAntObl Sol koronere enjeksiyon



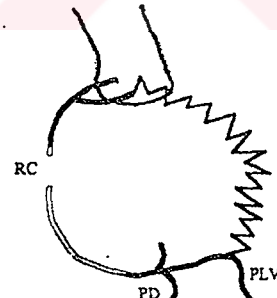
F-SolAntObl Sağ koronere enjeksiyon



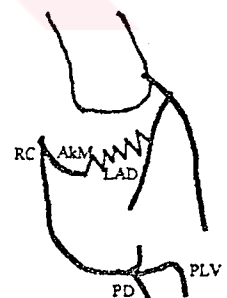
G-SolAntObl Sol koronere enjeksiyon



H- SolAntObl Sağ koronere enjeksiyon

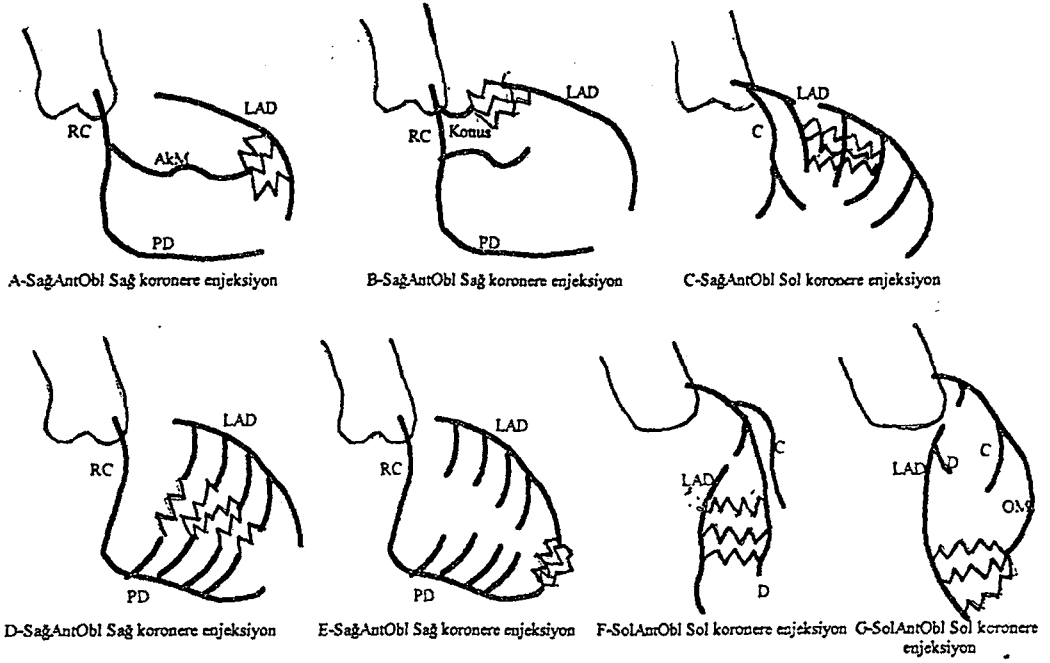


I-SolAntObl Sağ koronere enjeksiyon

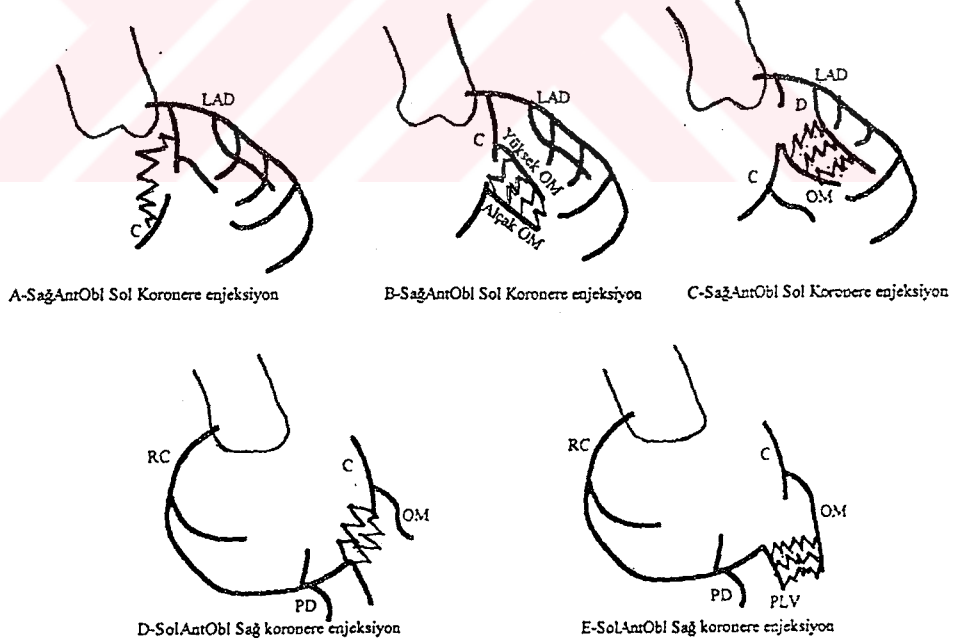


J-SolAntObl Sol koronere enjeksiyon

Şekil-1 A-LAD. RC in PD dalına ventriküler septal dallar ile kollateral veriyor. B-Distal LAD den RC in PD dalına kollateral veriyor. C-RC in proksimal AkM veya konus dalı daha distaldeki AkM e kollateral veriyor. D-Distal C distal RC artere kollateral veriyor, E-C in OM dalından RC in PLV dalına kollateral veriyor. F-Kugel arteri distal RC in AV dalına kollateral veriyor. G-Distal C veya C in atrial dalı RC in AV dalına kollateral veriyor. H-RC in AkM dalı RC in PD dalına kollateral veriyor, I-RC in SA nod dalı önce C in atrial dalına sonra RC in distaline kollateral veriyor. J-LAD in sağ ventriküler dalı RC in AkM dalına kollateral veriyor. RC Sağ koroner arter. AkM: Akut Marjinal. PD: Posterior Descending. PLV: Sağ koroner arterin posterior sol ventrikül dalı. AV: Atrioventriküler nod arteri. LAD: Sol Anterior Descending Arter. C: Circumflex arter. OM: Obtuse Marginal. SA: Sinoatrial.



Şekil-2 A-RC in AkM dalı LAD ye kollateral veriyor, B-RC in konus dalı LAD ye kollateral veriyor, C-LAD nin proksimal septal dalı daha distal septal dalına kollateral veriyor, D-RC in PD dalı LAD ye kollateral veriyor, E-RC in PD dalı LAD ye kollateral veriyor, F-LAD nin Diagonal dalı distal LAD ye kollateral veriyor, G-C in OM dalı LAD ye kollateral veriyor. RC:Sağ koroner arter, AkM:Akut Marjinal, PD:Posterior Descending, LAD:Sol Anterior Descending arter, C:Circumflex arter, OM:Obtuse Marginal, D:LAD nin Diagonal dalı.



