

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CİDDİ KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN KULLANIMININ  
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**EFFECT OF STATIN TREATMENT ON CORONARY COLLATERAL  
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SEVERELY DISEASED CORONARY  
ARTERIES**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa İNÇ

TRABZON 2014

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CİDDİ KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN KULLANIMININ  
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**EFFECT OF STATIN TREATMENT ON CORONARY COLLATERAL  
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SEVERELY DISEASED CORONARY  
ARTERIES**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa İNÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şahin KAPLAN

TRABZON 2014

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan değerli öğretim üyelerimizden tez danışmanım Prof. Dr. Şahin KAPLAN'a, Anabilim Dalı Başkan'ımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya ve kliniğimiz diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ, Doç. Dr. İsmet DURMUŞ ve Doç. Dr. Abdulkadir KIRIŞ'a,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini hiç esirgemeyen tüm hekim arkadaşlarıma,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili aileme,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mustafa İNÇ

2014-TRABZON

**KISALTMALAR**

ABY : Akut Böbrek Yetmezliđi

ACEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADMA : Asimetrik Dimetil Arginin

AME : Akut Miyokart Enfarktüsü

ASA : Asetil Salisilik Asit

bFGF : Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

CABG : Koroner arter By-Pass greft

DM : Diyabetes Mellitus

EDRF : Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

EPC : Endotelyal Progenitör Hücre

eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

FDA : Gıda ve İlaç Dairesi

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

HIF - 1 : Hipoksi Uyarımlı Faktör

HMG-KoA : 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril Koenzim A

HT : Hipertansiyon

ICAM-1 : İntrasellüler Hücre Adezyon Molekülü – 1

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KAH : Koroner Arter hastalığı

KAI : Kollateral Akım İndeksi

KKD: Koroner Kollateral Dolaşım

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

KVH : Kardiyo Vasküler Hastalık

MHC : Büyük Doku Uygunluk kompleksi

MCP-1 : Monosit Kemoatraktan Protein - 1

NF-KB : Nükleer Faktör Kappa - B

nNOS : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

NO : Nitrik Oksit

NSTEMI : Non ST Elevasyonlu Myokard Enfaktüsü

OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

P<sub>ao</sub> : Aortik Basınç

PDECGF : Trombosit Kaynaklı Endotel Hücre Büyüme Faktörü

PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PECAM-1 : Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1

PGI<sub>2</sub> : Prostoglandin I<sub>2</sub>

P<sub>tıkayıcı</sub> : Distal Koroner Tıkayıcı Basınç

PTKA : Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

SREBP : Sterol Düzenleyici Element Bağlacısı Protein

STEMI : ST Elevasyonlu Myokard Enfaktüsü

SVB : Santral Venöz Basınç

TEKHARF: Türk Eriřkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri alışması

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü – 1

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

vWF : Von Willebrand Faktör



## İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>28</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>39</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>40</b>
<b>8.ÖZET</b>	<b>53</b>
<b>9. ABSTRACT</b>	<b>54</b>

**TABLolar LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b>	<b>Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri</b>
<b>Tablo 2.</b>	<b>Rentrop kollateral sınıflaması</b>
<b>Tablo 3.</b>	<b>Hastaların temel karakteristik özellikleri</b>
<b>Tablo 4.</b>	<b>Hastaların rentrop skoruna göre dağılımı</b>
<b>Tablo 5.</b>	<b>Kollateral dolaşımın klinik verilerle ilişkisi - Univariante analiz</b>
<b>Tablo 6.</b>	<b>Kollateral dolaşımın klinik verilerle ilişkisi – Multivariate analiz</b>
<b>Tablo 7.</b>	<b>Statin tedavisi alanlarda kollateral grupları ile statin dozu ve statin kullanım süresi arasındaki ilişki</b>



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ölüm sebeplerinin başında kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları % 39,9 ile (kadınlarda % 44,4 erkeklerde % 36,2) ölüm nedenleri arasında en üst sırada olup ikinci sıradaki % 21,1 ile neoplazmalara bağlı ölüm yer almaktadır (1). TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verilerine göre koroner arter hastalığının halkımızda 1990'dan beri yılda % 6,4 hızında arttığı saptanmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (2). Bu çalışmanın 14 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2,8 milyon kişide koroner kalp hastalığı (KKH) bulunduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda % 120, erkeklerde % 137 artacağını öngörmektedir (3). Avrupa Birliği ülkelerinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) yılda 1,5 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (4). ABD verilerine göre KAH tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini oluşturmaktadır (5). Kronik bir hastalık olan KAH hem yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun, hem de ciddi bir ekonomik sorun oluşturmaktadır.

Günümüzde cerrahi ve mekanik revaskülarizasyon teknikleri gelişmiş olmakla birlikte işlemlerin mortalite ve morbitidesi, tıkanıklığın tekrarlaması, bazı hastalarda yeterli koroner revaskülarizasyonun sağlanamaması tıkaçıcı arter hastalıklarında alternatif tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Bu alternatif yaklaşımlardan biri de koroner kollaterallerin artırılmasıdır. Koroner arterlerde ciddi darlık ya da tıkanıklık geliştiğinde devreye giren kollateral dolaşımın faydalı etkileri iyi bilinmektedir (6-8). Bu nedenle kollateral damarların moleküler düzeyde incelenmesi önem kazanmış, medikal ya da invaziv olarak

yeterli koroner revaskülarizasyon sağlanamadığı durumlarda kollaterallerin gelişimini arttırmak amacıyla yapılan çalışmalarda artış gözlenmiştir (9,10)

Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (11). Bununla birlikte kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir (12). Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjiyogenez) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoroner anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşması (arteriyogenez) şeklinde olmaktadır (13). Her iki şekilde de endotel hücreleri ve iskemik bölgeye hücum eden trombosit ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır (14). Kollateral gelişimin erken evresinde kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesinin artmasıyla büyüme sağlanmaktadır (15). Bu gelişim ve olgunlaşma esnasında endotel hücrelerinin çok önemli rolleri vardır (16,17).

HMG-KoA (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) redüktaz enziminin inhibitörleri olan statinler güçlü kolesterol düşürücü ilaçlardır ve hiperkolesterolemili hastalarda en çok tercih edilen gruptur. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, bu ilaçların vasküler sistem üzerine olumlu tesirlerinde kolesterol düşürücü etkilerinden başka mekanizmaların da rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden başka, onların eNOS, iNOS ve nNOS enzimlerini modüle ettikleri, lökosit ve trombositlerin göçünü engelledikleri, damar düz kas hücrelerinde gevşemeye neden oldukları, antioksidan etki gösterdikleri, anjiyotensin II'nin neden olduğu kalp hipertrofisini ve fibrozisini engelledikleri, antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (18-25)

Statinlerin bu pleotropik etkilerinin yanında kolesterol sentezini HMG-KoA redüktaz enzimi aracılığı ile mevalonat basamağı üzerinde etkileyerek, protein kinaz akt sinyal yolu üzerinden endotel hücreleri ve kemik iliği endotelial progenitör hücrelerinde (EPC) anjiopietin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılıklı anjiogenez ve vaskülogenezi stimüle ettikleri ortaya konmuştur (26-29).

İnsanlardaki koroner kollateral gelişimi her hastada eşit derecede olmamakta, bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılığın sebebi tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bizde bu çalışmamızda ciddi koroner arter hastalığı olan hasta popülasyonunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olan koroner kollateral dolaşımın statin kullanımı ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### ATEROSKLEROZ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasındaki değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve fibröz dokunun yerel birikiminden doğan değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır (30). Esasen yaşlı kişileri etkileyen, uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında mekanik etkilerle obstrüksiyona yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar komplikasyonları ile birlikte gelişmiş dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerindedir ve 4 major hastalık grubunu içerir. Bu hastalıklar şunlardır:

1) Koroner kalp hastalığı (Miyokart enfarktüsü, anjina pektoris, kalp yetersizliği ve koroner ölüm )

2) Serebrovasküler hastalıklar (Strok ve geçici iskemik atak)

3) Periferik arter hastalığı

4) Aortik ateroskleroz (Torasik veya abdominal aort anevrizması)

Bu vasküler hastalıklardan birinin olması diğer vasküler hastalıklar için de artmış riskin göstergesidir (31). 2002'de yayınlanan *National Cholesterol Education Program* raporunda koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanların kardiyak olay geçirme riskinin koroner kalp hastalığı olanlarla aynı olduğu belirtilmiş ve bu hastalıklar koroner kalp hastalığı eşdeğerleri olarak kabul edilmiştir (32).

Kardiyovasküler hastalıklar, genel popülasyonda yaygın olarak görülür ve özellikle 60 yaş üstü erişkinleri etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm

nedenidir. Son iki yüzyıl boyunca bu nedenle ABD’de 1 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (33). Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları ve strok nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. Ancak 1990’dan sonra artış hızı yavaşlamıştır (34). Koroner kalp hastalıkları kardiyovasküler hastalıkların 1/3-1/2’sini oluşturmaktadır. Her yıl dünya genelinde 19 milyondan fazla insanın akut kardiyak olay (akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm) geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu sayı ABD’de 1 milyon, Türkiye’de 300 000’den fazladır (35).

### **Aterosklerozun Patogenezi**

Normal arter duvarı üç histolojik tabaka içerir:

1. Tunika intima: En içteki tabakadır. Lamina elastika internanın komşuluğunda, bazal membran üzerine oturmuş tek katlı endotel hücrelerinden oluşur.
2. Tunika media: Lamina elastika internayı çevreler ve içeriği arter tipine göre değişir. Küçük arterlerde tek tabaka düz kastan oluşur. Aort gibi büyük arterlerde media tabakasında iyi gelişmiş düz kas hücreleri ile iç içe geçmiş elastinden zengin hücre dışı matriks bulunmaktadır.
3. Tunika adventisya: En dışta bulunan, kan damarları ve sinir uçlarını içeren bağ dokusudur. Diğer katmanlara göre daha seyrek bir hücre dağılımına sahiptir.

