

T.C. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi: Doç.Dr. Sadi GÜLEÇ

KADINLARDA KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

108459

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel TURHAN

108459

ANKARA-2001

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emekleri bulunan başta Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Derviş Oral ve tez yöneticim Doç. Dr. Sadi Güleç olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Sibel Turhan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-3
GENEL BİLGİLER.....	4-16
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17-19
BULGULAR.....	20-29
TARTIŞMA.....	30-38
SONUÇ.....	39-40
ÖZET.....	41-44
KAYNAKLAR.....	45-54

GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş toplumlarda görülen ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olan koroner arter hastalığı (KAH) kadınlar arasındaki ölümlerin yaklaşık olarak %30'undan sorumludur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kadınlarda akut miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası mortalitenin erkeklerden fazla olduğunu göstermiştir.^{1,2,3} Kadınlardaki yüksek mortalitenin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, Mİ geçiren kadınların erkeklere göre daha yaşlı olması, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kalp yetmezliği, angina pectoris, inme ve lipid yüksekliği gibi bulguların kadınlarda daha fazla görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca trombotik ve fibrinolitik aktivitedeki farklılıklar ve tedavi yaklaşımındaki değişikliklerin de (kardiyak kateterizasyon ve koroner arter bypass operasyonunun kadınlarda daha az yapıldığını gösteren çalışmalar vardır⁴) kadınlarda yüksek mortalitenin sebeplerinden olabileceği iddia edilmektedir. Koroner arter hastalığının klinik prezentasyonu da her iki cinsten farklı olmaktadır. Kadınlar genellikle angina pectoris ile başvururken erkeklerde Mİ ile başvuru oranı daha fazladır. Miyokard infarktüsü tanısı olanlar arasında ise Q dalgalı Mİ erkeklerde Q'suz Mİ ise kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bunların yanısıra trombolitik tedaviye bağlı kanama riski ile ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsünü de içeren 30 günlük iskemik olay riski kadınlar arasında daha fazla bulunmuştur.⁴

Koroner kollateral dolaşım (KKD) büyük epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık ya da oklüzyon gelişmesi halinde devreye girerek perfüzyonu sağlamaya çalışan vasküler kanallardan oluşur. Günümüzde koroner kollaterallerin çok önemli ve yararlı fonksiyonları olduğuna inanılmaktadır. Bunların başlıcaları antiiskemik etkileri⁵, Mİ sıklığını

azaltmaları, infarkt alanını sınırlandırmaları, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak anevrizma oluşumunu önlemeleri, antiaritmik etkileri ve koroner mortaliteyi azaltıcı⁶ etkileridir.

Kadın ve erkekte KAH'ın farklı seyretmesi ve kollateral dolaşımın KAH prognozu üzerine önemli etkilerinin olması bir arada değerlendirildiğinde koroner kollateral gelişiminin kadın ve erkekte farklı bir seyir izleyebileceğini akla getirmektedir. Kadınların farklı hormonal yapıları ve bu hormonların vasküler yatak üzerine olan etkileri göz önüne alındığında kollateral gelişiminin erkeklerden daha farklı olması beklenebilir. Premenopozal kadınların endotelial nitrik oksit (NO) sentezinin artmasını sağlayan yüksek plazma östrojen seviyeleri sayesinde KAH gelişimine karşı korundukları bilinmektedir. Kadınlarda endotelde, düz kas hücrelerinde ve miyokardiyal hücrelerde α ve β reseptörleri bulunmakta olup östrojen bu reseptörler üzerinden hem genomik hem de nongenomik etki gösterir. Östrojenin vasküler yatak üzerine koruyucu etkisi temelde bu reseptörler üzerinden olan direkt etkisine bağlıdır.^{7,8,9} Diğer yandan östrojenin reseptörü ile etkileşimi sonucu ilgili genlerin ekspresyonu üzerinden anjiogenez artışıyla sonuçlanan endotelial hücre proliferasyonu ve nitrik oksit sentazı oluşturan transkripsiyonunun uyarılmasıyla da L-argininden NO oluşum yolunun aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir.^{10,11,12} Nitrik oksit koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklediği gibi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılı koroner kollateral gelişiminin indüklenmesinde de gereklidir.¹³ Vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımı ve NO'nun üretimi KKD gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir.⁵ Ayrıca östrojen ile VEGF gen ekspresyonu arasında direkt ilişki olduğu da bildirilmektedir.¹⁴ Bunun

yanısıra Mİ'nin erkeklerde daha çok transmural iken kadınlarda subendokardiyal olduğu ve iyi gelişmiş KKD varlığında subendokardiyal Mİ'nin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir¹⁵. Bu bilgiler doğrultusunda kadınlarda KKD gelişiminin erkeklerden daha iyi olabileceği hipotezi ileri sürülebilir.

Diğer yandan kadınlarda DM'nin erkeklerden daha sık görülmesi, KKD gelişiminin kadınlarda daha kötü olabileceğini düşündürebilir, çünkü DM'nin KKD gelişimini bozduğunu gösteren deliller mevcuttur.¹⁶ Diabetes mellitusun Mİ sonrası kadınlarda erkeklerden daha güçlü prognostik faktör olması da dolaylı olarak bu görüşü destekleyebilir. Bunun yanısıra KKD'nin kadınlarda daha az olması total koroner oklüzyon geliştiği zaman komplikasyon oranının kadınlarda daha yüksek olmasını da açıklayabilir.^{15,17} Sonuç olarak kadın ve erkekte kollateral gelişiminin farklı olabileceğini düşündüren deneysel bulgular ve klinik gözlemler mevcutsa da kadınlarda kollateral gelişimini inceleyen bir çalışma bugüne kadar yapılmış değildir. Çalışmamızda cinsiyetin koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisinin yanısıra kadın cinsiyette kollateral gelişimini etkileyen parametreleri belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