Şekil-3 A-C in sol atrial dalı yine C in distaline kollateral veriyor, B-C in proksimal OM dalı distal OM e kollateral veriyor, C-LAD nin diagonal dalı C in OM dalına kollateral veriyor, D-Distal RC distal C e kollateral veriyor, E-RC in posterior sol ventrikül dalı C in OM dalına kollateral veriyor. RC:Sağ koroner arter, AkM:Akut Marjinal, PD:Posterior Descending, PLV:Sağ koroner arterin posterior sol ventrikül dalı, LAD:Sol Anterior Descending arter, C:Circumflex arter, OM:Obtuse Marginal, D:LAD nin Diagonal dalı.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 16.07.2002 ve 18.12.2003 tarihleri arasında KAG yapılan ve koroner arterlerinden (Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)) en az bir tanesinde proksimal veya orta segmentte tam tıkalı lezyon saptanan 114 hasta katıldı. Daha önce koroner arter bypass operasyonu veya perkütan girişim geçiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar yaş, cinsiyet, bel, kalça, boy, kilo, vücut kitle indeksi(BMI), sigara içimi, aile öyküsü, egzersiz, kullandığı ilaçlar, angina öyküsü, MI öyküsü, kararsız angina(USAP) öyküsü, diabet(DM), hipertansiyon(HT), total kolesterol(tchol), trigliserid(TG), HDL, açlık kan şekeri(AKŞ), hemoglobin(Hb), hematocrit(Hct), creatinine, elektrokardiyografi(EKG), ekokardiyografi(EKO), lezyonun bulunduğu damar ve hastalıklı damar sayısı gibi demografik, klinik, laboratuvar, ve anjiyografik veriler açısından değerlendirildi.

Bütün hastaların boyları, kiloları, ve maksimum bel çevreleri mezur kullanılarak ölçüldü.Vücut kitle indeksleri(kilo cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile) hesaplandı. Ve kategoriler oluşturuldu: normal(18.5-24.9), fazla kilolu(25-29.9), obez(30 ve üzeri). Ve artmış bel çevresi(kadında 88cm ve üzeri, erkekte 102cm ve üzeri) fazla abdominal adipositeyi tanımladı. Halen sigara içmekte olan ve sigarayı bırakalı henüz 2 yıl geçmemiş olanlar sigara içiyor olarak kabul edildi. Birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın altında, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığı tesbit edilmiş ise aile öyküsü pozitif kabul edildi. Düzenli olarak ACE-I' nı en az 3 ay, statinleri en az 6 hafta, beta blokörleri ve aspirini en az 1 hafta kullananlar sözü edilen ilaçları kullanıyor olarak kabul edildi. En az 1 hafta tipik göğüs ağrıları olan hastalar anginası var olarak kabul edildi. MI ve USAP öyküleri hastanede yatıp tanı için gerekli kriterleri sağlayan hastalarda pozitif olarak kabul edildi. Diyabet tanısı açlık kan şekeri 126 ve

üzerinde veya tokluk kan şekeri 200 ve üzerinde olan hastalar ile daha önce tanı almış hastalar olarak koyuldu. Hipertansiyon tanısı kan basıncı 140/90 mm Hg veya üzerinde olanlar ile anti-hipertansif tedavi alan hastalar olarak koyuldu. Metabolik sendrom teşhisi 5 kriterden üçünün olması ile koyuldu (110). Bu kriterler şunlardır:

1. Bel çevresinin kadında 88 cm' den erkekte 102 cm'den büyük olması.
2. HDL-C erkekte 40'ın altında, kadında 50'nin altında olması.
3. Açlık trigliserid düzeyinin 150'nin üzerinde olması.
4. Kan basıncının 130/85 mmHg'nun üzerinde olması.
5. Açlık kan şekerinin 110 mg/dL ve üzerinde olması.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı Cockcroft ve Gault formülü kullanılarak hesaplandı:

$$Ccr = ((140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}) : (\text{Pcr} \times 72)$$

Kadımlarda kas kitlesi daha az olduğu için hesaplanan değer 0.85 ile çarpıldı.

İki hasta hariç tüm hastaların EKG'leri Q dalgalarının varlığı ve ST deviyasyonu açısından incelendi. Tümünde olmasa da hastalara yapılan eko inceleme sonucunda elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareket kusuru çalışmaya alındı.

Tüm hastaların koroner anjiyografileri Judkins tekniği ile yapıldı (29). Koroner kollateral akımı değerlendirmek amacıyla sol koroner anjiyografi sırasında sineanjiyografi süresi uzun tutuldu. Koroner arterlerden (Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter'den (RCA)) en az bir tanesinde proksimal veya orta segmentte tam tıkalı lezyon saptanan 114 hasta incelemeye alındı. Hastalık olarak lümeninde en az %50 darlık olan damarlar kabul edildi. Hastalar bahsedilen arterlerinde hastalık bulunma durumuna göre tek damar, iki damar, ve üç damar hastalığı olarak gruplara ayrıldı. Anjiyografik sol ventrikül duvar hareketleri normal fonksiyon, hipokinetik, akinetik, anevrizma/diskinetik olarak derecelendirildi.

Kollateral dolaşım Cohen ve Rentrop sınıflandırılmasına göre derecelendirildi (58):

Grade 0: Kollateral akım yok,

Grade 1: Ana koroner arter görülmeksizin yan dalların görülməsi,

Grade 2: Ana koroner arterin inkomplet görülməsi,

Grade 3: Ana koroner arterin tam olarak görülməsi.

Rentrop derecesi 0 veya 1 olan hastalar kollateralleri kötü gelişmiş grubu, derecesi 2 veya 3 olan hastalar ise kollateralleri iyi gelişmiş grubu oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel ölçümler SPSS 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı (SPSS,Inc.,Chicago,IL). Sayısal değişkenler için independent-samples t test ve kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher's exact test kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre p değeri 0.20'nin altında olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 114 hasta kabul edildi.Yaş ortalaması 59.5 idi.(35 - 81 yıl) Hastaların 84'ü (%73.7) erkekti, 30'u (%26.3) da kadındı.Diğer klinik özellikler Tablo-I'de gösterilmiştir. Hastalar kollateral gelişimi iyi (grade 2-3) ve kötü (grade 0-1) olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra tek değişkenli analiz yapıldı.Sonuçlar Tablo-II'de görülmektedir. Bu analiz sonucunda beta blokör kullanmayanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.114) V3-4 derivasyonlarında q dalgasının varlığı kötü kollateralle ile birlikteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.028). Lokal duvar hareket kusuru olanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.100) Tahmini glomerüler filtrasyon hızı düşük olan hastalarda kollateral gelişimi daha iyi saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.090) Düşük HDL değerleri olan hastalarda iyi kollateral gelişimi gözlemlendi fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(0.112).

Tablo-I: Çalışmaya Alınan 114 Hastanın Klinik Özellikleri

	Sayı	Yüzde
Yaş	59.50 ± 9.94	
Erkek/Kadın	84/30	%73.7 / 26.3
Obez	43	%37.7
Bel Çevresi (cm)	98.41±10.91	
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	29.30±4.31	
Sigara İçen	42	%36.8
Metabolik Sendromu Olan	50	%43.9
Aile Öyküsü Olan	28	%24.6
Egzersiz Yapan	12	%10.5
Statin Kullanan	17	%14.9
ACE inhibitörü Kullanan	23	%20.2

	Sayı	Yüzde
Beta Blokör Kullanan	59	%51.8
Aspirin Kullanan	73	%64
Angina Tanımlayan	92	%80.7
MI Öyküsü Olan	55	%48.2
USAP Tanımlayan	41	%35.9
Diyabetik	46	%40.4
Hipertansif	58	%50.9
Total Kolesterol (mg/ dL)	201.84±57.87	
HDL (mg/ dL)	41.68±10.09	
LDL(mg/ dL)	115.42±42.74	
AKŞ (mg/ dL)	128.20±64.41	
Hematocrit (%)	41.60±4.89	
Tahmini GFR (ml/dk)	91.61±41.69	
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	54.52±11.32	
V1-2 q varlığı	38	%33.9
V3-4 q varlığı	22	%19.6
I,a VL, V5-6 q varlığı	12	%10.7
II, III, a VF q varlığı	39	%34.8
V1-2 ST deviyasyonu	11	%9.8
V3-4 ST deviyasyonu	17	%15.1
I, a VL, V5-6 ST deviyasyonu	12	%10.7
II,III, a VF ST deviyasyonu	8	%7.1
Hasta Damar Sayısı, 1/2/3	16/28/70	
Total Oklüzyonu Olan Koroner Arter, Sağ/LAD/LCX	52/48/31	