Ateroskleroz esasen intimal tabakanın hastalığıdır. Aterosklerozun patogenezinde geçerli olan teoriler şunlardır:

1. Hasara yanıt hipotezi: Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla ateroskleroz başlamaktadır.
2. Klonal teori: Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi aterosklerozu başlatan primer olaydır.
3. İnfeksiyon teorisi: *C. pneumoniae* veya virüsler gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır. Genellikle ergenlik çağlarında, makrofajlarda daha fazla lipid birikmesi, intimadaki düz kas hücrelerinde lipid damlacıklarının belirmesi ile sarı- grimsi yağ çizgileri (*fatty streak*) oluşur. Yağ çizgilerinde düz kas hücreleri yer almakla birlikte baskın hücre tipi makrofajlardır.

Ergenlik çağı sonlarında, hücreler arası alanda da küçük lipid partikül birikintileri oluşmaya başlar ve bu oluşum preaterom olarak adlandırılır. Arter duvarında kalıcı hasara yol açan ilk lezyondur. Bu hücre dışı lipid birikintilerinin bir araya gelmesiyle lipid çekirdeği ateroma oluşur. 3. ve 4. dekadlarda, lipid çekirdeği üstündeki yüzeyel intimanın yerini yavaş yavaş içinde düz kas hücrelerinin de bulunduğu granülasyon dokusu alır. Buna fibröz örtü, lezyona da fibröz plak (fibroateroma) denir. Burada makrofajlar bulunmakla beraber baskın hücre tipi düz kas hücreleridir. Aterosklerozun karakteristik lezyonu bir endotel tabakası ile kaplı düz kas hücreleri ve fibröz dokudan bir örtü ile lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, tromboz, kalsifikasyon ile arter boşluğuna doğru girinti yaparak damarın daralmasına neden olabilir. Bu yer kaplayıcı lezyonların ana yapısı fibröz doku olmakla birlikte, % 45'e varan oranlarda lipid, özellikle kolesterolden oluşmuştur (Tablo 1).

Aterosklerozun patogeneğinde halen geçerli olan modelin iki önemli bölümü vardır. Bunların ilki endotelde bozulmaya neden olacak herhangi bir olay olmadan, hasar veya fonksiyon bozukluğunun oluşması, ikincisi ise duvarın iyileştirilmesi için gerekli inhibitör sinyaller arasında bir denge sağlayarak aterosklerotik lezyonlarda ilerleme veya gerileme sağlanmasıdır (36). Hemodinamik güç dahil birçok faktörler (mekanik, homosistein, immünolojik, toksin, hiperkolesterolemi gibi) endotel tabakasının kaybına yol açarak subendotelyal dokuyu açığa çıkarır. Bu bölgeye toplanan makrofajlar dolaşımdan kolesterolü alarak köpük hücrelerini oluştururken, trombositler bu hasarlı bölgeye yapışarak çöker ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini salarak düz kas hücrelerinin mediya tabakasından intimaya göçüne ve poliferasyonuna yol açar. Endotel hasarı durumunda tetiği çeken mekanizma bilinmiyorsa da dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar patogeneğinde etkili olmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyonlar, immün hasar ve homosistein düzeylerinde artışın da endotel hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise bu faktörlerin çoğunun kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişiminde de risk faktörleri olmalarıdır (37).

**Tablo 1 :Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri**

<b>Plak tipi</b>	<b>Plak karakteriztiği</b>	<b>Lezyon tipi</b>
İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Aseptomatik
Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Aseptomatik
Preaterom	Ekstrasellüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Aseptomatik
Aterom	Geniş ekstrasellüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle aseptomatik, kararlı anjina ile birlikte olabilir.
Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Kararlı anjina pektoris veya aseptomatik
Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon	Akut koroner sendromlar veya aseptomatik lezyon progresyonu

### **Aterosklerozdaki Hücresel Mekanizmalar**

**1-Endotel hücreleri:** Endotel hücreleri normal vasküler yapılarda tek tabaka halinde bulunurlar ve yavaş turnover gösterirler. Plazma proteinleri için selektif tromborezistan geçirgenlik bariyeri sağlarlar ve çeşitli faktörlerin (PGI<sub>2</sub>, EDRF, endotelin) sentez ile sekresyonunu yaparlar (38). Ayrıca, MHC (major histocompatibility complex) antijenlerinin, kemotaktik proteinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da sağlarlar. Endotelde hasara neden olan başlıca faktörler hiperlidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, enfeksiyonlar ve immün mekanizmalardır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki bozuklukların ortaya çıkışı

aterosklerozdaki histolojik özelliklerin bulunmasından daha önce saptanır. Endotel hücre hasarı sonunda subendotelyal intimada makrofaj birikimi olur. Makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri ile düz kas hücrelerinde aktivasyon veya proliferasyon görülür

**2-Düz Kas Hücreleri:** Düz kas hücrelerinin birbirinden farklı iki fenotipik özelliği mevcut olup bunlar sentetik ve kontraktıl tiptir. Kontraktıl tip vazomotor değişikliklere karşı etki gösterir. Sentetik tip ise ekstraselüler moleküller için gerekli genlerin ekspresyonuna ve ekstraselüler matriks sentez yeteneğine sahiptir. Sentetik tip embriyolojik gelişim sırasında damarlarda ve de balon hasarı sonrası neointimada gözlenebilmektedir. Aterosklerozdaki fibroproliferasyon olayı intimaya yakın bölgelerdeki düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonudur. Fibronektin düz kas hücrelerinde kontraktıl tipten sentetik tipe dönüşümde rol oynamaktadır. Düz kas hücrelerinin sentetik tipe değişiminde ilk olay endotel ve makrofaj kaynaklı kemotaktik faktörlere cevap olarak internal elastik laminadaki migrasyondur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Ras proteinleri, G proteinleriyle ilgili membrana bağlı sinyal iletim proteinleridir ve bunlar büyüme faktör reseptör komplekslerini artırarak değişik hücre içi efektörlere (mitojen aktive edici protein kinaz ve nükleer faktör  $\kappa$ ) dönüşürler. Modifiye düz kas hücreleri lipid birikimine uğrayarak ateroskleroz lezyonlarında köpük hücreleri adını alabilirler. Ayrıca bunlar özellikle tip I kollajen gibi ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezinden de sorumludurlar. Bu düz kas hücreleri makrofajlarla beraber erken dönemde lezyon bölgesinde yoğun olarak birikirler. Zamanla bu yağ birikimleri fibrotik lezyonlara dönüşürler (39,40,41).

**3- Makrofajlar:** Aterosklerozun bütün dönemlerinde mevcuttur. Aterosklerozun erken dönemlerinde monositlerin arter duvarına adezyonu ve migrasyonu, daha sonra da makrofajlara dönüşümü önemlidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) ile monositlerin endotele adezyonunda artma gözlenir (42). Subendotelyal boşluklara olan monosit migrasyonu endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlarla ilgili kemotaktik faktörler eşliğinde olur. Bir kere intimada modifiye lipoproteinlere, sitokinlere, kemotaktik ve büyüme faktörlerine maruz kalan monositler daha uzun sürede aktive olup doku makrofajlarına farklılaşabilirler. Makrofajlar ateroskleroz lezyonlarına sadece çöpçü



hücre olarak katılmazlar. Ayrıca fokal immün olayda etkili ve fibroproliferasyonda önemli çok sayıda büyüme faktörü üretme yeteneklerine de sahiptirler.

**4- Plateletler:** Aterosklerozda endotel bütünlüğünün kaybolduğu bölümlerdeki irreversibl adezyonda rol oynarlar. Bu adezyonda, birbirinden ayrı 2 tip platelet reseptörü rol alır. Bu reseptörler glikoprotein kompleksi Ib/IxV, IIb/IIIa ve polimerik plazma glikoproteini *von-Willebrant* faktör (vWF)'dür. Adezyondan sonra aktive plateletler PDGF, FGF, TGF ve platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü (PDEC GF) açığa çıkarırlar. Bunların damar duvarındaki profilyasyonu artırma etkisi vardır. Ayrıca plateletler serotonin ve tromboksan A2 gibi vazoaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda önemli rol oynarlar (43).

## STATİNLER

Pek çok farklı sınıftan ilaçlar serum lipitlerini düzenlemektedirler; safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin, kolestipol vb.), nikotik asit (niasin), fibratlar (fenofibrat, klofibrat, gemfibrozil vb.) ve daha yakın zamanda geliştirilen kolesterol absorpsiyon inhibitörleri (ezetimib vb.) bu ilaçlardandır. Klinik çalışmalara göre en yaygın şekilde reçete edilen lipid düzenleyici tedaviler, statin olarak adlandırılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir.

Alberts ve arkadaşları, insanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan ve *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatin'i geliştirmişlerdir (44). Lovastatin'in United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir. Bunlardan lovastatin, simvastatin ve pravastatin fungal kaynaklı iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir (45).