Gelişmiş toplumalarda görülen ölümlerin en önemli nedenleri arasında gösterilen KAH sıklıkla koroner ateroskleroz sonucunda gelişmektedir. Aterosklerotik ya da aterosklerotik olmayan nedenlere bağlı olarak büyük epikardiyal koroner arterlerde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tıkanmanın gelişmesi halinde lezyonun distalinde kalan damar segmenti tarafından beslenen miyokart dokusunun perfüzyonu bozulur. Böyle bir durumda perfüzyonu sağlayacak alternatif bir yol olarak arterler arasındaki vasküler kanallar olan KKD devreye girer. Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan kollateral bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1869 yılında Richard Lowen tarafından ortaya atılmıştır. Bundan uzun yıllar sonra Spalteholz (1907), Gross (1921), James (1961) ve Fulton (1965) tarafından yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de var olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁶ Normal bir insan kalbi farklı koroner arterler arasında ya da aynı koroner arterin farklı kısımları arasında bağlantı sağlayan çok küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu bir dolaşım ağına sahiptir. İleride gelişmesi muhtemel kollateral dolaşımın öncüsü durumundaki bu damarlar Baroldi ve Scamozzoni⁶ tarafından sınıflandırılmış, aynı arterin farklı segmentleri arasında bağlantı görevi yapan damarlar “intrakoroner” farklı arterler arasında bağlantı görevi yapan damarlar ise “interkoroner” olarak isimlendirilmiştir. Kollateral kanallar normalde çok küçük çaplara (<40 µm) sahiptirler ve koroner anjiyografinin (KAG) rezolüsyon kapasitesini aştıklarından görüntülenemezler (ancak postmortem incelemelerde gösterilebilirler).⁶ Büyük epikardiyal koroner arterlerin birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bu vasküler yapılar genişleyerek 100 µm çapa ulaştıkları zaman KAG ile görüntülenebilen büyük kollateral damarlar

haline gelirler. Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. 100 µm'den büyük olanlar hesaba alındığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz gözlenmiştir.⁶ Başlangıçta bütün koroner kollateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına rağmen bugün koroner kollateral damar gelişiminin hem yeni damarların oluşması (anjiyogenez) hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomozların genişlemesinin (vaskülogenez) bir sonucu olduğuna inanılmaktadır¹⁸. Vasküler düz kas hücresi içermemesiyle vaskülogenezden ayrılan anjiyogenezin mekanizması tam olarak bilinmese de nekrotik miyositlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin anjiyogenezi uyardığı düşünülmektedir.¹⁸

Kollateral kanalların yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler (hatta aynı türün farklı bireyleri) arasında önemli ayrılıklar bulunduğu bildirilmektedir.¹⁹ Örneğin kobaylar yaygın bir epikardiyal kollateral ağa sahip olduklarından akut koroner oklüzyon gelişimi infarktüs ile sonuçlanmaz.¹² Diğer yandan kedi ve köpeklerde orta derecede gelişmiş kollateral ağ vardır. Sıçanlar ve tavşanlar ise kollateral ağa sahip olmadıklarından akut koroner oklüzyon hızla infarktüs ile sonuçlanır. İnsanlardaki durum köpeklerdeki kollateral ağdan bir derece daha iyidir. Domuz kalbinde anjiyogenez, köpeklerde vaskülogenez, insanlarda ise her ikisi birden kollateral gelişiminde rol oynar.

KKD gelişim mekanizmaları:

Literatürde KKD'nin gelişim sürecine ilişkin iki ayrı görüş ileri sürülmektedir.

Birinci görüş: Schaper'in iddiasına göre doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalı ve afonksiyone olup, arteriyel bağlantı alanları dışında basınç gradiyentine sahip değildir. Bir koroner arterde ciddi darlık geliştiği zaman darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç gradiyenti oluşur. Bu gradiyentin damar duvarına uyguladığı gerilim endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına ve hücreler arasındaki sıkı kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açar. Sonuç olarak endotel hücre proliferasyonunun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur.⁶

İkinci Görüş: Kollateral gelişiminin tetiklenmesinden iskemik miyokardtan köken alan biyokimyasal sinyaller sorumludur. Miyokardın iskemiye maruz kalması bir yandan bazı vazodilatör maddelerin açığa çıkmasına, diğer yandan endotel ve düz kas hücre yüzeyinde bulunan büyüme reseptörlerinin sayısının artmasına (up regülasyon) yol açmakta ve bunu takiben iskemik miyokardın ürettiği bir takım biyokimyasal sinyaller DNA sentezi ve mitotik aktiviteyi tetikleyerek kollateral damar gelişimini başlatmaktadır.²⁰ Postmortem çalışmalarda eksitus öncesi anginal yakınmaların derecesi ile kolateral gelişiminin korele bulunması bu görüşü desteklemektedir.⁶

Bugün için kabul edilen KKD gelişiminde her iki mekanizmanın da rolü olduğu şeklindedir.

KKD gelişim ve olgunlaşma süreci:

Birinci Aşama (ilk 24 saat): Önceden var olan kanalların pasif genişlemesini içerir. İnternal elastik lamina yırtılır ve onun fragmanları mediaya doğru yer değiştirir.^{19,21}

İkinci Aşama (1 gün-3 hafta): İnflamasyon ve hücrel proliferasyon ile karakterizedir.^{19,21} Monositler vasküler duvara göç ederek “monosit kemoattractant protein-1”, granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli sitokinleri ve “asidik fibroblast growth faktör”(aFGF) başta olmak üzere büyüme faktörlerini salgırlar.²² İntersellüler adezyon molekülü olan ICAM’ın ekspresyonu artarak monosit invazyonuna neden olur. Aktive olan endotel hücreleri, NO ve kemotaktik faktörler salarak monositlerin adezyon, invazyon ve ardından da makrofajlara dönüşümüne yol açar. Bu faz fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücrel proliferasyon ile karakterizedir. Haftalar boyunca bu hücreler dairesel ve dikey tabakalar yapacak şekilde düzenlenirler.

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

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

Kollateral Gelişimine Etki Eden Faktörler:

a) Obstrüksiyonun ciddiyeti ve gelişme hızı:

Kollateral gelişimindeki en önemli faktör darlığın gelişim sürecidir. Atherosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Koroner kollateral dolaşım gelişiminin bir başka belirleyicisi ise obstrüksiyonun ciddiyetidir. Kollateral gelişimi için darlık derecesi en az %80 olmalıdır.²³ Kollateralin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın %90 civarına ulaşmış olması gereklidir. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir.¹⁸

Diğer yandan kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki damar segmentinin genişlik ve direncinin de basınç gradiyentini değiştirerek kollateral gelişimini etkilediği bilinmektedir. Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen intermitant oklüzyonlar ve vazospazm da kollateral gelişimini uyarabilmektedir. Kollateral gelişimiyle ilgili diğer bir nokta lezyonun damar trasesi üzerindeki lokalizasyonudur. Cohen ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğunu göstermişlerdir.²⁴

b) Angina pectoris:

Fulton yaptığı otopsik incelemelerde eksitus öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollaterallerin gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki tespit etmiştir⁶. Bu pek çok anjiyografik çalışma ile de doğrulanmıştır.^{25,26} Fujita ve ark.²⁷ yaptıkları bir çalışmada Mİ öncesi anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral insidansını %57, olmayanlarda %26 olarak

bulmuşlardır. Bu iddiaların tersine sonuç çıkan başka bir çalışmada ise preinfarktüs dönemdeki angina süresi ile kollaterallerin yaygınlığı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.²⁸

c) Hipoksi:

Lokal hipoksi varlığında hücre metabolizmasının değişerek adenozin gibi kollateral damarlarda dilatasyona neden olan maddelerin lokal üretiminin yapıldığı gösterilmiştir. Ayrıca hipoksinin kollateral gelişiminde önemli rolü olan VEGF'nin ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada kor pulmonaleli hastalarda koroner kollateral insidansı yüksek bulunmuştur.⁶ Başka bir çalışmada ise siyanotik kongenital kalp hastalıklarında kollateral dolaşım görülebildiği gösterilmiştir.