Tablo-II Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörlerin Tek Değişkenli Analizi

Faktörler	Kollateralleri iyi gelişmiş	Kollateralleri kötü gelişmiş	P değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş (yıl)	59.66 ± 10.67	59.29 ± 8.94	0.843
Cinsiyet			
Kadın	17 (25.8)	13 (27)	0.874
Erkek	49 (74.2)	35 (73)	
Metabolik Sendrom			
Var	28 (54.9)	22 (56.4)	0.887
Yok	23 (45.1)	17 (43.6)	
Vücut Kitle İndeksi			
Obez	27 (40.9)	16 (33.3)	0.559
Fazla Kilolu	29 (43.9)	26 (54.2)	
Normal Kilolu	10 (15.2)	6 (12.5)	
Sigara			
İçen	24 (36.4)	18 (37.5)	0.901
İçmeyen	42 (63.6)	30 (62.5)	
Aile Öyküsü			
Var	14 (21.2)	14 (29.2)	0.330
Yok	52 (78.8)	34 (70.8)	
Egzersiz			
Yapan	6 (9.1)	6 (12.5)	0.558
Yapmayan	60 (90.9)	42 (87.5)	
Statin			
Kullanan	11 (16.7)	6 (12.5)	0.537
Kullanmayan	55 (83.3)	42 (87.5)	

Faktörler	Kollateralleri iyi gelişmiş	Kollateralleri kötü gelişmiş	P değeri
ACE-İ	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Kullanan	12 (18.2)	11 (22.9)	0.534
Kullanmayan	54 (81.8)	37 (77.1)	
Beta Blokör			
Kullanan	30 (45.5)	29 (60.4)	0.114
Kullanmayan	36 (54.5)	19 (39.6)	
Aspirin			
Kullanan	41 (62.1)	32 (66.7)	0.618
Kullanmayan	25 (37.9)	16 (33.3)	
Angina Öyküsü			
Var	55 (83.3)	37 (77.1)	0.404
Yok	11 (16.7)	11 (22.9)	
Mİ Öyküsü			
Var	31 (47)	24 (50)	0.749
Yok	35 (53)	24 (50)	
USAP Öyküsü			
Var	26 (39.4)	15 (33.3)	0.415
Yok	40 (60.6)	32 (66.7)	
DM			
Var	25 (37.9)	21 (43.8)	0.528
Yok	41 (62.1)	27 (56.2)	
DM Tedavisi			
Diet	7 (28)	5 (21.7)	0.617
İlaç	18 (72)	18 (78.3)	

Faktörler	Kollateralleri iyi Gelişmiş	Kollateralleri kötü Gelişmiş	P değeri
Hipertansiyon	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Var	32 (48.5)	26 (54.2)	0.549
Yok	34 (51.5)	22 (45.8)	
V1-2 q			
Var	19 (29.7)	19 (39.6)	0.274
Yok	45 (70.3)	29 (60.4)	
V3-4 q			
Var	8 (12.5)	14 (29.2)	0.028
Yok	56 (87.5)	34 (70.8)	
I aVL V 5-6 q			
Var	4 (6.2)	8 (16.7)	0.121
Yok	60 (93.8)	40 (83.3)	
II III a VF q			
Var	25 (39.1)	14 (29.2)	0.277
Yok	39 (60.9)	34 (70.8)	
V1-2 ST Deviyasyonu			
Var	6 (9.4)	5 (10.4)	0.855
Yok	58 (90.6)	43 (89.6)	
V3-4 ST Deviyasyonu			
Var	7 (10.9)	10 (20.8)	0.149
Yok	57 (89.1)	38 (79.2)	

Faktörler	Kollateralleri iyi Gelişmiş	Kollateralleri kötü Gelişmiş	P değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
I a VL V5-6 ST Deviyasyonu			
Var	7 (10.9)	5 (10.4)	0.930
Yok	57 (89.1)	43 (89.6)	
II III a VF ST Deviyasyonu			
Var	5 (7.8)	3 (6.3)	1.000
Yok	59 (92.2)	45 (93.7)	
Sol Ventrikül Hipertrofisi			
Var	6 (17.6)	2 (9.5)	0.696
Yok	28 (82.4)	19 (90.5)	
Lokal Duvar Hareket Kusuru			
Var	21 (67.7)	17 (89.5)	0.100
Yok	10 (32.3)	2 (10.5)	
Diastolik Disfonksiyon			
Var	8 (33.3)	4 (36.4)	1.000
Yok	16 (66.7)	7 (63.6)	

Faktörler	Kollateralleri iyi Gelişmiş	Kollateralleri kötü Gelişmiş	P değeri
Hastalıklı Damar Sayısı	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)	
1	10 (15.2)	6 (12.5)	0.922
2	16 (24.2)	12 (25)	
3	40 (60.6)	30 (62.5)	
Total Oklüzyonu Olan Damar			
RCA	23(41.8)	15(36.6)	0.874
LAD	21(38.2)	17(41.5)	
CX	11(20)	9(21.9)	
Ventrikülografi			
Normal	17 (33.3)	9 (30)	0.872
Hipokinezi	20 (39.2)	11 (36.7)	
Akinezi	14 (27.5)	10 (33.3)	
Anevrizma/Diskinezi	14 (56)	11 (44)	
Bel çevresi(cm)	98.40 ± 10.22	98.41 ± 11.90	0.997
Vücut Kitle İndeksi	29.37 ± 4.40	29.20 ± 4.23	0.832
Total Kolesterol (mg/ dL)	199.92 ± 65.27	204.51 ± 46.30	0.701
Trigliserid (mg/ Dl)	161.70 ± 122.20	164.17 ± 69.45	0.908
HDL (mg/ dL)	39.93 ± 9.63	44.42 ± 10.43	0.112
LDL (mg/ dL)	115.00 ± 45.17	116.07 ± 39.69	0.930
AKŞ (mg/ dL)	126.03 ± 65.79	131.39 ± 63.02	0.684
Hematocrit (%)	41.18 ± 4.80	42.15 ± 5.01	0.302
Tahmini GFR (ml/dk)	85.24 ± 34.89	99.80 ± 48.29	0.090
Ejeksiyon Frak.(%)	54.51 ± 10.57	54.55 ± 12.68	0.992

Tek değişkenli analiz sonucunda p değeri 0.20 ve altında olan klinik faktörler çok değişkenli analize alındı.Ayrıca klinik olarak kollateral gelişimi ile etkileşimi olacağı düşünölen faktörler de bu analize dahil edildi.Hastaların HDL ölçümleri her ne kadar tek değişkenli analizde $p \leq 0.20$ değerine sahip olsa da yeterli sayıda ölçüm olmadığı için lojistik regresyon analizine dahil edilmedi.Tahmini glomeröler filtrasyon hızı, beta blokör kullanımı, V3-4 derivasyonlarında Q dalgasının varlığı, ve lokal duvar hareket kusuru gibi faktörler lojistik regresyon analizine alındı. Lojistik regresyon analizi sonucunda kollateral gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak etkileyen tek parametre tahmini GFR olarak bulundu.(Tablo-III) Düşük tahmini GFR iyi kollateral gelişimiyle ilişkili idi.