### Statinlerin Kimyası ve Fonksiyonel Özellikleri

Statinlerin kimyasal şekilleri kabaca üç parçaya ayrılabilir;

1. Hedef enzimin substratı olan HMG-CoA analogu kısım
2. Substrat analogu olan kısma kovalent bağlı olan ve statini enzime bağlama işlevini gören kompleks bir hidrofobik halka yapısı

3. İlaçların çözünme özelliklerini, dolayısıyla pek çok farmakokinetik özelliklerini belirleyen halka yapılarına bağlı yan gruplar

Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin nispeten lipofilik bileşikler iken, pravastatin ve rosuvastatin sırasıyla hidroksil ve metan sülfonamid grupları içermeleri sebebiyle daha hidrofilik yapıdadırlar (46).

Tüm statinler substratla yarışarak HMG-CoA redüktazı inhibe ederler, ancak reaksiyonda koenzim olan NADPH'a etki etmezler, bu da HMG-CoA benzeri parçaların enzimin aktif bölgesine bağlandığını düşündürmektedir.

### **Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri**

Lovastatin ve simvastatin ön ilaç lakton şeklinde uygulanırlar ve vücutta enzimatik olarak aktif hidroksi asit formuna hidrolize edilirler, diğer statinler ise aktif hidroksi asit formunda verilirler. Tüm statinler uygulamanın ardından hızla absorbe edilerek dört saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar. Atorvastatinin absorpsiyon hızı ve oranı gün içinde alınma zamanına göre değişirken, rosuvastatinin farmakokinetik özellikleri zamandan etkilenmez (47-52). Ancak her iki ilaç içinde sabah veya akşam uygulanmaları, ilacın lipid düşürücü etkisini değiştirmez. Bunun sebebi yarılanma ömürlerinin uzun olmasıdır. Yarı ömürleri 3 saat veya daha az olan diğer statinler için en iyi uygulama zamanı, endojen kolesterol sentezinin en hızlı olduğu akşam saatlerinde verilmeleridir (51,53). Atorvastatinin yarı ömrünün yaklaşık 14 saat olması diğer statinlere kıyasla düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düşürme etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunur (54).

İleri derecede ilk geçiş eliminasyonundan dolayı, genellikle statinlerin sistemik biyoyararlanımları düşüktür (51,55). Ancak statinler için hedef organ karaciğerdir ve bu yüzden ilk geçişte alınmaları, etkileri açısından biyoyararlanımlarından daha önemlidir. Yiyecek alımının statinler üzerine etkileri değişkendir; lovastatin yiyeceklerle birlikte alındığında daha etkin şekilde absorbe edilirken,(56) atorvastatin, fluvastatin ve pravastatinin biyoyararlanımları azalır (57,58). Simvastatin ve rosuvastatin için ise herhangi bir etki saptanmamıştır (45,46). Bununla birlikte kolesterol düşürücü etkilerin, ilacın akşam yemeğiyle birlikte veya yatarken alınması durumunda değişmediği gösterilmiştir (56). Pravastatin dışındaki tüm statinler büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar, bu sebeple de bağlı olmayan yani sistemik olarak aktif ilaca maruziyet nispeten

azdır (48). Endojen kolesterol sentezinin büyük çoğunluğu karaciğerde yapılır ve statinler etki ettikleri yer olduğu için kısmen hepatoselektiftirler. Bu hepatoselektif etkiye katkıda bulunan mekanizma, statinlerin çözünürlük profili tarafından yönetilir. Lipofilik statinler için hepatosit membranından etkin ilk geçiş eliminasyonu öncelikle pasif difüzyonla gerçekleşirken, hidrofilik statinler için ana mekanizma taşıyıcı yoluyla alınmadır (60). Lipofilite etkin hepatik geçişle birlikte karaciğer dışı doku membranlarından geçişi de kolaylaştırır. Bu özellik hidrofilik statinlerin daha hepatoselektif olduğunu ortaya koyar. Statinler, ağırlıklı olarak otuzun üzerinde üyesi bulunan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi tarafından metabolize edilirler (61). Statinlerin çoğunluğu, ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra safra yoluyla atılır,(62) bu sebeple karaciğer disfonksiyonu statinle uyarılan miyopati için risk faktörüdür ve tüm üreticiler, statin reçete edilirken hasta hikayesinde karaciğer hastalığı olup olmadığına dikkat edilmesini önerirler. Karaciğer hastalığı olan kişiler statinlerden kaçınmalıdır veya bu kişilere standart dozlardan daha düşük dozlar verilmelidir (63). Yine teratojenik etki olasılığı bulunduğundan hamilelik döneminde de statinler kullanılmamalıdır.

### **Statinlerin Etki Mekanizmaları**

Statinlerin primer etkisi, LDL kolesterol düzeyini azaltmaktır. Statinlerin hipolipidemik etkisi, kolesterol biyosentezinin baskılanmasına bağlıdır. Statinler, kolesterol sentezinde rol alan HMG-CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder ve bu nedenle karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Ayrıca karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederek kan kolesterol düzeyini değiştirirler ve bu şekilde de LDL reseptör geninin ekspresyonunda artışa sebep olurlar. Hepatositler, içindeki serbest kolesterol miktarının azalmasına cevap olarak membrana bağlı SREBP (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein)'ler, proteazlar tarafından membrandan ayrılır ve çekirdeğe transloke olurlar. Ardından transkripsiyon faktörleri LDL reseptör geninin sterole cevap veren bölümüne bağlanarak transkripsiyonun ve LDL reseptör sentezinin artmasına sebep olur (64). Sonuçta karaciğerde LDL reseptör aktivitesi artar, bu durum LDL'nin karaciğerden direkt alımını uyararak LDL kolesterol düzeylerinin azalmasına yol açar. LDL öncüllerinin (VLDL) karaciğerde alımının artması da, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü azaltarak LDL düzeylerini azaltabilir. VLDL'nin karaciğerde üretiminin azalması ve VLDL kalıntılarının katabolizmasının artması, statinlerin trigliserid düzeyi üzerindeki etkisine katkıda bulunur (63). 250 mg/dl'nin üzerindeki trigliserid seviyeleri statinler tarafından çoğunlukla

düşürülür ve düşme oranı LDL kolesterolde sağlanan düşme yüzdesine benzerdir. Statinler, total kolesterolü ve LDL-kolesterolü doza bağımlı bir şekilde düşürür. Plazma kolesterol düzeylerinde meydana gelen maksimum etki 7-10 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Günlük 5 mg atorvastatin, 10 mg simvastatin, 20 mg pravastatin ve 40 mg fluvastatin, total kolesterolde ortalama %22 oranında azalma ve LDL-kolesterolde %27 oranında azalma sağlar. Statin dozunun iki katına çıkarılması, total kolesterolde %5 ve LDL-kolesterolde %7 ek azalmaya neden olur. Statinler, hipertrigliseridemi olmayan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini %5-10 oranında artırır ve trigliserid düzeylerini %10-25 oranında azaltır, ama yanıtlar değişkendir (66). Statinlerin aterojenik lipoproteinleri azaltmalarıyla ilişkili ikincil mekanizmalar ise karaciğerde apolipoprotein B100 sentezini baskılamaları ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentez ve salınımlarını azaltmalarıdır (67).

### **Statinlerin Pleiotropik Etkileri**

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleiotropik etki adı verilir. Bu etki, ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Statinlerin pleiotropik etkileri şunlardır.

#### **a. LDL Oksidasyonu Üzerine Etkisi**

Bazı LDL alt grupları oksidasyona daha yatkındırlar. Yapılan çeşitli çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin, LDL oksidasyonunu ve LDL'nin makrofajlar tarafından alınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Genel olarak veriler, statinlerin plazmadaki antioksidan kapasiteyi artırdıkları yönündedir (68).

#### **b. Antiinflamatuvar Etkisi**

Aterogenezin erken basamaklarından biri, endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu monositlerin endotele yapışması ve subendoteliyal boşluğa ilerlemeleridir. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ile büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) ve nükleer faktör kappa-B(NF-KB)'nin zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atorvastatinin bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği

gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin, hiperkolesterolemisi olan kişilerde monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını engellediği gösterilmiştir (69).

#### c. Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi

Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler, serumdaki LDL kolesterolü azaltarak plak içine giren LDL kolesterolün azalmasına sebep olurlar. Statinlerin, özellikle plağın kolesterol esterlerinin azalmasında ve birikiminin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmekte, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale gelmesini sağlamaktadır. Yine statin tedavisiyle intima ve mediada makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (68)

#### d. Endotel Üzerine Direkt Etkisi

Endotel fonksiyonunun en önemli mediatörü nitrik oksittir (NO). NO salınımında azalma sonucu trombosit adezyonu artar, vazokonstriksiyon olur, yüzey gerilimi ile lökosit adezyonu artar ve bunların sonucunda da tromboz kolaylaşır. Hiperkolesterolemide endotel disfonksiyonunun nedeni artmış oksidatif streştir ve yine hiperkolesterolemi durumunda artan endotel aracılıklı süperoksit radikalleri, NO'nun parçalanmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada, statin tedavisi alan hiperkolesterolemili hastalar tedavi başladıktan 6 ay sonra incelendiklerinde, aterosklerotik damarlarda başlangıçta var olan vazokonstriktör yanıtın tedavi ile kaybolduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde pravastatin tedavisi sonucu total kolesterolün % 31 azalması ile vazokonstriktör cevap %80 azalırken, koroner kan akımında % 60 oranında artma gözlenmiştir (70-72)

#### e. Düz Kas Hücre Çoğalması ve Göçü Üzerine Etkisi

Ateroskleroz oluşumunun en önemli basamağı, lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre çoğalması ve göç etmesidir. Yapılan deneylerde statinlerin, hücre migrasyonu ve proliferasyonunu % 70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre içi sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir (68)

#### f. Antioksidan Etkisi

Birçok çalışmada statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikal hasarında kısmi düzelme sağladığı gösterilmiştir. Lovastatin, lökositlerin uyardığı LDL oksidasyonunu azaltmakta ve süperoksit dismutaz enzimini korumaktadır (73). Fluvastatin LDL'nin ekzojen oksidasyonunu yavaşlatırken, atorvastatin'in pek çok oksidatif sistemde lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak simvastatin tedavisi alan hiperkolesterolemili kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla antioksidan özelliği olan alfa tokoferolün arttığı saptanmıştır (74).