Hipoksi bağımlı olan anjiyogenezin aksine önceden var olan kollateral arterlerin büyümesi olan vaskülogenez (arteriyogenez) hipoksi bağımlı değildir.²⁹ Başka bir deyişle vaskülogenez için pirimer sorumlu hipoksi değil, lokal hemodinamik faktörlerdir.

d) Büyüme Faktörleri:

Aterosklerozun gelişim süreci içinde aktive monositlerden salınan büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri kollateral gelişimine aracılık ederler.¹⁸ Normalde çok sıkı bir regülasyon mekanizmasının kontrolü altındaki büyüme hormonu reseptör ekspresyonu arteriyel oklüzyon sırasında belirgin artış göstermektedir. Büyüme faktörleri arasında KKD gelişiminde üzerinde en çok durulan iki faktör FGF ve VEGF'dir.

Asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF):

Aktive monositlerden salınır. Endotelial konnektif doku ve düz kas hücreleri için potent bir mitojendir. Endotel hücrelerini üroplazminojen sekrete etmesi için uyarır, bu da vasküler remodeling (yeniden yapılanma) sırasında proteaz bağımlı ekstraselüler yıkımdan sorumludur.

Rekombinant bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF):

Koroner oklüzyonlu köpeklere intrakoroner ve sistemik uygulandığında endotel hücre proliferasyonunu güçlendirdiği, kollateral yoğunluğunu ve kan akımını artırdığı, sonuç olarak da infarkt büyüklüğünü azalttığı gösterilmiştir.^{30,31}

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF):

Dolaşımdaki endotelial öncül hücrelerin sayısını artıran endotel hücrelerine spesifik bir mitojendir. İskemik miyokarddaki miyosit ve monositlerden hipoksi ve iskekiye yanıt olarak VEGF yapımı uyarılır.³² VEGF'nin in vivo olarak anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı ve de monosit kemotaksisini düzenlediği gösterilmiştir.³³ Ayrıca VEGF invitro olarak arter duvarından NO salınımını artırmaktadır.¹¹

Rekombinant bazik fibroblast büyüme faktörü ve VEGF'nin her ikisi de heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyeleri olup bazı etkileri heparin ilavesiyle artırılabilir. ³⁴ Bu ikisinin kombinasyonu sinerjik etkiyle kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir.¹⁸

e) Nitrik oksit:

Nitrik oksit L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile üretilir.¹¹ Vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe ederken endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklemektedir.^{33,35} Nitrik oksit koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenezi uyarırken, trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra VEGF ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO'nun gerekli olduğu fakat eNOS inhibitörleri varlığında bFGF'nin endotel üzerine mitojenik etkisinin değişmediği gösterilmiştir.^{13,36,37}

f) Anjiotensin II:

Anjiotensin II AT₁ reseptörleri aracılığıyla anjiyogeneze ve vazokonstriksiyona, AT₂ reseptörleri aracılığıyla da anjiyogenezin inhibisyonuna, endotelde apoptozise ve vazodilatasyona neden olmaktadır.³⁸ Erişkinde AT₁ reseptörleri daha baskındır. Anjiotensin II'nin vasküler düz kas hücrelerinde endotele spesifik mitojen olan vasküler permeabilite faktör gen ekspresyonunu ve VEGF ekspresyonunu artırmak suretiyle anjiyogenezi tetiklediği düşünülmektedir.³⁹

g) Bradikinin:

L-argininden NO oluşum yolunun potent aktivatörü olup miyokart kan akımında artış ve miyokart metabolizmasında düzelmeye yol açarak anjiyogenezi uyardığı ileri sürülmektedir.⁴⁰

h) Egzersiz:

Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişiminde etkin olabileceği doğrultusundaki yaygın inancıya karşın bu görüş bilimsel verilerle desteklenmiş değildir. Mevcut düşüncenin tersine Helfant ve Aygen koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı ile egzersiz yapma arasında ilişki saptayamamışlardır⁶. Aynı şekilde Nolewajka ve Barmayer de egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayanlar arasında KKD açısından fark bulamamışlardır⁴¹.

ı) Kalıtsal Faktörler:

Kollateral ağın yaygınlığının belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Örneğin siyah Rus tavşanları kollateral ağa sahip olmadıklarından koroner oklüzyon büyük bir infarkt ile sonuçlanırken, Yeni Zelanda beyaz tavşanları iyi gelişmiş kollateral ağ sayesinde iskemiye daha dirençlidirler. Bu konuda insanlarda yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Koroner kolateral damarların gelişme hızı:

Bazı araştırmacılar⁴² akut oklüzyonu takiben ilk birkaç dakika içinde kollateral damarların açıldığını ve kan akımının giderek artış gösterip 24 saat içinde maksimuma ulaştığını bildirirlerken, Shcwartz ve ark.¹⁸ yaptığı bir çalışmada Mİ'nin akut döneminde yapılan KAG'de sadece %16 oranında kollateral gözlenmiş, efektif kollateral dolaşım hastaların yarısında ikinci haftada, 2/3'ünde ise yedi haftada gelişmiştir.

Başka çalışmalarda akut Mİ'nin erken döneminde yapılan KAG incelemelerinde total oklüzyonlu hastaların %50'sinde ilk 6 saat içinde kolateral damarların geliştiği ve bu oranın ilerleyen saatlerde arttığı gösterilmiştir. Bir-iki haftalık dönemde ise kollateral damarların görülme

insidansı kalıcı total oklüzyonlu hastalarda %75-100, subtotal oklüzyonlu hastalarda ise %17-42 olarak tespit edilmiştir.^{6,12,15}

Koroner kollateral dolaşımın fonksiyonel önemi

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

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

1-) Antiiskemik etkinlik

Kollateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bilinmektedir.⁴³ İyi gelişmiş kollateral damarlar istirahatte ilgili myokard kesiminin perfüzyonunu sağlayabilirken egzersizin indüklediği iskemik disfonksiyonu hafifletmede kollaterallerin önemine dair fikir birliği yoktur. İyi gelişmiş KKD varlığında egzersiz toleransı iyiye gitmese dahi egzersizin indüklediği ST depresyonunun rezolüsyon süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir.⁴⁴

Bazı çalışmalarda iskemi eşiği, şiddeti, süresi, iskeminin istirahat ve egzersiz EKG bulguları, ağrının kararsız karakteri ve atriyal pacing sırasında ortaya çıkan ST segment değişiklikleri ile laktat üretimi gibi