Tablo-III: Lojistik regresyon analizi sonucu, bağımsız olarak kollateral gelişimini etkileyen faktörler

FAKTÖRLER	P DEğERİ	ODD'S RATIO	%95 GÜVEN ARALIğI	
			ALT LİMİT	ÜST LİMİT
Tahmini GFR	0.043	1.012	1.000	1.024
Beta Blokör kullanımı	0.144	0.507	0.203	1.263
V3-4 de Q varlığı	0.398	0.621	0.206	1.875
Duvar Hareket Kusuru	0.704	0.811	0.276	2.387

5. TARTIŞMA

Medikal tedavideki ilerlemelere ve koroner arter hastalığının revaskülarizasyonundaki gelişmelere rağmen günümüzde bir çok hastanın refrakter anginası devam etmekte ve rekürren miyokard iskemi nedeni ile hastaneye kaldırılmaktadırlar. Koroner kollateraller veya doğal bypasslar kapiller yatak olmaksızın aynı koroner arterin dalları veya farklı koroner arterler arasında anastomozu sağlayan bağlantılardır (29). Aterosklerotik veya diğer nedenlere bağlı olarak büyük epikardiyal koroner arterlerde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tıkanmanın gelişmesi halinde lezyonun distalinde kalan damar segmenti tarafından beslenen miyokart dokusunun perfüzyonu bozulur. Kollateraller yeterli kan akımının olmadığı yatakta önemli bir alternatif dolaşımı sağlarlar (30). Yeni damar oluşumunda 3 ayrı mekanizma bulunmuştur. Vaskülogenez endotel progenitör hücrelerden yeni damar oluşumudur (111). Anjiyogenez daha önce varolan damarlardan yeni kapiller damarların oluşumudur, arteriogenez ise oluşan kanalların remodeling sayesinde daha genişlemesi ve müküler tabaka kazanarak yeni damarları oluşturmasıdır (112). Akut ve kronik koroner oklüzyonunda kollateral kanalların anjiyogenez ve arteriogenez ile oluşumu iskemik miyokarda perfüzyonu koruyarak miyokard fonksiyonunu sürdürür (113). Anjiyogenez için gerekli majör fizyolojik uyarılar doku iskemisi ve hipoksisi, inflamasyon ve shear stresidir. Azalmış NO yapımı ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalığın risk faktörleri ile aterosklerozun arasındaki bağlantıda önemlidir. Bu risk faktörleri (artmış yaş, hiperkolesterolemi, diabet, sigara içimi gibi) anjiyogenezi bozar veya inhibe ederler (114,115).

Biz çalışmamızda anjiyogenezi bozan önemli risk faktörlerinden hiperkolesteroleminin kollateral gelişimi üzerine olan negatif etkisini gösteremedik. Bunun birden fazla nedeni olabilir. Birincisi çalışma grubumuzdaki hastaların total kolesterol değerleri çoğu olguda 200 değerinin üzerinde değildi. Bu değerler hastalarca düzenli veya düzensiz statin kullanımı sonucu olabilir. İkinci bir nedense

statinlerin anjiyogenez üzerindeki doza bağımlı bifazik etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Sıklıkla kullanılan statinler düşük dozlarda pro-anjiyojenik iken yüksek dozlarda anti-anjiyojenik özelliğe sahiptirler (116). Statinler NO ve VEGF salınımını arttırmırlar. Statinler endotel progenitör hücre mobilizasyonunu arttırmırlar ve vasküler hasardan sonra re-endotelizasyonu hızlandırırlar (117). Statin tedavisi o nedenle endotel fonksiyonunu düzeltebilir ve anjiyojenik cevabı arttırır. Hastalarımızın çoğunluğu kullandıkları statin dozlarını hatırlayamadı ve çoğunluğu düzenli olarak statin kullanmıyordu. Ayrıca düşük HDL değerleri olan hastalarda iyi kollateral gelişimini gözledik fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların HDL ölçümleri her ne kadar tek değişkenli analizde $p \leq 0.20$ değerine sahip olsa da yeterli sayıda ölçüm olmadığı için logistik regresyon analizine dahil edilmedi. Literatürde de kollateral gelişimi ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

ACE inhibitörleri bradikinini arttırır, NO salınımını arttırmırlar. ACE inhibitörleri koroner arter hastalığında endotel disfonksiyonunu düzeltirler. Tavşan modelinde anjiyogenez ve kollateral damar oluşumunu arttırmırlar (118). Ancak biz çalışmamızda ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında kollateral gelişimi açısından bir fark bulamadık.

Her ne kadar reküren ve şiddetli miyokard iskemisinin koroner kolateral dolaşımı stimüle ettiğine inanılsa da (24), hastalarımızda angina öyküsü veya USAP öyküsünün kollateral gelişimine etkisi de saptanamadı. Miyokard iskemisinin kendisi belki de kollateral gelişimi için yeterli stimulus değildir. İnflamasyon ve shear stresi çok daha önemli stimulan olabilirler (119,120). İnflamasyon yoksa daha az anjiyogenez gerçekleşir. İskemik olmayan dokular anjiyojenik stimulusa duyarsızdırlar.

Yaygın olarak kullanılan ilaçlar anjiyogenez ile etkileşebilirler (121). Spiranolakton, kaptopril, isosorbide dinitrat, lovastatin, bumetanide, furosemide ve

hatta asetil salisilik asit anjiyogenezi inhibe edici etkilere sahip olabilirler (122-127). Diğer anti-anjiyojenik aktivitesi olabilen ilaçlar siklooksigenaz-2 inhibitörleri, antibiyotikler klaritromisin, minosiklin olarak bildirilmiştir (127-130). Anjiyogenezi olumsuz etkileyen diğer faktörler ilerleyen yaş, hiperkolesterolemi, sigara içimi, diabetir (131-132).

Literatürde beta blokör kullanımı ile kollateral gelişimini inceleyen bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda beta blokör kullanmayanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0.114$). Beta blokörler ya anjiyogenezi olumsuz yönde etkileyebilirler(anti-anjiyojenik aktiviteleri nedeni ile) veya iskemiye azaltarak anjiyogenez için stimulusu ortadan kaldırabilirler.

Hayvan çalışmalarında ekstremitelerde oluşturulan iskemi sonucunda oluşan kollateral gelişiminin artan yaşla birlikte bozulduğu gösterilmiştir. Bundan endotel disfonksiyonu ve VEGF'nin azalmış ekspresyonu sorumlu tutulmuştur (131). Yaş ilerledikçe endotel hücre fonksiyonları bozulabilir ve endotel disfonksiyonu anjiyogenezin hız kısıtlayan etkeni olabilir. Yaşa bağımlı olarak T lenfositlerinin iskemik dokulara transendotelyal göçünde defekt görülebilir (133). Biz çalışmamızda ilerleyen yaşın anjiyografik olarak kollateral gelişimi ile bir ilişkisini saptamadık.