### **KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM**

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

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

Bu nedenle, koroner kolateral damarları yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan damarlar olarak tanımlanabilir

### **Koroner kolateral dolaşımın gelişim mekanizmaları**

Kolateral damar ağının gelişim mekanizmasını anlamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta bütün koroner kolateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına karşın, bugün için insan kalbinde koroner kolateral damar gelişiminin hem mevcut kan damarlarından kılcal damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması anjiyogenez, hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının

büyüyüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel geliştiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, KKD oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Anjiyogenez ve arteriyogenez farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir.

**Anjiyogenez:** Anjiyogenez önceden var olan kan damarlarından yeni damar oluşumu demektir. Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri anjiyogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Vasküler endotel hücreleri düşük yenileme hızına sahip olmalarına karşın, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

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

Anjiyogenik uyarı sonrası lokal olarak salınan büyüme faktörleri ve enflamatuvar mediyatörler vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monosit-makrofaj birikimine neden olur. Bu enflamatuvar hücreler, yeni gelişen damar yüzey matriks ve bazal membranını yıkan matriks metalloproteinazların salınımına neden olur. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması, oraya göç edecek hücelere yer açılmasını sağlar. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalabilmek için serbesttir (80).

Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra burada çoğalır ve katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek birbirleri ile birleşirler. Oluşturdukları hücre içi vakuollerle devamlılık kurarlar ve yeni bir lümeni olan kılcal damarları meydana getirirler. Oluşan bu yeni damarlar, organ ve dokuların ihtiyacına göre anjiyogenik uyarı

doğrultusunda özelleşmeye ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler.

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

**Arteriyogenez:** Yeni oluşan damarların veya önceden var olan rudimenter kolaterallerin, vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar haline almasına arteriyogenez denmektedir.

Doğuştan var olan kolateral ağ normalde kapalıdır ve fonksiyonel değildir (81). Büyük epikardiyal koroner arterde veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde lezyon distalinde basınç düşer, iskemi ve hipoksi oluşur. Bunun sonucunda, normal damarsal bölge ile darlığın olduğu bölge arasında ve darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç farkı artar. Bu basınç farkı, tıkalı artere paralel seyreden, küçük çaplı, yüksek dirençli, rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırır (81).

Kan akım hızındaki artışa bağlı damarlarda artan duvar stresi, endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmalarına, hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına, endotel kemokinlerinin, adhezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açar (81). Bu faktörlerin salgılanması düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine yol açar (82). Bu işlemde trombosit kaynaklı büyüme faktörü önemli rol oynar. Monositler günler içerisinde kolateral damarların duvarına infiltre olur ve proteolitik olarak duvarın yeniden şekillenmesini sağlarlar (82). Böylece, kolateral damarların açılması ile tıkanıklığın distaline kan akımı sağlanmış ve miyokart iskemisi engellenmiş olur. Kolateral ağın gelişmesinde, basınç farkı dışında, distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi ve miyokart kontraktilitesinin de etkili olduğu öne sürülmektedir (83).

Koroner darlık ya da tıkanıklık sonrası meydana gelen basınç farkı sonucu açılan bu kolateral damarlar üç aşamada olgun kolaterallere dönüşürler (83). İlk 24 saati kapsayan başlangıç evresinde, gelişen basınç farkı sonucu başlayan kan akımı, artmış duvar stresi ve



salınan proteolitik enzimlerin etkisiyle internal elastik membran parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir (84). Yaklaşık üç hafta sürecek olan ikinci aşamaya enflamasyon ve hücrel proliferasyon damgasını vurur (85). Bölgeye gelip damar duvarına göç eden monositler, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücrel proliferasyonu sağlarlar (86). Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde yeniden düzenlenirler (85). Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar. Son aşamada (3. hafta-6. ay) ise hücre dışı matriksin depolanması ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı damar kalınlığı artar. Bu son aşamada kolaterallerin lümeniçi çapları 1 mm'ye ulaşarak olgun kolateraller haline gelir (87).

### **Koroner kolateral dolaşımın gelişimini etkileyen faktörler**

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

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

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

Kolateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kolateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (88).

**2-Angina pectoris:** Angina pectoris varlığı ve süresinin kolateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür (89). Fulton yaptığı otopsi incelemelerinde,

ölüm öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemlenmiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kolateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir. Fujita ve ark. (90) ise iyi gelişmiş KKD sıklığını akut miyokart enfarktüsü (AME) öncesinde anginası olanlarda %57, olmayanlarda ise %26 olarak bildirmişlerdir. Buna paralel olarak, Herlitz ve ark. (91) AME öncesinde kısa bir zaman için angina tarif eden hastalar ile karşılaştırıldığında AME öncesi daha uzun süreli angina tarif eden hastalarda enfarktüs alanlarının daha küçük olduğunu, bunun da kronik iskemiye yanıt olarak gelişen kolateral damar ağı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

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

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

**4-Kalıtsal faktörler:** Koroner kolateral dolaşımın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu gösterilmiştir (98). Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda da genetik faktörlere bağlı olarak KKD'nin farklılıklar gösterdiği görülmüştür (98).

**5-Egzersiz:** Egzersiz sırasında kalp debisi ve arteriyel dallardaki koroner kan akımı artmaktadır. Egzersizin normal şartlarda ilkel kolateral kanalların gelişimi üzerine etkisi yoktur. Egzersizin darlık öncesi damar segmentinde kan akım hızını artırması sonucu,

darlık öncesi ve sonrası segmentler arasında türbılan akım ve basınç farkı oluşmaktadır. Böylelikle, kan akımı koroner kolateral öncülleri olan anastomotik kanallara doğru yönelmektedir.

Fiziksel egzersizlerin KKD gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği görüşüne karşın, bazı çalışmalarda koroner darlığı olan hastalarda egzersizin kolateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir. İki çalışmada koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen KKD varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir yaşam tarzı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (99,100). Bir başka çalışmada egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve yeni KKD gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (101).

**6-İlaçlar:** Nitratlar ve beta-adrenerjik agonistler koroner kolateralleri genişletirken, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-agonistlerin kolateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur (102,103). Yapılan bazı çalışmalarda  $\beta$ -Blokler'in koroner kollateral gelişiminde direkt etkileri olmadığı gösterilmiştir (138). Farklı bir çalışmada ise  $\beta$ -bloker tedavisi KKD direncini artırarak ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kollateral kan akımını azalttığı bildirilmiştir (104). Başka bir çalışmada ise angina varlığında  $\beta$ -bloker ve nitrat tedavisi ile KKD gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (139).

Deneysel çalışmalarda statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın, insan çalışmalarının sayısı yetersizdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KKD'ye katkıda bulunduğu ve bunu bradikinin üzerinden etkilediği öne sürülmüştür (105). Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır (106). Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, statinin ancak üç aydan sonra ve kullanılan doz  $\geq 10$  mgr olduğunda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır (107).

Kronik koroner tıkanma olan köpek deneklerde, yüksek doz aspirin (15 mgr/kg) düşük doz aspirine (1 mgr/kg) göre kolateral vazokonstriksiyona ve KKD ağında %40'a varan azalmaya yol açmıştır (108).

Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Heparinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellediği, plasminojen aktivatör salınımını artırdığı, büyüme faktörlerinin endotel reseptörlerine bağlanmasını

engelleyen alfa-2 makroglobulinin etkisini bloke ettiği ve endotel hücre göçünü artırdığı gösterilmiştir (109). Ayrıca, heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyeleri olan VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) etkileri heparin ilavesiyle artırılabilen ve KKD gelişimi olumlu etkilenmektedir (110). Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskeminin eşik değerini yükselttiği ve miyokart enfarktüsünden sonra kolateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir (110).

**7-Endojen mediyatörlerin etkisi:** Büyüme faktörleri arasında KKD gelişimi üzerine etkisi en çok araştırılan iki faktör fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF'dir. Vasküler endotel büyüme faktörünün anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (111). Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş bireylerde VEGF düzeyi yüksek bulunurken, KKD gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (111). Fibroblast büyüme faktörü ise hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır. Koroner tıkanma olan köpeklere koroner içine ve sistemik bFGF uygulandığında, artmış endotel hücre proliferasyonuna bağlı olarak KKD yoğunluğu ve kan akımının arttığı, enfarktüs büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir (112).

Nitrik oksit, koroner kolateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenezi uyarmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını inhibe ederken endotel hücre göçü ve tüp oluşumunu tetiklemektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO gereklidir. Nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde kolateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (113).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen anti-anjiyogenik bir faktördür. Endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) endojen yarışmalı inhibitörü olarak eNOS'un üretimini ve biyoyararlanımını azaltarak NO'yu inhibe etmekte, dolayısıyla damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta, kan akımını sınırlandırmakta ve KKD gelişimi üzerine olumsuz etki göstermektedir (114).