çeşitli iskemik göstergelerin kollateral varlığında düzelmediği iddia edilse de aksini savunan çalışmalar çoğunluktadır.^{5,6,43,45}

İyi kollaterallerin antiiskemik etkinliğini test eden en iyi çalışma modeli PTCA'dır. Balon anjioplasti kontrollü koroner oklüzyonun iyi bir modeli olup KKD varlığında balonun şişirilmesiyle miyokardın iskemiye karşı korunduğu, ST segment elevasyonuna, duvar hareket bozukluklarına ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak gösterilmiştir.²⁴

2-) Mİ sıklığının azaltılması ve infarkt alanının sınırlandırılması:

Bir çok hayvan çalışmasında^{6,17} iyi gelişmiş KKD'nin infarkt gelişimini önlediği, en azından infarkt alanını sınırlandığı gösterilmiştir. İnsanlarda akut Mİ esnasında trombolitik tedavi verilsin ya da verilmesin iyi gelişmiş KKD'nin infarkt alanını sınırlayarak bölgesel ve global duvar hareketlerini koruduğu, koroner arter bypass operasyonu sırasında perioperatif infarkt riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^{5,18} Ayrıca tam tıkalı koroner lezyonlu hastalarda iyi gelişmiş KKD varlığında Q'suz Mİ oranının Q'lu Mİ'den fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Bu çalışmaların aksine Helfant ve ark. iyi gelişmiş kollateral varlığında akut Mİ insidansında bir azalma saptayamamışlardır⁶.

3-) Sol ventrikül fonksiyonlarının korunması :

İyi gelişmiş KKD'nin global ve segmenter sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisini gösteren pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalara göre iyi gelişmiş KKD sayesinde miyokardın canlılığı korunarak ventrikülün kontraktil fonksiyonunu devam ettirmesi, fibrozis oranının azalması sağlanmakta ve nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılımı azaltılarak sol ventrikül anevrizma oluşumu

önlenmektedir.^{6,17,46-50} Banka ve ark. koroner kollateral dolaşım ile sağlanan perfüzyonun sol ventrikül fonksiyonlarını bütünüyle koruyamadığı durumda bile miyokard canlılığının korunmasında yeterli olduğunu göstermiştir⁶.

Helfant ve ark. kollateral kan akımının yaygınlığı ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulamamışlarsa da bir çok çalışmada iyi gelişmiş KKD'si olan hastaların akut iskemiye daha iyi bir hemodinamik cevap oluşturduğu, sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak indeksin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{12,51}

4-) Antiaritmik etkinlik:

İyi gelişmiş KKD'nin ölümcül aritmi riskini azalttığı düşünülmektedir. Garza ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada koroner oklüzyonu takiben ölçülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin kollateralleri iyi gelişmiş köpeklerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir⁶.

5-) Koroner mortalitenin azaltılması:

İyi gelişmiş KKD'nin Mİ alanını sınırlayarak, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak, ölümcül aritmi gelişimini engelleyerek ve belki de Mİ insidansını düşürerek koroner mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir.²³

Helfant ve ark. iyi gelişmiş kollateralleri bulunan hastaların %15'inin bulunmayanların ise %22'sinin izlemde öldüğünü bildirmişlerdir. Webster ve ark. ise 26 aylık takip sonucunda iyi gelişmiş KKD'nin bir ve iki damar hastalarında mortaliteyi azalttığını üç damar hastalarında ise etkilemediğini tespit etmişlerdir.⁶

Seks hormonlarının KKD üzerine etkisi:

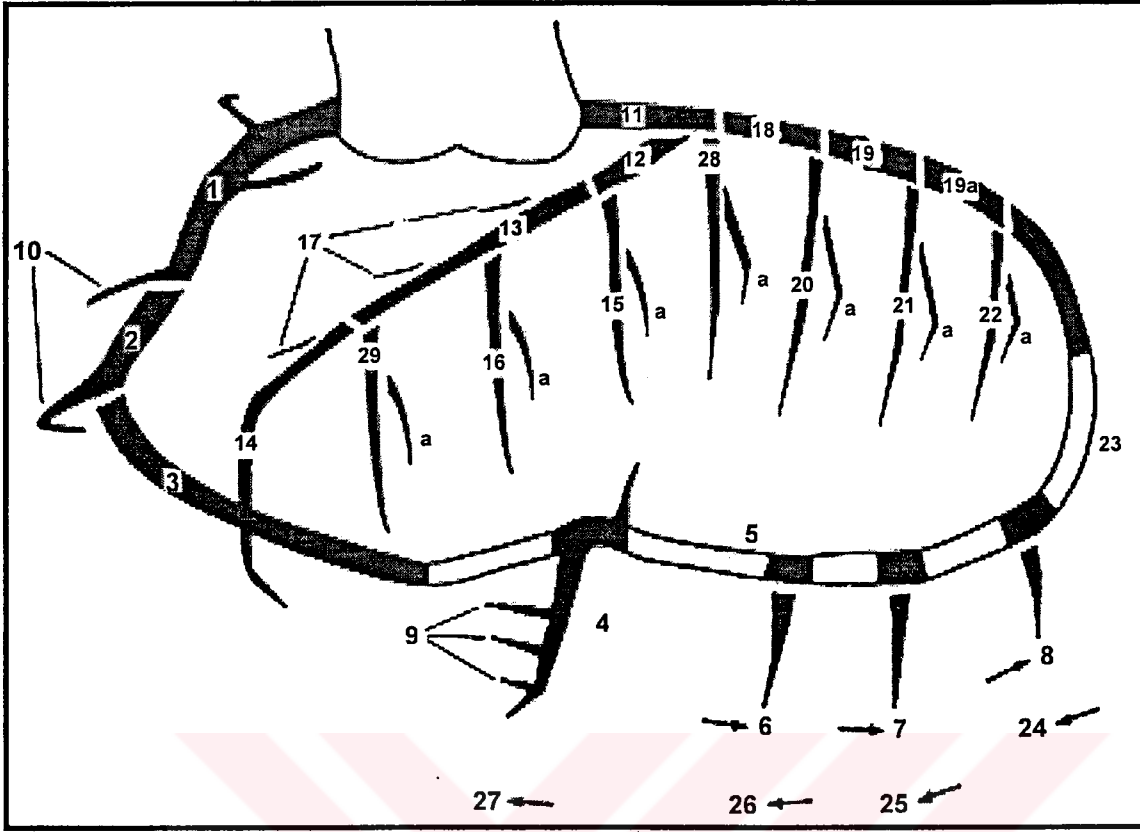
Progesteron ve androjen gibi endojen seks hormonlarının vasküler yatak üzerine olan etkileri açık değilken östrojenin vasküler yatak üzerine direkt koruyucu etkisi olduğuna ait deliller mevcuttur.⁷⁻¹⁰ Her iki cinsten de endotelde, düz kas hücrelerinde ve miyokardiyal hücrelerde östrojen reseptörleri bulunmakta olup vasküler hücrelerde östrojen, α ve β reseptörleri üzerinden hem genomik hem de nongenomik etkilere sahiptir. Östrojenin reseptörü ile etkileşimi sonucu ilgili genlerin ekspresyonu üzerinden anjiyogeneze artış olmaktadır. Ayrıca östrojen eNOS'u oluşturan transkripsiyonu uyararak L-argininden NO oluşum yolunun aktivitesini artırır.^{10,11} Nitrik oksit endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklediği gibi VEGF ile koroner kollateral gelişimin indüklenmesinde de gereklidir.¹³ Östrojen ile VEGF gen ekspresyonu arasında direkt ilişki olduğu da bildirilmektedir.¹⁴