Diabet normal anjiyogenez fonksiyonlarını bozar (134,135). İskemik dokularda yeni damar oluşumunu kısmen VEGF ekspresyonunu azaltarak bozar. Daha önce literatürde kollateral gelişimi ile obesite ve metabolik sendrom arasında ilişkiden söz edilmemiştir. Biz çalışmamızda ilk defa bu ilişkiyi araştırdık. İnsülinin indüklediği VEGF ekspresyonunun olmaması nedeni ile diabetiklerde, insülin rezistansı ve glukoz intoleransının olduğu durumlarda kollateral gelişimi azalır (134). Diabet epikardiyal kollateral gelişimi üzerine etki yapmadan da kollateral doku perfüzyonunu bozabilir (136). Bu durum diabetin miyokardiyal mikrovaskülopatisi ile açıklanabilir (137). Her ne kadar biz çalışmamızda

diabetin,obesitenin ve metabolik sendromun anjiyografik olarak kollateral gelişimi üzerine herhangi bir negatif etkisini gösteremediysek de bu durumlara sahip bireyler bozuk kollateral doku perfüzyonuna sahip olabilirler. Kollateral bağımlı miyokard perfüzyonunun anjiyografik olarak kollateral damar gelişimi ile değerlendirilmesi kısıtlıdır (138). Ancak hastalarımızda miyokard perfüzyon çalışması yapılmamıştır. Ayrıca diabetiklerde fonksiyonel kollateral gelişimi bozuk olabilir. Monositler anjiyogenezde, kollateral gelişiminde ve arteriogeneze önemli bir rol oynarlar. Diabetik hastalarda VEGF bağımlı monosit fonksiyonu ciddi bir şekilde azalmıştır. Bozulmuş monosit migrasyonundan sinyal transdüksiyon defekti sorumludur (135). Bu nedenle diabetik hastalarda arteriogeneze (kollateral matürasyonu) bozulmuştur.

Çalışmamızda V3-4 derivasyonlarında Q dalgasının varlığı kötü kollateraller ile birlikteydi ve bu fark tek değişkenli varyans analizinde anlamlıydı ($p=0.028$). V3-4 derivasyonlarında Q dalgası görülen toplam hasta sayısı 23 idi. Lojistik regresyon analizinde bu parametre bağımsız olarak anlamlı bulunmadı. Bu hastaların 19'unda LAD'de, 2'sinde CX'de, 2'sinde RCA'da, 3'ünde LAD ve RCA'da, 1'inde LAD ve CX' de total oklüzyon vardı. Hastaların 13'ünün ventrikülografisinde apikal akinezi,diskinezi saptandı, 5'inde hipokinezi saptandı. 3 hastada ventrikülografi yapılmadı, 2'sinde ventrikülografi normaldi, 5 hastada ise apeks hipokinetikti. Bizim olgularımızda kollaterallerin iyi gelişmiş olmaması nedeni ile özellikle LAD'nin total oklüzyonunda miyokard korunmasız kaldığı için bu hastalarda apeks hasar görmüştü. Bölgesel duvar hareket kusuru olmayan hastalarda kollateral fonksiyonu daha iyi bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda total oklüzyon sırasında beklenen (recruitable) kollateral fonksiyonu lokal duvar kusuru olan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi görülmüştür (139,140). Korunmuş ventrikül fonksiyonuna sahip hastalar kollateralleri total oklüzyon gelişiminden önce geliştirmişlerdir. Oklüzyonun geliştiği tarih bilinemez (141). Akut MI sırasında iyi koroner kollateral damar varlığında miyokard canlılığını koruyarak kontraktıl fonksiyonunu devam ettirmekte, fibrozis azalmakta, ve anevrizma oluşumu azalmaktadır (3,98,103-107). Kollaterallerin bu olumlu etkileri infarkt

lokalizasyonundan bağımsızdır (142). İyi gelişmiş koroner kollateral damarları olan hastaların akut iskekiye daha iyi bir hemodinamik cevap oluşturduğu, sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90,108).

Çalışmamızda lokal duvar hareket kusuru olanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.100$). Lokal duvar hareket kusuru olan bu hastaların daha önce MI geçirdikleri dolayısıyla iskemik episodlara duyarlı oldukları söylenebilir. İskemik episod ani MI veya ani kardiyak ölüme sebep olması için belli bir eşik değerini sürece veya şiddetçe aşması gerekmektedir. Bu eşik değeri miyokardın iskekiye duyarlılığına bağlıdır ve korunma seviyesi kollateral dolaşımın varlığına göre belirlenmiştir. Bu hastalarda koroner hastalığın prezentasyonu iyi kollateral gelişmiş olması nedeni ile ani kardiyak ölümlerle sonuçlanmamıştır. Ancak bu hastalarda koroner anjiyografi öncesi objektif olarak egzersiz testi ile veya sintigrafi ile iskemi gösterilmemiştir. Akut miyokard infarktüsli hastaların yaklaşık %50- 60 kadarında MI gelişiminden önce angina pektoris mevcuttur (65). Pek çok çalışmada kollateral dolaşımın angina pektoris olan hastalarda anginası olmayanlara göre daha iyi geliştiği gösterilmiştir (31,143,144). Thrombolysis and angioplasty in MI (TAMI) (63) çalışma grubunun sonuçları da angina pektoris olan hastaların kollateral gelişiminin ve klinik sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Yine bir başka çalışmada iyi gelişmiş kollateralleri olan hastalarda angina pektoris insidansının daha yüksek olduğu ve pozitif efor testi, kalp yetmezliği, MI, ve bölgesel duvar hareket bozukluğu insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (145). Aynı çalışmada 10 yıllık yaşam oranının iyi gelişmiş kollateralleri olanlarda yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada (61) ise preinfarktüs dönemdeki angina süresi ile kollaterallerin yaygınlığı arasında ilişki bulunamamıştır.

Hipertansif hastalarda koroner kollateral gelişimi ve yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir. Koroner arter hastalığı olanlarda koroner kollateral varlığı ile

hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofinin ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmaların sonucunda hipertansif hastaların daha iyi gelişmiş kollaterallere sahip oldukları saptanmış olup koroner kollateraller ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (90,146). İnsan ve hayvan çalışmaları epikardiyal koroner arterlerin hipertrofik ventrikülde genişlediğini göstermekle birlikte sol ventrikül hipertrofinin koroner kollateral dolaşımı neden artırdığı konusu açık değildir. Ancak miyokard iskemisiyle ilişkili bir stimulus olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon ile koroner kollateral gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak yeterli eko verisi olmadığı için sol ventrikül hipertrofisi ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Kronik böbrek hastalığı miyokardın duyarlılığını etkileyerek iskemiye yatkınlığını artırır (27). Kronik böbrek hastalığının henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü sıklığı normal popülasyona göre artmakta ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile giderek artan bir şekilde sol ventrikül hipertrofisi sıklığı %30'lara kadar çıkmaktadır. Kronik böbrek hastalığı ile birlikte ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri (dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stress gibi) koroner kollateral gelişimi için önemli stimulan olabilirler. Biz de çalışmamızda tahmini glomerüler filtrasyon hızını kollateral gelişimini bağımsız olarak etkileyen tek faktör olarak bulduk (odd's oranı: 1.012). Düşük tahmini GFR iyi kollateral gelişimi ile birlikteydi. Klinikteki öneminin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta grubunda prospektif olarak regresyon analizi yapılarak bu ilişkinin değerlendirilmesine gerek vardır.

Kollateral damarların anjiyografik görünümü sınırlıdır. Burada kontrast maddenin elle enjeksiyonunun değişkenliği, tekniğin rezolüsyonu, yaygın kollateral ağın varlığı kısıtlayan faktörlerdir (147). Kollateral damarların görülebilir olması için koroner arterin %100 ya da %99 tıkalı olması gerekir (32). Biz de çalışmamıza koroner arterlerinden (Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)) en az bir tanesinde proksimal veya orta segmentte tam tıkalı lezyon

saptanan hastaları kabul ettik. Kollateral dolaşım Cohen ve Rentrop sınıflandırılmasına göre derecelendirildi (58). Rentrop derecesi 0 veya 1 olan hastalar kollateralleri kötü gelişmiş grubu oluşturduğu için anjiografinin yukarıda bahsedilen kısıtlılığı çalışmamızı etkilememiştir.