**8-Oksidatif stres:** Enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olan, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddeler olan serbest oksijen radikalleri endojen ve eksojen antioksidanlar ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikallerinin oluşum

hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulduğu durumlarda oksidatif streten bahsedilir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynar ve vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroza artıran etkilere yol açar. Klinik ve deneysel çalışmalar, endotel disfonksiyonunun artmış serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Koroner kolateral dolaşımın gelişim sürecinde rol alan hem anjiyogenez hem de arteriyogenez mekanizmaları endotel bağımlıdır. Dolayısıyla, endotel disfonksiyonu gelişen durumlarda KKD gelişimi de etkileniyor gibi gözükmemektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres ve antioksidan tedavi ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Demirbağ ve ark. (115) koroner arterlerinden biri tam tıkalı olan 176 erkek hastada, toplam antioksidan kapasitenin plazma peroksit konsantrasyonuna bölünmesi ile elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada iyi gelişmiş kolateralleri olan hastalarda plazma peroksit konsantrasyonunun ve OSİ'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres altında yarılanma ömrü azalan NO, süperoksit anyonlarıyla birleşerek peroksinitrit meydana gelmekte, meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Meydana gelen peroksinitrit ADMA miktarında artışa ve böylece NO düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (116). Asimetrik dimetilarginin düzeyindeki bu artış endotel disfonksiyonunun derecesi ile de ilişki göstermektedir (117).

### **Koroner kolateral dolaşımın fonksiyonel önemi ve kapasitesi**

Kolateral gelişimi üzerine olan ilgi son yıllarda damar lümen çapından ziyade, kan akımı kapasitesi ve fonksiyonel önem üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar alınamamıştır. Birçok çalışmada koroner anjiyografi ile kanıtlanmış KKD ile onun suladığı poststenotik segmentin perfüzyon derecesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iyi gelişmiş KKD'ye rağmen, poststenotik segmentin kan akımı düşük bulunmuştur (116). Bu gözlem fonksiyonel vasküler durumun KKD için önemini göstermektedir.

Koroner iskemi sırasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kolateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak, kronik dönemde

iskemik yanıtın artması, neovaskülarizasyon süreci sırasında iyi gelişmiş subendokardiyal kolaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Tam gelişmiş kolateraller, düz kas hücre yapısında, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Ayrıca, bu olgunlaşmış kolateral damarlar vazomotor fonksiyonlara da (dilatasyon ve konstriksiyona yanıt verebilen) sahiptir. Koroner kolateral dolaşımın vazomotor fonksiyonu, endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaktif ilaçlardan etkilenir.

Kolateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir. Distal koroner kolateral akım, normal koroner akımın %28'ini sağladığında, lezyonlu miyokart segmentinde iskemi oluşmadığı gösterilmiştir (119). Kronik koroner tıkanması olan köpeklerde, tam gelişmiş kolateral arterlerin KKD'ye bağımlı bölgelerde istirahat ya da orta dereceli egzersizde normal düzeyde perfüzyon sağlayabilmesine karşın, zirve egzersizde veya zirve farmakolojik dilatasyonda, özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kolaterale bağımlı akımın azaldığı gösterilmiştir (98).

Akut miyokart enfarktüsü sonrası ikinci haftada kolateral kan akımı anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kolateral damarların vazodilatör kapasitesi ancak beşinci haftada tam olarak normal düzeylere gelebilmektedir (120). Buna karşın, koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle KKD hızla kaybolup anjiyografik olarak görüntülenemezken, aylar sonra tekrar tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde KKD'nin tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir (98).

### **Koroner kolateral dolaşımın klinik önemi**

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

### **Koroner kolateral dolaşımın miyokart iskemisi ve klinik seyir üzerine etkisi**

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

Cohen ve Rentrop (88) kolaterallerin antiiskemik etkinliğini test etmek için perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ile kontrollü koroner tıkanma oluşturdukları bir çalışmada, KKD varlığında, balonun şişirilmesi sırasında kolaterallerin açıldığını ve kolaterallere doğru olan kan akımının arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada elektrokardiyografik ST-segment yükselmesi, duvar hareket anormalliği ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak kolaterallerin miyokardı iskemiye karşı koruduğu gösterilmiştir.

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

### **Koroner kolateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi**

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

Koroner kolateral dolaşımın, hastaları miyokart enfarktüsünden korumadığı; buna karşın, enfarktüs boyutunu ve enfarktüs komplikasyonlarını azaltabileceği yönünde yaygın

bir görüş birliği vardır. Akut miyokart enfarktüsü sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve enfarktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. İyi gelişmiş KKD, AME sırasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibroz oranının azalmasını, miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir (123,124).

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

### **Koroner kolateral dolaşımın antiaritmik etkinliği**

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

### **Koroner kolateral dolaşımın mortalite üzerine etkisi**

Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş olan hastaların prognozu, olmayanlara göre daha iyidir. Webster ve ark. (127) koroner kalp hastalığı olan ve iyi gelişmiş KKD'ye sahip hasta grubunda mortalite oranını daha düşük bulmuşlar; Antoniucci ve ark. (128) ise AME'li hastalarda işlem öncesi KKD varlığını anjiyografik olarak değerlendirmişler ve altı aylık takipte KKD'si olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında KKD'si olanlarda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

### **Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi**

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



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

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

Koroner kolateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Rentrop sınıflaması kolateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kolateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir (129).

Rentrop ve ark. (130) stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır. Rentrop kolateral sınıflamasına göre, Rentrop 0 kolateral akım yokluğunu, Rentrop 1 zayıf kolateral akım varlığını, Rentrop 2-3 ise iyi kolateral akım varlığını gösterir (Tablo 2). Rentrop skoru 0 ve 1 olanlar kötü kollateral gelişim, 2 ve 3 olanlar iyi kollateral gelişim olarak değerlendirildi (137).

Ayrıca, yeni gelişmiş olan kolateral yolaklar, bağlantı sağladıkları anatomik yerleşimlerine göre, septal (SE), atriyal-epikardiyal (AT), bridging (BR), distal interarteryel (Dİ) olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Kolaterallerin

yaygınlığı kadar fonksiyonel olması da önemlidir. Atriyal-epikardiyal kolateral damarların diğerlerine göre daha yüksek akım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (131).

**Tablo 2: Rentrop kollateral sınıflaması**

Rentrop 0	Kollateral dolun yok
Rentrop 1	Güçlkle belirlenebilen kollateral akım var Kontrast madde kısmen kollateral damarlara geçer , ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez
Rentrop 2	Kısmi kollateral akım var. Kontrast madde kollateral damarlara geçer , ancak epikardiyal damarlar tam olarak opasifiye edilemez
Rentrop 3	Tam perfüzyon var. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve epikardiyal damarlar tam olarak opasifiye olur

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

**Koroner içi Doppler basınç ölçümleri:** Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Rentrop sınıflaması ile iyi uyum gösteren, fakat daha niceliksel veriler içeren ve miyokart perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Koroner kolateral dolaşım hakkında daha niceliksel bilgiler elde etmek için koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri kullanılabilir ve KKD'nin hemodinamik değişkenlerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (133). Basınç veya Doppler tabanlı koroner içi kolateral ölçümleri klinik olarak koroner kolateral akımların değerlendirilmesinde referans yöntemdir.

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

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

### 3. MATERYAL VE METOD

2010-2014 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümüne KAG yapılan ve NSTEMI, STEMI olmayan hastalarının verileri incelendi. Bütün hastaların yaş, cinsiyet, diyabet, lipid paneli, epikardiyal arterdeki tıkanıklık yüzdesi, rentrop skorları, eko bilgileri, geçirilmiş myokard enfarktüsü, gibi verileri kaydedildi. Koroner arterlerinde % 90 ve üzerinde darlık olan, CABG geçirmemiş, NSTEMI veya STEMI olmayan, ABY olmayan,  $EF \geq \% 50$  olup 18 yaş ve üzerinde olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, CABG geçirmiş, NSTEMI ve STEMI olan, ABY'de olan,  $EF < \% 50$  olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet, lipid paneli, eko bilgileri gibi verileri poliklinik muayene notlarından, yatış yapıldı ise hastane yatış dosyalarından taranarak elde edildi. Tüm hastaların anjio cd'leri incelenerek epikardiyal damarlardaki tıkanıklık yüzdeleri belirlenerek çalışmaya uygun olan hastaların koroner kollateral dolaşımının varlığı ve evresi Rentrop skorlama sistemine göre hesaplandı. Rentrop skoru 0-1 olanlar kötü kollateral, rentrop skoru 2-3 olanlar iyi kollateral grubu olarak sınıflandırıldı. Bir adet epikardiyal arterde % 90 ve üzerinde lezyonu olanlar tek damar hastası, 2 ve daha fazla epikardiyal arterinde % 90 ve üzerinde lezyonu olanlar çok damar hastası olarak sınıflandırıldı. Atorvastatin 10-20 mg ve rosuvastatin 10 mg alanlar düşük doz statin, atorvastatin 40-80 mg ve rosuvastatin 20-40 mg alanlar ise yüksek doz statin tedavisi alanlar olarak gruplandırıldı. Altı ay ve daha az statin tedavisi alanlar kısa 6 aydan daha uzun süre statin tedavisi alanlar ise uzun süre statin tedavisi alanlar olarak gruplandırıldı.

Klinik veriler ile kollateral grupları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla univariate analiz uygunlandı. Univariate analiz sonucunda anlamlı korelasyon gösteren değişkenlere multivariate regresyon analizi uygulandı.