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin koroner ve sistemik arterlerden NO ve prostasiklin gibi mediyatörlerin salınımını uyararak endotel bağımlı vazodilatasyonu ve kollateral kan akımını iyileştirdiği gösterilmiştir.^{10,52}

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında KAG yapıp epikardiyal koroner arterlerden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA)] bir tanesinde proksimal veya orta segmentte (şekil-1) anatomik ya da fonksiyonel tam tıkalı lezyon saptanan 253 kadın hasta çalışmaya alındı. Aynı zaman diliminde KAG uygulanıp benzer özelliklere sahip olan 219 erkek hasta ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalar, KAG tarihinden önceki 2 ay içerisinde dökümante edilmiş Mİ bulunan hastalar ve koroner arterin distalinde tıkanıklık olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş, HT, DM, sigara içimi, aile öyküsü, kolesterol yüksekliği, KAG sırasında angina pectoris varlığı, lezyonun bulunduğu damar ve geçirilmiş Mİ öyküsü gibi demografik, klinik ve anjiyografik veriler açısından retrospektif olarak gözden geçirildi.



Şekil-1. Koroner arterler ve segmentleri (Koroner arter lezyonları CASS³ segmentlerine ayrıldı). RCA segmentlerinden 1 proksimal, 2 orta; LAD segmentlerinden 12 proksimal, 13 orta; Cx segmentlerinden 18 proksimal, 19 orta olarak kabul edildi ve bu bölgelerde lezyonu olan hastalar çalışmaya alındı.

Kollateral dolaşımının derecelendirilmesi

Kollateral dolaşım Cohen ve Rentrop sınıflamasına göre derecelendirildi.⁵³ Bu sınıflandırmaya göre kollateraller darlık bulunan arterin distalinde hiç akım yok ise Grade 0, total oklüzyonlu arterin distalinde sadece yan dallarda akım olup epikardiyal segmentte kollateral doluş gözlenmiyorsa Grade 1, total oklüzyonlu arterin distalinde yan dallarda ve kısmende gövdede akım izleniyorsa Grade 2, total oklüzyonlu arterin

distalindeki bütün gövdede ve yan dallarda akım varsa Grade 3 olarak sınıflandırıldı.

Kollateral skorlanması tamamlandıktan sonra hastalar kollateral gelişim derecesine göre iki gruba ayrıldı. Derecenin 0 veya 1 olması kötü kollateral, derecenin 2 veya 3 olması ise iyi gelişmiş kollateral olarak değerlendirildi.

Bölgesel duvar hareketlerinin değerlendirilmesi

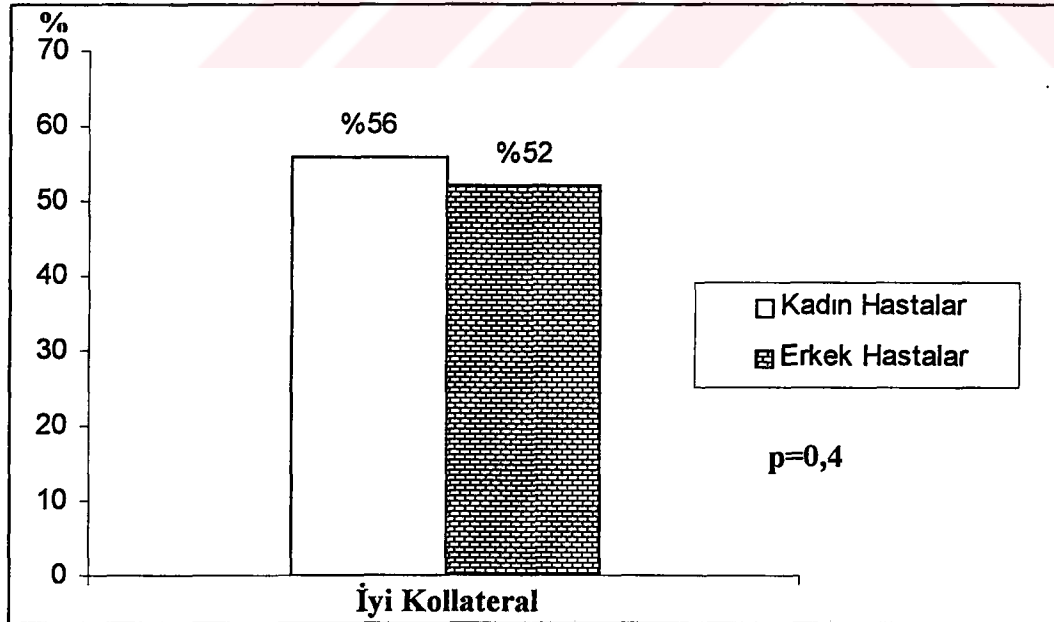
Darlık bulunan damarın beslediği bölgedeki sol ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirmesi ventrikülografi, eğer ventrikülografi yapılmamışsa ekokardiyografi ile yapıldı. Ekokardiyografik inceleme için Hewlett-Packard sonos 5000 cihazı ve 3.5 MHz'lik transducer kullanıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler aritmetik ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Kollateral gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen kategorik değişkenlerin grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ki-kare, sayısal değişkenler için eşleştirilmiş *student-t* testi kullanıldı. Değişkenler tek değişkenli analiz sonuçlarına göre seçilerek, birinci tip hata yapma olasılığı 0.10'un ($P < 0.10$) altında olanlar çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Lojistik regresyon sonuçları rölatif risk oranları ve bunun %95 güven aralıkları kullanılarak verildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastalar demografik, klinik ve anjiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında (Tablo 1) kadın hastaların daha yaşlı (63 ± 9 ve 58 ± 10 , $p=0,0001$) oldukları, sigara içme oranlarının daha düşük olduğu (%14 ve %53, $p=0,0001$) ayrıca hipertansiyon (%76 ve %50, $p=0,0002$) ve diabetes mellitusun (%45 ve %25, $p=0,0003$) kadın hasta grubunda erkeklerden daha yaygın olduğu gözlemlendi. Angina pectoris mevcudiyeti de kadın hastalarda erkeklerden daha fazlaydı (%81 ve %70, $p=0,008$). Aile öyküsü, hiperkolesterolemi varlığı, çok damar hastalığı gibi parametreler açısından ise iki grup arasında fark yoktu. Koroner kollateral gelişimi açısından yapılan değerlendirmede kadın ve erkek hastaların yarısından biraz fazlasında iyi kollateral geliştiği gözlenirken iki cinsiyet arasında kollateral gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 2).