6. SONUÇLAR

Gelişmiş koroner kollateraller iskemi sırasında kalbi iskeminin olumsuz etkilerinden hatta enfarktüs gelişiminden koruyabilirler. Akut miyokard enfarktüsü başlangıcından başarılı koroner reperfüzyona kadar geçen süredeki sınırlı değerli altm saatleri uzatabilirler. Koroner kollateral gelişim mekanizmaları ve fonksiyonel etkinliğine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır. Halen kardiyovasküler hastalığın risk faktörleri ile ilişkilerinde tam olarak açıklığa kavuşmamış bazı noktalar vardır.

Biz çalışmamızda hiperkolesteroleminin, ilerleyen yaşın, sigaranın, diabetin ve diabet gelişiminin risk faktörleri olan obesite ve metabolik sendromun kollateral gelişimi üzerine etkilerini incelemeye çalıştık fakat kollateral gelişimi ile bu risk faktörlerinin kollateral gelişimi üzerine bir ilişkisini saptayamadık.

Ayrıca çalışmamızda ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar, angina öyküsü veya USAP öyküsü olan ve olmayanlar, hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar arasında kollateral gelişimi açısından bir fark bulamadık.

Beta blokör kullanmayanlarda, düşük HDL değerleri olan hastalarda, lokal duvar hareket kusuru olan hastalarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.114$). Hastaların HDL ölçümleri her ne kadar tek değişkenli analizde $p \leq 0.20$ değerine sahip olsa da yeterli sayıda ölçüm olmadığı için lojistik regresyon analizine dahil edilmedi.

Çalışma sonucunda saptadığımız en önemli noktalardan biri V3-4 derivasyonlarında Q dalgasının varlığının kötü kollateraller ile birlikteliği idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızın bir başka önemli özelliği de tahmini GFR'nin diğer faktörlerden bağımsız olarak tek parametre olarak kollateral gelişimini etkilemesiydi.

Düşük tahmini GFR iyi kollateral gelişimi ile birlikteydi. Klinikteki öneminin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta grubunda prospektif olarak regresyon analizi yapılarak bu ilişkinin değerlendirilmesine gerek vardır.

Anlamli koroner ateroskleroðu olan hastalarda iskemik olaylara yol açan mekanizmaların açıklanmasında halen kollaterallerin pozisyonununun araştırılmasına ihtiyaç vardır. Bu ancak uzun dönem izlemli kardiyovasküler sonuçları da içine alan kollateral yaygınlığını ve fonksiyonunu prognostik açıdan inceleyen çalışmalarla mümkün olacaktır. Böylelikle koroner arter hastalığı olan olgularda yeni olayların önlenmesinde veya yaygın koroner ateroskleroðu olanlarda olayların önlenmesinde yeni fırsatlara, yeni tedavi yöntemlerine ışık tutulacaktır.



7. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kardiyovasküler hastalığın majör risk faktörleri arasında önemli bir yer tutan obesitenin, metabolik sendromun, dislipideminin, ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

METODLAR: Koroner anjiyografi yapıp epikardiyal koroner arterlerden(LAD, CX, RCA) bir tanesinde proksimal veya orta segmentte tam tıkalı lezyon saptanan 114 hasta çalışmaya alındı. Koroner arter bypass operasyonu geçiren veya perkütan girişim geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.Hastalar demografik, klinik, laboratuvar, ve anjiyografik veriler açısından değerlendirildi. Tüm hastaların koroner anjiyografileri Judkins tekniği ile yapıldı.Kollateral dolaşım Cohen ve Rentrop sınıflandırılmasına göre derecelendirildi.

BULGULAR: Hastalar kollateral gelişimi iyi (grade 2-3) ve kötü (grade 0-1) olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra tek değişkenli analiz yapıldı. Bu analiz sonucunda beta blokör kullanmayanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.114) V3-4 derivasyonlarında q dalgasının varlığı kötü kollateralle ile birlikteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.028). Lokal duvar hareket kusuru olanlarda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.100) Tahmini glomerüler filtrasyon hızı düşük olan hastalarda kollateral gelişimi daha iyi saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.090). Düşük HDL değerleri olan hastalarda iyi kollateral gelişimi gözlemlendi fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(0.112). Vücut kitle indeksinin, metabolik sendromun ve diabetin kollateral gelişimine olumlu veya olumsuz bir etkisi gösterilmedi(sırasıyla p değerleri: 0.559, 0.887, 0.528). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, beta blokör kullanımı, V3-4 derivasyonlarında q dalgasının varlığı, ve lokal duvar hareket kusuru gibi faktörler lojistik regresyon analizine alındı.Bu analizin sonucunda diğer

faktörlerden bağımsız olarak kollateral gelişimini etkileyen tek parametre tahmini glomerüler filtrasyon hızı olarak bulundu(odd's oranı: 1.012).

SONUÇ: Bu çalışmada V3-4 derivasyonlarında q dalgasının varlığı kötü kollateraller ile birlikte idi. İyi koroner kollateral damar varlığında akut MI sırasında miyokard canlılığını koruyarak kontraktıl fonksiyonunu devam ettirmekte, fibrozis azalmakta, ve anevrizma oluşumu azalmaktadır. Çalışmamızda tahmini glomerüler filtrasyon hızını kollateral gelişimini etkileyen tek bağımsız parametre olarak bulduk. Düşük tahmini GFR iyi kollateral gelişimi ile birlikteydi. Kronik böbrek hastalığı ile birlikte ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri (dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stress gibi) koroner kollateral gelişimi için önemli stimulan olabilirler Bu ilişkinin klinikteki önemini aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta grubunu içine alan prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

8.SUMMARY

OBJECTIVE:In this study we aimed to investigate influence of major cardiovascular risk factors: obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, and estimated glomerular filtration rate (GFR) on development of coronary collateral circulation.

METHODS: 114 patients with at least one total occlusion of proximal or mid coronary arteries (LAD, CX, RCA) were included. Patients who had previously undergone bypass surgery or percutaneous coronary intervention were excluded from our study. Demographic, clinical, laboratory, and angiographic data on 114 patients were collected. Coronary angiograms were performed by Judkins technique. Collateral grade was assessed using the widely accepted Rentrop criteria.

RESULTS: The patients were assigned to groups according to whether collaterals deemed to be well developed (Rentrop grades 2 and 3) or poorly developed (grades 0 and 1) were present. We found that beta blocker use, and presence of Q waves in leads V3-4 on standard 12 lead ECGs were associated with poorly developed collaterals ($p=0.114$, $p=0.028$ respectively). On the other hand regional wall motion abnormality (RWMA) present on echocardiography or ventriculography, low HDL levels, and decreased estimated GFR levels were associated with well developed collaterals ($p=0.100$, $p=0.112$, and $p=0.09$ respectively) Body mass index, metabolic syndrome, and diabetes had no effect on development of collaterals in our study (p values: 0.559, 0.887, and 0.528, respectively). Forward stepwise multiple logistic regression was performed to identify the independent predictors of collateral development using estimated GFR, beta blocker use, presence of Q waves in leads V3-4, and presence of RWMA as covariates. Estimated GFR was only parameter shown to be an independent risk factor for the development of coronary collaterals.