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student – t testi ve değişkenlerin homojen dağılmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Gruplar arasında değişkenlerin etkilerine bakarken univariate analiz ve multivariate regresyon analizi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $< 0,05$  olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılmıştır



## 4. BULGULAR

### Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri

2010-2014 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümüne KAG yapılan yaklaşık 2000 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 171 tanesinin çalışmaya uygun olduğu belirlendi ve çalışmaya alındı

Hastaların 55'i (% 32,2) kadın, 116'sı (% 67,8) erkek idi. Hastaların % 14,6'sında diyabetes mellitus mevcuttu. Hastaların 71'i (% 41,5) statin kullanmaktaydı. Statin kullanma süresi ortalama  $26,6 \pm 19,7$  ay olup, en sık kullanılan statin atorvastatin 20 mg (% 33,8) idi. Hastaların 32'si (% 18,7) daha önceden myokard enfarktüsü geçirmişti. 42 hastada (% 24,6) çok damar hastalığı mevcuttu ( Tablo 3).

**Tablo 3: Hastaların temel karakteristik özellikleri**

		Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	116	68,7
	Kadın	55	32,2
<b>Kollateral gelişimi</b>	İyi	62	36,3
	Kötü	109	63,7
<b>Statin</b>	Kullanan	71	41,5
	Kullanmayan	100	58,5
<b>ACEİ</b>	Kullanan	59	34,5
	Kullanmayan	112	65,5
<b>Hipertansiyon</b>	Var	37	21,6
	Yok	134	78,4
<b>Geçirilmiş Myokard</b>	Var	32	18,7
<b>Enfarktüsü</b>	Yok	139	81,3
<b>Başvuru şekli</b>	SAP	132	77,2
	UAP	39	22,8
<b>Beta bloker</b>	Kullanan	34	19,9
	Kullanmayan	137	80,1
<b>Ca kanal blokeri</b>	Kullanan	31	18,1
	Kullanmayan	140	81,9
<b>ASA</b>	Kullanan	45	26,3
	Kullanmayan	126	73,7
<b>Diyabetes mellitus</b>	Yok	146	85,4
	Var	25	14,6

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ASA: Asetil salisilik asit, Ca: Kalsiyum

Hastaların anjiyografik özelliklerine bakıldığında tek damar hastalığı olan 129 (% 75,4) hasta, çok damar hastalığı olan 42 (% 24,6) hasta mevcuttu. Tek epikardiyal damarda % 90 ve üzerinde lezyonu olan hastalarda en sık tutulan epikardiyal damar 57 (% 44,2) hasta ile LAD epikardiyal arteri idi.

. Hastaların EF aralığı % 50 - 68 ortalama EF %  $58,64 \pm 5,8$  idi. Ortalama Hgb  $13,69 \pm 1,8$  ortalama kreatin değeri  $0,85 \pm 0,23$  ortalama yaş  $64,61 \pm 11,7$  idi.

Anjiyografik olarak değerlendirilen 171 hastada, rentrop sınıflamasına göre 70 (% 40,9) hastanın rentropu 0, 39 (% 22,8) hastanın rentropu 1, 27 (% 15,8) hastanın rentropu 2, 35 (% 20,5) hastanın rentropu 3 olarak hesaplandı.

**Tablo 4: Hastaların rentrop skoruna göre dağılımı**

<b>Rentrop Skoru</b>	<b>SAYI</b>	<b>%</b>
0	70	40,9
1	39	22,8
2	27	15,8
3	35	20,5

Çalışmada rentrop skoru 0 ve 1 olanlar kötü kollateral gelişim, 2 ve 3 olanlar iyi kollateral gelişim olarak gruplandırıldı (137).

Rentrop skoruna göre 109 (% 63,7) hastanın kollateral gelişimi kötü, 62 (% 36,3) hastanın ise kollateral gelişimi iyiydi.

İyi kollateral gelişimi ile kötü kollateral gelişimi olanlar cinsiyet, yaş, medikal tedavi, hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığı, ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin, kreatin, LDL düzeyleri, geçirilmiş myokard enfarktüsü öyküsü, başvuru şekli, çok damar hastalığı varlığı açısından değerlendirildi.

İyi kollateral grubunda ortalama yaş  $66,2 \pm 11,8$  kötü kollateral grubunda ise  $63,6 \pm 11,6$  bulundu. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İyi kollateral grubunda 43 erkek 19 kadın hasta varken kötü kollateral grubunda 73 erkek 36 kadın hasta vardı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İyi kollateral ve kötü kollateral grubu arasında DM ve HT varlığı iki grupta da birbirine benzerdi. Her iki grupta Ca kanal blokeri, ASA kullanımı, ortalama LDL, kreatin, Hgb, EF değerleri, geçirilmiş myokard enfarktüsü öyküsü, başvuru şekli birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ )

İyi kollateral grubunda statin kullanımı daha fazlaydı (%64,5) ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p: < 0,001$ ). ACEİ kullanımı da iyi kollateral grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti (% 46,8 , % 22,9  $p: 0,01$ ). Beta bloker kullanımı iyi kollateral grubunda 20 hasta kötü kollateral grubunda 14 olup istatistiksel olarak anlamlı



derecede iyi kollateral grubunda daha yüksekti (p: 0,003). Ayrıca iyi kollateral grubunda çok damar hastalığı daha yüksekti (p: 0,01). (Tablo 5)

**Tablo 5: Kollateral dolaşımın klinik verilerle ilişkisi - Univariante analiz**

Univariate analiz				
		İyi kollateral n:62	Kötü kollateral n:109	p değeri
<b>Değişkenler</b>				
<b>Cinsiyet</b>	<b>E/K</b>	43/19	73/36	0,74
<b>Yaş</b>	<b>(ort ± sd)</b>	66,2 ± 11,8	63,6 ± 11,6	0,16
<b>HT</b>	<b>n (%)</b>	15 (%24,2)	22 (%20,2)	0,54
<b>DM</b>	<b>n (%)</b>	8 (%12,9)	17 (%15,6)	0,63
<b>Geçirilmiş Myokard Enfarktüsü</b>	<b>n (%)</b>	12 (%19,4)	20 (%18,3)	0,87
<b>Çok damar Hastalığı</b>	<b>n (%)</b>	22 (%35,5)	20 (%18,3)	0,01
<b>Başvuru şekli</b>				
<b>SAP</b>	<b>n (%)</b>	47 (%75,8)	85 (%78)	0,74
<b>UAP</b>	<b>n (%)</b>	15 (%24,2)	24 (%22)	
<b>Statin</b>	<b>n (%)</b>	40 (%64,5)	31 (%28,4)	0,001
<b>ACEİ</b>	<b>n (%)</b>	29 (%46,8)	30 (%27,5)	0,01
<b>Ca kanal blokeri</b>	<b>n(%)</b>	14 (%22,6)	17 (%15,6)	0,25
<b>Beta bloker</b>	<b>n (%)</b>	20 (%32,3)	14 (%12,8)	0,003
<b>ASA</b>	<b>n (%)</b>	17 (%27,4)	28 (%25,7)	0,80
<b>EF</b>	<b>(ort ± sd)</b>	57,7 ± 5,9	59,1 ± 5,7	0,11
<b>LDL</b>	<b>(ort ± sd)</b>	130 ± 50,4	140 ± 40,7	0,15
<b>Hgb</b>	<b>(ort ± sd)</b>	13,5 ± 1,7	13,8 ± 1,8	0,41
<b>Kreatinin</b>	<b>(ort ± sd)</b>	0,89 ± 0,2	0,82 ± 0,2	0,08

ASA: Asetilsalisilik asit, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, DM: Diyabetes mellitus, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, Hgb:Hemoglobin, HT: Hipertansiyon K: Kadın, E: Erkek, LDL:düşük dansiteli lipoprotein, ort±sd: Ortalama ± standart sapma, p<0.05.

Klinik veriler univariate analiz ile iyi ve kötü kollateral grubu arasında değerlendirildiğinde statin kullanımı, beta bloker kullanımı, ACEİ kullanımı ve çok damar

hastalığı her iki grupta istatistiksel olarak farklıydı. Univariate analiz sonucunda anlamlı korelasyon gösteren değişkenlere multivariate regresyon analizi uygulandı. (Tablo 6)

**Tablo 6: Kollateral dolaşımın klinik verilerle ilişkisi – Multivariate analiz**

			Multivariate analiz			
		İyi kollateral n:62	Kötü kollateral n:109	p değeri	OR	95 % CI
Değişkenler						
<b>Çok damar Hastalığı</b>	n (%)	22 (%35,5)	20 (%18,3)	0,09	1,93	0,89 - 4,19
<b>Statin</b>	n (%)	40 (%64,5)	31 (%28,4)	0,001	3,96	1,87 - 8,40
<b>ACEİ</b>	n (%)	29 (%46,8)	30 (%27,5)	0,76	0,88	0,38 - 2,03
<b>Beta bloker</b>	n (%)	20 (%32,3)	14 (%12,8)	0,03	2,62	1,05 - 6,56

Multivariate regresyon analizinde statin kullanımı ve beta bloker kullanımı ile iyi kollateral gelişimi açısından anlamlı korelasyon saptandı ve bu korelasyon en güçlü olarak statin kullanımında mevcuttu.