Şekil-2: Kollateral gelişimi ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo-1: Hastaların demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri

Hasta Sayısı	Kadın hastalar n=253	Erkek hastalar n=219	P
Yaş (ortalama $\pm$ SD), yıl	63 $\pm$ 9	58 $\pm$ 10	P=0,0001
Diabetes Mellitus, n (%)	114 (45)	55 (25)	P=0,0003
Hipertansiyon, n (%)	192 (76)	109 (50)	P=0,0002
Hiperkolesterolemi (Total kolesterol > 180 mg/dl), n (%)	153 (61)	128 (59)	AD
Sigara içicisi ,n (%)	36 (14)	116 (53)	P=0,0001
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü, n (%)	86 (34)	82 (38)	AD
Çok damar hastalığı (≥ 2 damar), n (%)	191(76)	168 (77)	AD
Duvar hareketleri , n (%) . Akinezi – Anevrizma Normokinezi – Hipokinezi	130 (51) 123 (49)	101 (47) 118 (53)	AD
Angina Pektoris, n (%)	203 (81)	144 (70)	P=0,008
Koroner lezyonun yeri LAD, n (%) Cx , n (%) RCA, n (%)	122 (48) 39 (16) 92 (36)	90 (41) 28 (13) 101 (46)	AD
Kollateral gelişimi, n (%) Grade 0-1 (kötü) Grade 2-3 (iyi)	111 (44) 142 (56)	105 (48) 114 (52)	AD

AD= Anlamlı değil

LAD; Sol ön inen arter, Cx; Sirkumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter

Kollateral gelişimini etkileyen parametreler

a-) Kadın hastalarda:

Kollateral gelişimi iyi (grade 2-3) ve kötü (grade 0-1) olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra yapılan tek değişkenli analizde çok damar hastalığı olanlarda, angina pectorisi bulunanlarda, duvar hareketleri iyi olanlarda (normokinezi veya hipokinezi) ve RCA lezyonlarında kollateral gelişiminin daha iyi olduğu gözlemlendi (Tablo-2). Kollateral gelişimi için bağımsız belirleyicileri tesbit etmek için, tek değişkenli analizde $p < 0,1$ değerine sahip parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Sonuçta kadın hastalarda duvar hareketlerinin korunmuş olması (OR:0,43; $p=0,015$) ve angina pectoris varlığı (OR: 1,5; $p=0,05$) ile iyi kollateral gelişimi arasında anlamlı bir birliktelik olduğu saptandı. Diğer yandan oklüzyonun RCA'da olması LAD ve Cx'de olmasına göre (Sırasıyla: OR:2,41; $p=0,02$ ve OR: 3,7; $p=0,005$) iyi kollateral gelişimi için bağımsız bir belirleyici olarak tesbit edildi. Tek değişkenli analizde iyi kollateral grubunda anlamlı olarak fazla bulunan çok damar hastalığının çok değişkenli analizde kollateral gelişimini etkileyen bağımsız bir faktör olmadığı belirlendi.

b-) Erkek hastalarda:

Hastalar kadın hasta grubunda olduğu gibi kollateral gelişimi bakımından iyi ve kötü olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra önce tek değişkenli analiz yapılarak $p < 0,1$ olan parametreler belirlendi ve bunlar çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Tek değişkenli analiz neticesinde kollateral gelişiminin DM'si olanlarda daha kötü iken RCA lezyonu olanlarda ise daha iyi olduğu saptandı (Tablo-3). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi neticesinde ise erkek hastalarda DM (OR:1,6;

p=0,006) kollateral gelişiminin kötü olması için bağımsız bir belirleyici olarak bulunurken, oklüzyonun RCA'da olması ise LAD ve Cx'de olmasına göre (Sırasıyla:OR:3,08,p=0,02 ve OR: 5,75; p=0,0001) kollateral gelişiminin iyi olması için bağımsız bir belirleyici olarak tesbit edildi.

Tablo-2: Kadın hastalarda demografik, klinik ve anjiyografik parametrelerin kollateral gelişimi üzerine etkileri

	Kollateral Gelişimi		P değeri tek değişkenli analiz	P değeri çok değişkenli analiz
	Grade 2-3 (iyi)	Grade 0-1 (kötü)		
Hasta sayısı	142	111		
Yaş (ortalama±SD), yıl	63 ± 9	64 ± 9	AD	-
Diabetes Mellitus, n (%)	59 (52)	55 (48)	AD	-
Hipertansiyon, n (%)	105 (55)	87 (45)	AD	-
Hiperkolesterolemi, n (%) (Total kolesterol >180mg/dl)	84 (55)	69 (45)	AD	-
Sigara içicisi, n (%)	21 (58)	15 (42)	AD	-
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü, n (%)	51 (59)	35 (41)	AD	-
Çok damar hastalığı (≥2damar), n (%)	115 (60)	76 (40)	P=0,027	AD
Duvar hareketleri, n (%)				
Akinezi – Anevrizma	47 (44)	41 (62)	P=0,028	P= 0,015 OR= 0,43
Normokinezi – Hipokinezi	60 (56)	25 (38)		
Angina Pectoris, n (%)	123 (61)	80 (39)	P=0,009	P= 0,05 OR= 1,5
Lezyonun yeri				*P= 0,005
LAD, n (%)	54 (38)	67 (60)	P=0,001	OR= 3,72
Cx, n (%)	18 (13)	21 (17)		**P=0,02
RCA, n (%)	70 (49)	22 (23)		OR=2,41

*RCA lezyonunun Cx ile kıyaslanması; **RCA lezyonunun LAD ile kıyaslanması

AD= Anlamlı değil LAD; Sol ön inen arter, Cx; Sirkumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter

Tablo-3: Erkek hastalarda demografik, klinik ve anjiyografik parametrelerin kollateral gelişimi üzerine etkileri