CONCLUSIONS: In this study the presence of Q waves in leads V3-4 was associated with poorly developed collaterals. During acute MI well developed

collaterals would preserve myocardial function and prevent myocardial fibrosis and aneurysm formation. Estimated GFR was found to be only independent risk factor for the development of coronary collaterals. Low estimated GFR was associated with well developed collaterals. In chronic renal failure disease specific risk factors such as dyslipidemia, inflammation, and oxidative stress may be important stimulants for the development of coronary collaterals. Further prospective studies with large number of patients are needed to find out clinical implications of this association.



9.KAYNAKLAR

1. Onat A. TEKHARF, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, 2003; 22.
2. Evrengül H, Dursunoğlu D, Semiz E. İskemik Önkoşullanma- Derleme. Anadolu Kardiyol Derg. 2003; 3: 144-149.
3. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation. 2003 ;107:2507-2511.
4. Despres JP. Abdominal obesity and the risk of coronary artery disease.Can J Cardiol. 1992 ;8:561-562.
5. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. Diabetes. 1985 ;34:1055-1058.
6. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. Nutrition. 1993 ;9:452-459.
7. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. Metabolism. 1999 ;48:989-994.

8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and metabolic abnormalities: the role insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374-381.

9. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2003;168:351-358.

10. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation.* 1999 4;99:2239-2242.

11. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001 ;12:218-225.

12. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999 ;56:2214-2219.

13. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Chronic Kidney Disease. *Semin in Nephrol* 2002; 22:494-506.

14. Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 2001;86:459-466.

15. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin in Nephrol* 2002;22:459-473.

16. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488-500.

17. Grobbee DE. Future perspectives in atherosclerosis research: an epidemiologic view. In: Koenig W, Hombach V, Bond MG, et al ,eds. *Progression and Regression of Atherosclerosis.* Vienna: Blackwell Scientific Publications; 1995:478-482.

18. Robinson JG, Leon AS. The prevention of cardiovascular disease. Emphasis on secondary prevention. *Med Clin North Am.* 1994 ;78:69-98.

19. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002 7;89:31C-43C; discussion 43C-44C.

20. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992 ;152 :56-64.

21. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.

22. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation.* 2003 ; 107: 2507-2511.

23. Oliver MF. Prevention of coronary heart disease-propaganda, promises, problems, and prospects. *Circulation.* 1986; 73: 1-9.

24. Moons AH, Levi M, Peters RJ. Tissue factor and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2002 ;53:313-325.

25. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res.* 1999 ;41:369-375.

26. Witte DR, Bots ML, Hoes AW, Grobbee DE. Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. *BMJ.* 2000 ;321:1552-1554.

27. Betocchi S, Hess OM. LV hypertrophy and diastolic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000 ;5:333-336.

28. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: J.W. Saunders Company; 2001: 503-528.

29. Pompa JJ, Bittl J. Coronary angiography and intravascular ultrasonography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:387-418.

30. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation.* 1992 ;85:1197-1204.

31. Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988 ;31:57-77.

32. Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1985 ;55:58-60.

33. Baroldi G, Mantero O, Scomazzoni G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res.* 1956 ;4:223-229.
34. Fulton WFM. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scot Med J.* 1964; 9:18-23.
35. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res.* 1996 ;79:911-919.
36. Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 835-837.
37. Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol.* 2000; 190:338-342.
38. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* 2000; 6:389-395.
39. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res.* 2001 ;49:507-521.
40. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res.* 2001 ;49:543-553.
41. Kastrup J, Jorgensen E, Drvota V. Vascular growth factor and gene therapy to induce new vessels in the ischemic myocardium. *Therapeutic angiogenesis. Scand Cardiovasc J.* 2001; 35: 291-296.

42. Grobbee DE. Future perspectives in atherosclerosis research: an epidemiologic view. In: Koenig W, Hombach V, Bond MG, eds. Progression and Regression of Atherosclerosis. Vienna: Blackwell Scientific Publications; 1995: 478-482.

43. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 1992; 152: 56-64.

44. Takeshita A, Koiwaya Y, Nakaramura M, et al. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. Chest. 1982; 82: 319-322.

45. 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: 484-491.

46. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. Cardiovasc Res. 2001 16; 49: 554-560.

47. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, Hillegas WB, Rocha-Singh K, Moon TE, Whitehouse MJ, Annex BH; TRAFFIC Investigators. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. Lancet. 2002; 359: 2053-2058.

48. Donnelly R, Yeung JM. Therapeutic angiogenesis: a step forward in intermittent claudication. Lancet. 2002; 359: 2048-2050.

49. Schaper W. New paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res Cardiol.* 1993; 88:193-198.
50. Scaper W. *The collateral circulation of the heart.* New York: Elsevier, 1971.
51. D'Amore PA, Thompson RW. Mechanisms of angiogenesis. *Annu Physiol.* 1987; 49: 453-474.
52. Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. *Nature.* 1980; 288: 551-556.
53. Franklin D, McKnown D, McKown M, et al. Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs. *Fed Proc.* 1981; 40: 339.
54. Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinants of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 297-303.
55. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J.* 1997 ;17.
56. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1989; 117:290-295.
57. Mohri M, Tomoike H, Noma M, Inoue T, Hisano K, Nakamura M. Duration of ischemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusions in conscious dogs. *Circ Res.* 1989; 64: 287-296.

58. 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: 469-476.

59. Hirai J, Fuzita M, Jamaniski K. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1992; 124: 19.

60. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J*. 1987; 57: 139-143.

61. Nakamura M, Uik Nakamura S, Tahma et al. Coronary collateral vessels during the early period of acute myocardial infarction their development. *J Cardiol*, 1991; 21: 605.

62. Fujita M, Nakae I, Kihara Y, Hasegawa K, Nohara R, Ueda K, Tamaki S, Otsuka K, Sasayama S. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 595-599.

63. Zoll PM, *Circulation*, Wessler S, Schlesinger MJ. Interarterial coronary anastomoses in the human heart, with particular reference to anemic and relative cardiac anoxia. *Circulation*. 1951; 4: 797-815.

64. Bishop SP, White FC, Bloor CM. Regional myocardial blood flow during acute myocardial infarction in the conscious dog. *Circ Res*. 1976; 38: 429-438.

65. Kass RW, Kotler MN, Yazdanfar S. Stimulation of coronary collateral growth: current developments in angiogenesis and future clinical applications. *Am Heart J*. 1992; 123: 486-496.

66. Gregg DE. Coronary circulation in health and disease. Philadelphia: Lea and Febiger. 1950.

67. Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia*. 1967; 23: 595-596.

68. Pasky S, Schaper W, Schaper J, et al. DNA synthesis in coronary collaterals after coronary artery occlusion in the conscious dog. *Am J Physiol*. 1982; 242: 1031-1037.

69. Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study. *Exp Mol Pathol*. 1970; 13: 51-65.

70. Madri JA, Williams SK. Capillary endothelial cell cultures: phenotypic modulation by matrix components. *J Cell Biol*. 1983; 97: 153-165.

71. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J*. 1987; 57: 139-143.

72. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, Lavie P, Roguin A, Levy AP. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation*. 1999; 100: 547-552.

73. Ferrera N. The vascular endothelial growth factor family in angiogenesis and cardiovascular disease. New York: Oxford University Press, 1999.

74. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Chen D, Symes JF, Fishman MC, Huang PL, Isner JM. Nitric oxide synthase

modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest.* 1998 1; 101: 2567-2578.

75. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, Robison WG Jr, Stiber JA, Correa R, Epstein SE, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation.* 1995; 91: 145-153.

76. Janagisava A, Uchida Y, Nakamura F, Tomara T, Kido H, Kamijo T. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992; 25: 1401-1403.

77. Taylor S, Folkman J. Protamine is a inhibitor of angiogenesis. *Nature.* 1982; 297:307.

78. Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med.* 1996;47:365-375.

79. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation.* 2000; 102: 3098-3103.

80. Papapetropoulos A, Desai KM, Rudic RD, Mayer B, Zhang R, Ruiz-Torres MP, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming-growth-factor-beta 1-stimulated capillary organization in vitro. *Am J Pathol.* 1997; 150: 1835-1844.

81. Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P, Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell

growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest.* 1994; 94: 2036-2044.

82. Munzenmazer DH, Grene AS. Opposing actions of Angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension*, 1996; 27:760.

83. Linz W, Martorana PA, Scholkens BA. Local inhibition of bradykinin degradation in ischemic hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 15: S99-109.

84. Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA. Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation.* 1979; 60: 114-121.

85. Kanazawa T. Coronary collateral circulation--its development and function. *Jpn Circ J.* 1994; 58: 151-165.

86. Laurie W, Woods JD. Anastomosis in the coronary circulation. *Lancet.* 1958; 2: 812-816.

87. Eckstein RW. Development of interarterial coronary anastomoses by chronic anemia; disappearance following correction of anemia. *Circ Res.* 1955; 3: 306-310.

88. Scheel KW, Brody DA, Ingram LA, Keller F. Effects of chronic anemia on the coronary and coronary collateral vasculature in dogs. *Circ Res.* 1976; 38: 553-559.

89. Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Alpert D, Vetovec GW. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. *Am Heart J.* 1991; 121: 876-880.

90. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.

91. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1986; 315: 417-423.

92. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, Sokil AB, Ross AM. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 4: 1088-1093.

93. Nitzberg WD, Nath HP, Rogers WJ, Hood WP Jr, Whitlow PL, Reeves R, Baxley WA. Collateral flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1985; 56: 729-736.

94. Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels: anecdote confronts science. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1983; 9: 333-337.

95. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1981; 102: 431-445.

96. Rivas F, Cobb FR, Bache RJ, Greenfield JC Jr. Relationship between blood flow to ischemic regions and extent of myocardial infarction. Serial measurement of blood flow to ischemic regions in dogs. *Circ Res.* 1976; 38: 439-447.

97. 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: 469-476.

98. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, Soriano J, Serrano JA, Elizaga J, Botas J, Lopez-Sendon JL, Delcan JL. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 512-518.

99. Fukai M, Ii M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, Negoro N, Kojima S, Ohkubo T, Hoshiga M, Nakajima O, Ishihara T. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol.* 2000; 35: 103-111.

100. 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: 1825-1831.

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

102. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Wiecha J, Tillmanns H. Prevalence and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct] *Z Kardiol.* 2002; 91: 243-248.

103. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, Friesinger GC. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1986 ;8:1256-1262.

104. Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1985; 55: 58-60.

105. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL. Noninvasive assessment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1990 ; 31: 259-270.

106. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation.* 1992; 85: 1197-1204.

107. 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: 263-271.

108. 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 4;37: 345-351.

109. Levin DC: Pathways and functional significance of the coronary collateral. *Circulation.* 1974; 50:831.

110. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.

111. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 965-967.

112. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature,* 1997; 386: 671-674.

113. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation*. 1992; 85: 1197-1204.

114. Simons M, Bonow RO, Chronos NA et al. Clinical trials in angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary. *Circulation*. 2000;102: e73-e86

115. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 54-71.

116. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*. 2002; 105: 735-741.

117. Walter DH, Rittig K, Bahlman FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002; 105: 3017-3024.

118. Fabre JE, Rivard A, Magner M, et al. Tissue inhibition of angiotensin converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation*. 1999; 99: 3043-3049.

119. Ito WD, Arras M, Scholz D, Winkler B, Htun P, Schaper W. Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischemia after femoral artery occlusion. *Am J Physiol*. 1997; 273: H1255-1265.

120. Li J, Post M, Volk R, Gao Y, Li M, Metais C, Sato K, Tsai J, Aird W, Rosenberg RD, Hampton TG, Sellke F, Carmeliet P, Simons M. PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat Med*. 2000 Jan;6(1):49-55. Erratum in: *Nat Med* 2000; 6: 356.

121. Thompson WD, Li WW, Maragoudakis M. The clinical manipulation of angiogenesis: pathology, side-effects, surprises, and opportunities with novel human therapies. *J Pathol.* 2000; 190: 330-337.

122. Klauber N, Browne F, Anand-Apte B, et al. New activity of spironolactone: inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation.* 1996; 94: 2566-2571.

123. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, Chesler L, Solt DB, Johnson MD, Molteni A, Polverini PJ, Bouck NP. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest.* 1996; 98: 671-679.

124. Pipili-Synetos E, Papageorgiou A, Sakkoula E, Sotiropoulou G, Fotsis T, Karakiulakis G, Maragoudakis ME. Inhibition of angiogenesis, tumour growth and metastasis by the NO-releasing vasodilators, isosorbide mononitrate and dinitrate. *Br J Pharmacol.* 1995; 116: 1829-1834.

125. Feleszko W, Balkowiec EZ, Sieberth E, Marczak M, Dabrowska A, Giermasz A, Czajka A, Jakobisiak M. Lovastatin and tumor necrosis factor-alpha exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer.* 1999; 81: 560-567.

126. Panet R, Markus M, Atlan H. Bumetanide and furosemide inhibited vascular endothelial cell proliferation. *J Cell Physiol.* 1994; 158: 121-127.

127. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999; 5: 1418-1423.

128. Masferrer JL, Koki A, Seibert K. COX-2 inhibitors. A new class of antiangiogenic agents. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 889: 84-86.

129. Yatsumani J, Turuta N, Wakamatsu K, et al. Clarithromycin is a potent inhibitor of tumor-induced angiogenesis. *Res Exp Med.* 1997; 197: 189-197.

130. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res.* 1991; 51: 672-675.

131. Rivard A, Fabre JE, Silver M, et al. Age dependent impairment of angiogenesis. *Circulation.* 1999; 99: 111-120.

132. Miosge N, Sasaki T, Timpl R. Angiogenesis inhibitor endostatin is a distinct component of elastic fibers in vessel walls. *FASEB J.* 1999; 13: 1743-1750.

133. The effect of age on the transendothelial migration of human T lymphocytes. *Scand J Immunol.* 1997; 75: 84-94.

134. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, Suzuma K, Bowling NL, Vlahos CJ, Aiello LP, King GL. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation.* 2002; 105: 373-379.

135. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation.* 2000; 102: 185-190.

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

137. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 475-486.

138. Fuchs S, Shou M, Baffour R, Epstein SE, Kornowski R. Lack of correlation between angiographic grading of collateral and myocardial perfusion and function: implications for the assessment of angiogenic response. *Coronary Artery Dis.* 2001; 12: 173-178.

139. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 1522-1528.

140. Meier B, Luethy P, Finci L, Steffenino GD, Rutishauser W. Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals. *Circulation.* 1987; 75: 906-913.

141. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation.* 2001; 104: 2784-2790.

142. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:512-518.

143. Nitzberg WD, Nath HP, Rogers WJ, Hood WP Jr, Whitlow PL, Reeves R, Baxley WA. Collateral flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1985; 56: 729-736.

144. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J, et al. Left ventricular function after myocardial infarction. Clinical and angiographic correlations. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 619.

145. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1989 ;117: 290-295.

146. Zenon SK, Dimitrios TK, Nicholas AM, Evangelos PM, Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 687-690.

147. Gibson CM, Ryan K, Sparano A, et al. Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis. *Am Heart J.* 1999; 137: 169-179.