Sadece statin kullananlarda iyi ve kötü kollateral gruplarında statin kullanım dozu ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında bir fark yoktu. Bunun sebebi belki bizim hasta sayımızın göreceli olarak daha az olması olabilir. Statin kullanım süreleri açısından her iki grup değerlendirildiğinde ise yine her iki grup arasında fark yoktu

**Tablo 7: Statin tedavisi alanlarda kollateral grupları ile statin dozu ve statin kullanım süresi arasındaki ilişki**

<b>Univariate analiz</b>				
		<b>İyi kollateral</b>	<b>Kötü kollateral</b>	
		<b>n:40</b>	<b>n:31</b>	<b>p değeri</b>
<b>Değişkenler</b>				
<b>Statin dozu</b>				
<b>Yüksek doz</b>	<b>n (%)</b>	16 (%40)	9 (%29)	0,33
<b>Düşük doz</b>	<b>n (%)</b>	24 (%60)	22 (%71)	
<b>Kullanım süresi</b>				
<b>Kısa</b>	<b>n (%)</b>	5 (%12,5)	9 (%29)	0,09
<b>Uzun</b>	<b>n (%)</b>	35 (%87,5)	22 (%71)	

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde ölüm sebeplerinin başında kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Kronik bir hastalık olan KAH hem yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun, hem de ciddi bir ekonomik sorun oluşturmaktadır. Her ne kadar günümüzde cerrahi ve mekanik revaskülarizasyon teknikleri gelişmiş olsa da işlemlerin mortalite ve morbiditesi, tıkanıklığın tekrarlaması, bazı hastalarda yeterli koroner revaskülarizasyonun sağlanamaması tıkaçıcı arter hastalıklarında alternatif tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Bu alternatif yaklaşımlardan biri de koroner kollaterallerin arttırılmasıdır.

Koroner arterlerde ciddi darlık ya da tıkanıklık geliştiğinde devreye giren kollateral dolaşımın faydalı etkileri iyi bilinmektedir (6-8). Bu nedenle kollateral damarların moleküler düzeyde incelenmesi önem kazanmış, medikal ya da invaziv olarak yeterli koroner revaskülarizasyon sağlanamadığı durumlarda kollaterallerin gelişimini arttırmak amacıyla yapılan çalışmalarda artış gözlenmiştir (9,10). Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (11). Bununla birlikte kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir (12). Bizde çalışmamızda % 90 ve üzerinde koroner arter darlığı olan hastalarda statin kullanımının koroner kollateral dolaşım üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Daha önceki çalışmalarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden baska, onların eNOS, iNOS ve nNOS enzimlerini modüle ettikleri, lökosit ve trombositlerin göçünü engelledikleri, damar düz kas hücrelerinde gevsemeye neden oldukları, antioksidan etki gösterdikleri, anjiyotensin II'nin neden olduğu kalp hipertrofisini ve fibrozisini engelledikleri, antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları ayrıca kolesterol sentezini HMG-KoA

redüktaz enzimi aracılığı ile mevalonat basamağı üzerinde etkileyerek, protein kinaz akt sinyal yolu üzerinden endotel hücreleri ve kemik iliği endotelyal progenitör hücrelerinde (EPC), anjiopietin-1 ve VEGF aracılıklı anjiogenez ve vaskülogenezi stimüle ettikleri ortaya konmuştur (18-29).

Statinlerin vasküler oluşumu indüklediği ve KKD gelişimini hızlandırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, statinlerin 3 aydan uzun süre kullanımında ve 10 mg ve üzeri dozlarda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda da statin kullanımı iyi kollateral dolaşımı olan grupta kötü kollateral dolaşımı olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p: <0,001). Statin kullanımının kollateral dolaşımını olumlu yönde etkilediği ortaya konmuştur. İyi kollateral ile kötü kollateral grupları arasında statin kullanım süreleri ve statin kullanım dozları ile kollateral gelişimi açısından bir ilişki saptanamadı. Bunun sebebi belki göreceli olarak bizim hasta sayımızın az olması olabilir

Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmesine karşın (93,94) bu çalışmada diyabet varlığı iyi ve kötü kollateral grubunda benzer bulunmuştu. Bunun da sebebi statin kullanımının koroner kollateral gelişimini modüle ettiği olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda  $\beta$ -Bloklerler'in koroner kollateral gelişiminde direkt etkileri olmadığı gösterilmiştir (138). Farklı bir çalışmada ise  $\beta$ -bloker tedavisi KKD direncini artırarak ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kollateral kan akımını azalttığı bildirilmiştir (104). Tatlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise angina varlığında  $\beta$ -bloker ve nitrat tedavisi ile KKD gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu veriyi destekler nitelikte olup kollateral dolaşımı iyi olan grupta  $\beta$ -bloker kullanımı daha fazla idi (p:0,003). İskeminin kollateral büyüme ve gelişmeyi arttırması ve  $\beta$ -blokerlerin de daha sık olarak iskemik semptomları olan hastalarda kullanılması bu birlikteliği açıklayabilir.

Koroner kollateral dolaşım (KKD) üzerine yaşın olumsuz etki gösterdiğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda yaşın kollateral gelişimine böyle bir etkisi gözlemlenmemiştir (140,141).

ASA prostaglandin sentezinin inhibisyonuyla kollateral kan akımında ciddi gerilemeye yol açtığı önceki çaişmalarda ortaya konmasına karsın (108) çaişmamızda ASA kullanımının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi her iki grupta benzerdi.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KKD'ye katkıda bulunduğı ve bunu bradikinin üzerinden etkilediğı öne sürülmüştür (105). Bizim çaişmamızın sonucularıda bu veriyi destekler nitelikte olup iyi kollateral gelişen grupta ACEİ kullanımı daha fazlaydı. (p: 0,01)

Miyokart iskemisinin koroner kolateral gelişimini tetiklediğı bilinmektedir. Darlığın ciddiyeti KKD gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Darlık ne kadar ciddi ise kolaterallerin görüntülenebilme olasılığı o derece yüksektir (85). Kolateral gelişimi için darlık derecesinin en az %80, kolaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gerekir. Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kolateral gelişimini uyarabilmektedir (88). Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde ilerleme gösterdiği durumlarda kolateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KKD ağı olduğu gösterilmiştir (77). Bunların yanında anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kolateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir. Ayrıca iskemi yükünün fazla olduğu hastalarda kollateral gelişimin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Bu bilgiler, çaişmamızda kollateral dolaşımı iyi olan grupta, kollateral dolaşımı kötü olan gruba göre çok damar hastalığı varlığının daha yüksek olmasını (p: 0,01) açıklamaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada koroner anjiyografi yapıp %90 ve üzerinde lezyonu alan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların koroner kollateral dolaşımı ile klinik verilerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Elde edilen sonuçlar:

1- Statin kullanımının koroner kollateral dolaşımı iyi olan grupta daha fazla olduğu ve statin kullanımının koroner dolaşımı olumlu yönde etkilediği ortaya kondu.

2- Statin kullanımı koroner kollateral dolaşımı olumlu yönde etkilerken iyi ve kötü koroner kollateral dolaşımı olan grupta statin kullanım süreleri ve dozları açısından bir fark olmadığı saptandı.

3- Beta bloker ve ACEİ kollateral gelişimi üzerine olumlu etkileri ortaya konarken Ca kanal blokerlerinde böyle bir etki saptanmadı.

4- Koroner kollateral dolaşımı iyi olan hastalarda koroner dolaşımı kötü olanlara göre daha fazla çok damar hastalığı saptandı

5- Cinsiyete göre koroner kollateral dolaşımı incelendiğinde cinsiyetin koroner kollateral gelişiminde anlamlı bir farka neden olmadığı anlaşıldı.

Sonuç olarak koroner anjiyografi yapıp %90 ve üzerinde lezyonu olan hastalar incelendiğinde statin ve beta bloker kullanımının koroner kollateral dolaşımını olumlu yönde etkilediği akılda tutulmalıdır

## 7. KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr)
2. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol DernArş 2013;41.
3. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah(eds).The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
4. Greaves, D.R. and Channon, K.M., “Inflammation and immune responses atherosclerosis”, *Trends in Immunology*, vol. 23, no. 11, 535-541, 2002.
5. Roger VL, GoAS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, BordenWB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
6. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570-7.
7. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23.
8. Charley R, Cohen M. The role of coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am heart J* 1993;126:937-45.
9. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, et al. Angiogenesis gene therapy: Phase I assessment of direct intramyocardial administration of



an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:468-74

10. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:2800-4.

11. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation*. 1996 15;94:610-3.

12. 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;121:876-80.47

13. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.

14. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999;43:44-57.

15. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.

16. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factor and the vascular endothelium. *Am Heart J*. 1996;131:379-84.

17. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Markert T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:513-8.

18. Napoli PD, Taccardi AA, Gioacchino LD. Regulation of endothelial function in coronary microcirculation by HMG-CoA reductase drugs. *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl 4): 20S-23S

19. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Research* 2002; 942:23-30

20. Denoyellea C, Albaneseb P, Uzan G, Honga L, Vanniera JP, Soriac J, Soria S. Molecular mechanism of the anti-cancer activity of cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, on aggressive human breast cancer. *cells Cellular Signalling* 2003; (15): 327–338
21. Dogan BSO, Topal G, Takır S, Alp F\_, Kaleli D, Özdemir O. Relaxant effects of pravastatin, atorvastatin and cerivastatin on isolated rat aortic rings. *Life Sciences* 2005; (76): 1771–1786
22. Imaeda A, Kaneko T, Aoki T, Kondo Y, Nakamura N, Nagase H, Yoshikawa T. Antioxidative effects of fluvastatin and its metabolites against DNA damage in streptozotocintreated mice. *Food and Chemical Toxicology* 2002; (40): 1415–1422
23. Naito Y, Katada K, Takagi T, Tsuboi H, Kuroda M, Handa O, Kokura S, Yoshida N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein. *World J Gastroenterol* 2006; (13):2024-2030
24. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; (10):482-486.
25. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, Cottens S, Takada Y, Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Med* 2001;(7): 687-692.
26. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004-10.
27. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone-marrow derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001;108:399-405.
28. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391-7.

29. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-90.
30. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7-12.
31. Lee, AJ, Price, JF, Russell, MJ. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2004; 110:3075.
32. 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). *Circulation* 2002; 106:3143.
33. Cooper, R, Cutler, J, Des vigne-Nickens, P. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
34. Murabi to, JM, Evans, JC, Larson, MG. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1939.
35. Cooper, R, Cutler, J, Des vigne, Nickens, P. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
36. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48:149-51.
37. Noll G, Lüscher TF. Influence of lipoproteins on endothelial function. *Thromb Res* 1994; 74:45-54
38. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86:12-19.
39. Davies MG, Ramkumar V, Geetys T. The expression and functional of Gprotein in experimental intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1994; 94:1680-89.

40. Irani K, Herzlinger S, Finkel T. RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202:1252-58.
41. Westerbond A, Mýlls J, Marek JM. Immunocytochemical determination of cell type and proliferation rate in human vein graft stenosis. *J Vasc Surg* 1997; 25(1):64-73.
42. Faruqi RM, Di Corleto PE. Mechanism of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69:19-29.
43. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86:95-9
44. Alberts AW, Chenj, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Alberts SG, Hensens O, Hirsfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 77: 3957-3961, 1980
45. Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Invest Drugs*. 11:125–141, 2002
46. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 42 65–89, 1991
47. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMGCoA reductase. *Pharmacol Res*. 31 9–27, 1995
48. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 84 413–428, 1999
49. Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 9 2653–2661, 2000

50. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.* 36:604–609, 1996
51. Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 32 630–638, 1992
52. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMGCoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 54: 472–477, 2002
53. Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 29: 239–243, 1990
54. Naoumova RP, Dunn S., Rallidis L. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res.* 38 1496–1500, 1997
55. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 42 1141–1160, 2003
56. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 52 1639–1645, 1995
57. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 35: 990–994, 1995
58. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 6 375S–382S, 1993
59. Pan HY, DeVault AR, Brescia D. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 31 291–294, 1993
60. Hamelin BA, Turgeoun J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *TiPS.* 19 36–37, 1998

61. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism – monograph for physicians. *Arch Intern Med.* 160 2273–2280, 2000-56-
62. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 341 498–511, 1999
63. Mosca L. Hiperlipidemi Tedavisi. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Crawford Kardiyoloji. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti. Türkçe 1. baskı.2003.Bölüm 1:7.1-7.19.
64. Brown MS, Goldstein JL. A receptor – mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 232: 34- 47, 1986
65. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 81: 66B-69B, 1998
66. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1996; 125: 990-1000.
67. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for the regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest.* 80 1692–1697, 1987
68. Koh KK, Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47:648-57.
69. Ferro D, Parotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-31.
70. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: AN update of its pharmacological properties and use in dislipidemia. *Drugs* 2001;61:1835-81.
71. Liao JK. Beyond lipid lowering the rol of statins in cardiovascular protection. *Int Cardiol* 2002;86:5-18.

72. Amerongen GN, Vermeer MA, Aminou PN, Lankelma J, Emeis JJ, Hinsbergh VWM. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-09.
73. Cucchiara B, Kansler SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neur Sci.* 187: 81-89, 2001
74. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ, Delpont R, Vermaak WJ, Vorster HH. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Chim Acta.* 263 1 :67-77, 1997
75. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
76. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
77. Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res* 1956;4:223-9.
78. Takeshita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Torii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 1982;82:319-22.
79. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.
80. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart* 2003;89:1352-7.
81. Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967;23:595-6.
82. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49:507-21.
83. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
84. Schaper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res* 1971;28:671-9.
85. Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994;58:151-65.
86. Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999;43:835-7.

87. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-3.
88. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
89. Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964;9:18-23.
90. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139-43.
91. Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, Hjalmarson A. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14:484-91
92. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
93. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
94. Çelik T, Çelik M, İyisoy A, Işık E. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish-Letter] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:429-30.
95. Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:281-5.
96. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
97. Yılmaz MB, Bıyıkoğlu SF, Akın Y, Güray U, Kısacık HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1541-5.
98. Ganz P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. W. B. Saunders; 1997. p. 1087-108.



99. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971;284:1277-81.
100. Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1976;36:136-40.
101. Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA. Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979; 60:114-21.
102. Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res* 1993;27:249-54.
103. Pupita G, Mazzara D, Centanni M, Rimatori C, Ferretti GF, Dessì-Fulgheri P, et al. Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J* 1993;126:86-94.
104. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
105. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003;67:535-8.
106. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006;29:135-41.
107. Dinçer İ, Ongun A, Turhan S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17:561-5.
108. Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87:583-9.
109. Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, Rajaratnam JB. Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol* 1988;48:244-51.
110. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:248-53.
111. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.

112. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145-53.
113. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 2):H752-60.
114. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
115. Demirbağ R, Gür M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel O, Andaç MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol* 2007;116:14-9.
116. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.
117. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98: 1842-7.
118. Smith SC Jr, Gorlin R, Herman MV, Taylor WJ, Collins JJ Jr. Myocardial blood flow in man: effects of coronary collateral circulation and coronary artery bypass surgery. *J Clin Invest* 1972;51:2556-65.
119. Dağdelen S. Editöryel yorum: Koroner arter hastalığında kollateral dolaşım ve sol ventrikül fonksiyonları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:96-7.
120. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1088-93.
121. Spain DM, Bradess VA, Iral P, Cruz A. Interecoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation* 1963; 27:12-7.
122. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1976;37:345-51.
123. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1256-62.

124. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38:263-71.
125. Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:827-31.
126. Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974;69:371-8.
127. Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol* 1974;33: 195-200.
128. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:121-5.
129. de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:197-202.
130. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84.
131. Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002;105:168-73.
132. Seiler C, Billinger M, Fleisch M, Meier B. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart* 2001;86:540-6.
133. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-9.
134. Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after

reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:949-55.

135. McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J* 1993;14:336-43.

136. Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:742-6.

137. Koerselman J, Yolanda VDG, Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:2507-11.

138. Marcus ML. The coronary circulation . In Marcus ML (ed): *The coronary Circulation in Health And Disease*. New york, McG-rav-Hill Book Co.1983 pp. 221-241.

139. Tatlı E, Yıldız M, Gül Ç, Aktöz M, Özçelik F, Özbay G. Total tıkalı tek damar hastalığı bulunan koroner arter hastalarında koroner kollateral damar gelişimi. *T Klin J Cardiol* 2001;14:282-5.

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

141. Mason MJ, Walker SK, Patel DJ, Paul VE, Ilesley CD. Influence of clinical and angiographic factors on development of collate-ral channels. *Coron Artery Dis* 2000;11:573-8.

## 8- ÖZET

### **Ciddi koroner arter hastalarında statin kullanımının koroner kollateral gelişim üzerine etkisi**

**Amaç:** KAG yapılıp % 90 ve üzerinde lezyonu olan hastalarda statin kullanımının koroner kollateral dolaşımı üzerine etkisi araştırılacaktır.

**Yöntem:** 2010-2014 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümünde KAG yapılan ve NSTEMI, STEMI olmayan 171 hastanın verileri incelendi. Retrospektif olarak dosya kayıtlarından demografik verileri ve KAG verileri incelenerek değerlendirmeye alındı. Statin kullanımı ile koroner kollateral gelişimi arasındaki ilişki incelendi

**Bulgular:** Hastaların 116'sı (%67,8) erkek, yaş aralığı 35-96 (ortalama 64,61±11,7) idi. Hastaların 71'i (% 41,5) statin kullanmaktaydı. Statin kullanma süresi ortalama 26,6 ± 19,7 ay olup, en sık kullanılan statin atorvastatin 20 mg (% 33,8 ) idi.Kollateral sınıflaması rentrop skoruna göre yapıldı ve 62 (%36,3) hastanın ise kollateral gelişimi iyiydi. Multivariate analiz ile demografik veriler, klinik ve anjiyografik parametreler arasından iyi kollateral gelişiminde statin tedavisi ve beta bloker bağımsız prediktörler olarak bulundu. En güçlü prediktör ise statin tedavisi almaktı. (p: < 0,001 , OR (%95) 3,96)

**Sonuç:** Koroner anjiyografi yapılıp % 90 ve üzerinde lezyonu olan uygun hastalar incelendiğinde statin kullanımının iyi kollateral olan grupta daha fazla olduğu ve statin kullanımının koroner kollateral gelişimi olumlu yönde etkilediği akılda tutulmalıdır

**Anahtar Kelimeler:** Koroner kollateral gelişim, Statin,

## 9- ABSTRACT

### **Effect of statin treatment on coronary collateral development in patients with severely diseased coronary arteries**

**Objectives:** We aimed to investigate the effect of statin treatment on coronary collateral development in patients with coronary artery disease ( $\geq 90\%$  stenosis) at coronary angiography

**Methods:** Between 2010-2014, 171 patients who underwent CA at KTÜ Cardiology clinic and had not diagnosed as non ST elevated MI (NSTEMI) or ST elevated MI (STEMI) enrolled. Baseline characteristics and CA data were assessed retrospectively. Relationship between statin treatment and coronary collateral development was evaluated.

**Results:** Among 171 patients, 116 were men (67,8%); mean age was  $64,61 \pm 11,7$ , 71 (41,5%) had already been receiving statin treatment. The mean statin usage time was  $26,6 \pm 19,7$  months. The most commonly atorvastatin 20 mg was used (38,8%). Collateral grading made with Rentrop score and 62 of patients had good collaterals. In multivariate analyse, among demographic, cilinical and angiographic parameteres evaluated. Statin and beta blocker treatment were found to be independent predictors of better collateral formation. The most powerfull predictor was statin treatment ( $p: < 0,001$  , OR (95%) 3,96).

**Conclusion:** Statin treatment is associated with better coronary collateral development in patients who undervent coronary angiography and had  $\geq 90\%$  stenosis. We speculated that statin treatment may increase coronary collateral development

**Keywords:** Coronary collateral development, Statin