	Kollateral Gelişimi		P değeri tek değişkenli analiz	P değeri çok değişkenli analiz
	Grade 2-3 (iyi)	Grade 0-1 (kötü)		
Hasta sayısı	114	105		
Yaş (ortalama±SD), yıl	59 ± 10	57 ± 10	AD	-
Diabetes Mellitus, n (%)	21 (38)	34 (62)	P=0,02	P= 0,006 OR= 1,6
Hipertansiyon, n (%)	59 (54)	50 (46)	AD	-
Hiperkolesterolemi, n (%) (Total kolesterol >180 mg/dl)	66 (52)	62 (48)	AD	-
Sigara içicisi, n (%)	58 (50)	58 (50)	AD	-
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü, n (%)	44 (54)	38 (46)	AD	-
Çok damar hastalığı (≥2damar), n (%)	86 (51)	82 (49)	AD	-
Duvar hareketleri, n (%)				
Akinezi – Anevrizma	45 (45)	39 (48)	AD	-
Normokinezi –Hipokinezi	54 (55)	42 (52)		
Angina Pectoris, n (%)	81 (56)	63 (44)	AD	-
Lezyonun yeri				*P= 0,0001
LAD, n (%)	44 (39)	46 (44)	P=0,002	OR= 5,75
Cx , n (%)	7 (6)	21 (20)		**P=0,02
RCA, n (%)	63 (55)	38 (36)		OR= 3,08

*RCA lezyonunun Cx ile kıyaslanması

**RCA lezyonunun LAD ile kıyaslanması

AD= Anlamlı değil

LAD; Sol ön inen arter, Cx; Sirkumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter

Kollateral gelişimini etkileyen faktörlerin analizi

Cinsiyet:

İyi gelişmiş KKD kadın hastaların %56'sında, erkek hastaların ise %52'sinde mevcuttu. Kadınların %44'ünde erkeklerin ise %48'inde kollateral gelişimi yetersiz ya da hiç yoktu. KKD gelişimi kadın hastalarda erkek hastalara göre nispeten daha iyi olmakla birlikte bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Şekil –2).

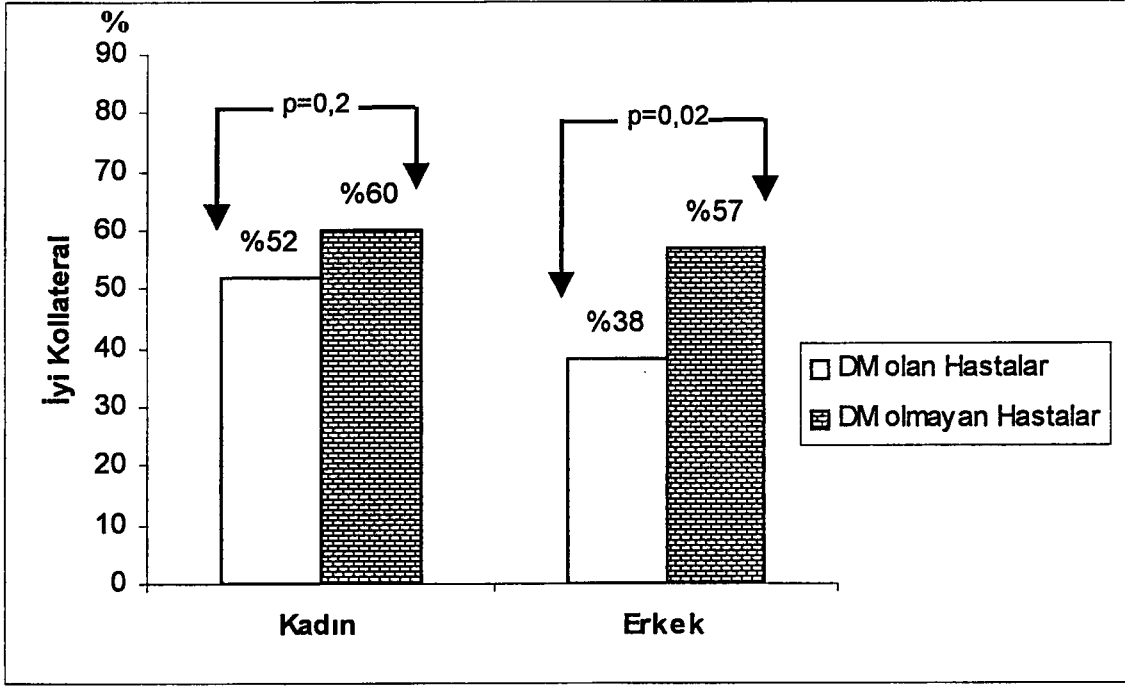
Hastaların yaş ortalaması:

Kadın hastalar erkek hastalardan daha yaşlı olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). Ancak yaş ortalaması ile KKD gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Diabetes mellitus :

Diabetik hasta sayısı kadın hastalar arasında erkek hastalar arasında olduğundan anlamlı derecede fazlaydı (%45 ve %25, $p=0,0003$). Yüzondört diyabetik kadın hastada iyi gelişmiş KKD oranı %52 ($n=59$) iken diyabetik olmayan 139 hastada bu oran %60 ($n=83$) idi ($p=0,2$).

Erkek hastaların ise 55'i diyabetik iken 164'ü değildi. Diyabeti olan erkek hastalarda iyi gelişmiş KKD oranı %38 ($n=21$), DM olmayanlarda ise %57 ($n=93$) bulundu ($p=0,02$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda DM olanlarda kötü kollateral gelişim riski olmayanlara göre yaklaşık olarak bir buçuk kat fazla bulundu (OR: 1, 6; $p=0,006$) (Tablo –3), (Şekil-3).



Şekil-3: Her iki cinsten iyi kollateral gelişimi üzerine Diabetes Mellitus (DM) varlığının etkisi

Hipertansiyon:

Kadın hastalarda %76, erkek hastalarda %50 oranında HT mevcuttu ($p=0,0002$). Gerek kadın gerekse erkek hastalar ayrı ayrı incelendiğinde HT varlığı ile kollateral gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sigara içimi:

Sigara içimi ile KKD gelişimi arasında kadın ve erkek hasta gruplarında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hiperkolesterolemi:

Kollateral gelişimi ile hiperkolesterolemi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Aile öyküsü:

Aile öyküsü ile KKD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hasta damar sayısı:

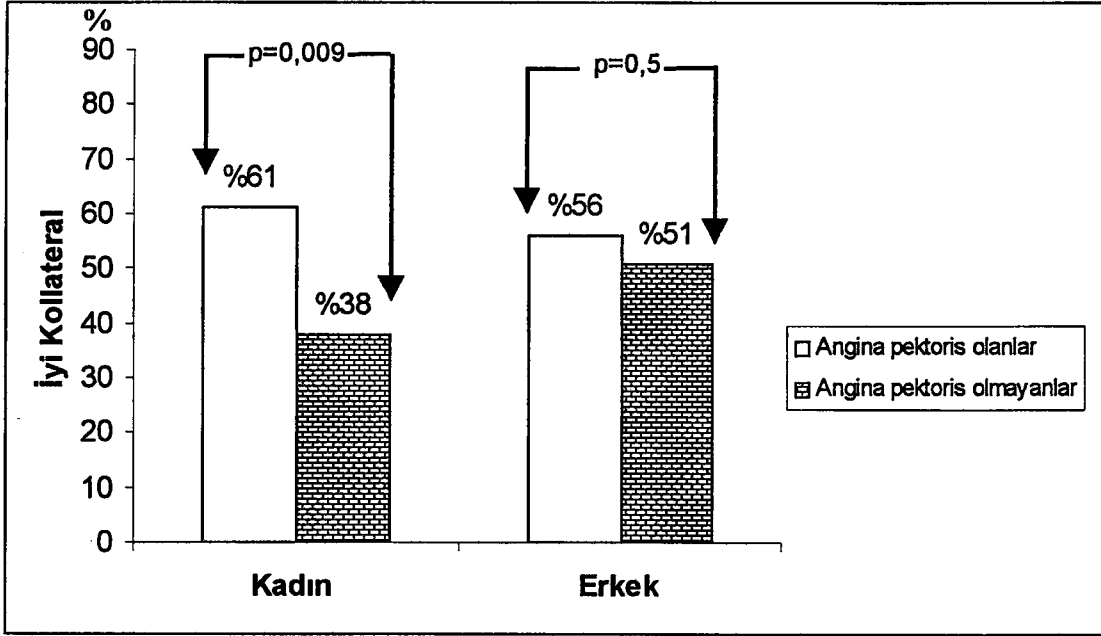
Kadın hasta grubunda çok damar hastalığı olanlarda iyi derecede kollateral gelişim oranı %60 (n=115) iken tek damar hastalığında bu oran %43 (n=27) idi ($p=0,027$). Ancak çok değişkenli analizde çok damar hastalığının kollateral gelişimini etkileyen bağımsız bir faktör olmadığı görüldü ($p=0,14$).

Erkek hastalarda ise tek değişkenli analizde dahi çok ve tek damar hastalığı olanlarda kollateral gelişimi farklı değildi.

Angina pectoris varlığı:

Kadın hasta grubunda anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral oranı %61 (n=123) olmayanlarda %38 (n=18) bulundu ($P=0,009$). Lojistik regresyon analizinde angina pectoris ile iyi gelişmiş kollateral varlığı arasında anlamlı bir birliktelik olduğu görüldü (OR: 1, 5; $P=0,05$).

Erkek hasta grubunda da angina pectorisin olması daha iyi kollateral varlığı ile birlikte olmakla beraber bu ilişki anlamlı değildi (Şekil-4).



Şekil-4: Her iki cinste iyi kollateral gelişimi ile angina pectoris varlığının ilişkisi. Kadınlarda angina pectoris varlığı iyi kollateral gelişimi ile birliktelik gösterirken erkeklerde böyle bir bulgu gözlenmedi

Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri :

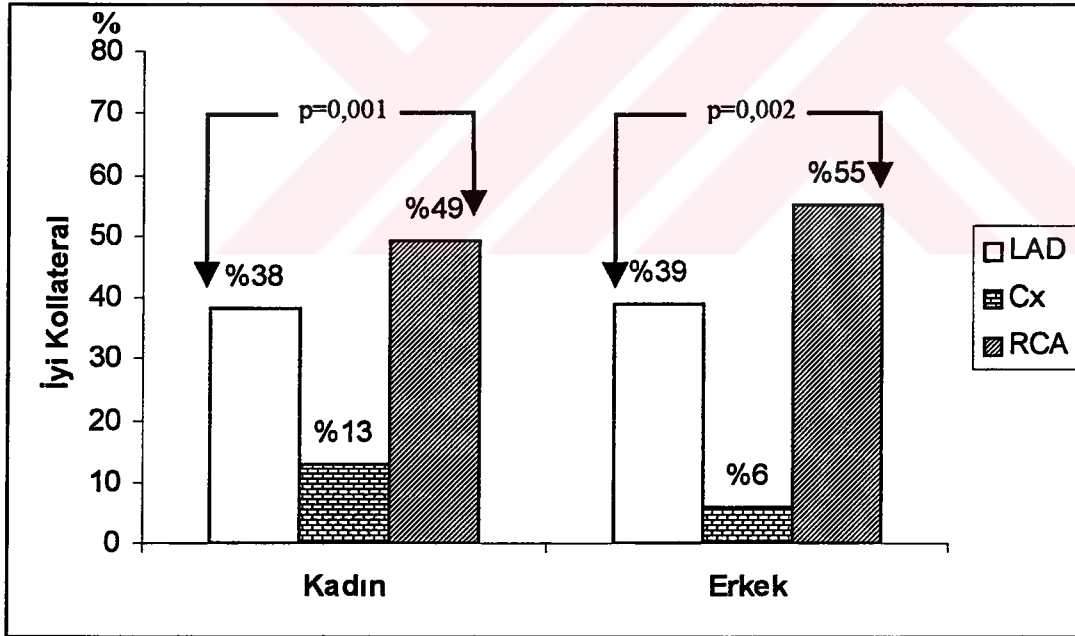
Kadın hasta grubunda iyi gelişmiş KKD bulunan hastaların %56'sında (n=60) tıkalı arterin beslediği bölgedeki duvar hareketlerinin korunmuş olduğu (normokinezi–hipokinezi) gözlemlendi. İyi kollateral gelişenlerde akinezi–anevrizma oranı kollateral gelişimi zayıf olanlardan anlamlı derecede daha azdı (%44 ve %62; p=0,028). Lojistik regresyon analizinde iyi kollateral gelişimi ile iyi korunmuş sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri arasında güçlü bir bağlantı bulundu (OR= 0,43; P= 0,015).

Erkek hastalarda bölgesel duvar hareketleri ile kollateral derecesi arasında ilişki yoktu.

Koroner lezyonun yeri:

Koroner oklüzyon kadın hastaların %48'inde LAD,% 36'sında RCA ve % 16'sında Cx'te idi. Oklüzyonun bulunduğu koroner arter ile KKD gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde en iyi kollateral gelişimi RCA oklüzyonunda, daha sonra LAD, en az ise Cx lezyonunda gözlemlendi. Lojistik regresyon analizinde RCA lezyonunda LAD'ye göre 2.4 kat, Cx'e göre ise 3.7 kat daha iyi kollateral gelişimi izlendi (Sırasıyla: OR: 2.41; p=0.02; OR: 3.72; P=0.005).

Sadece erkek hasta grubu incelendiğinde ise yine en iyi kollateral gelişimi RCA lezyonlarında, daha sonra LAD lezyonlarında en kötü kollateral gelişimi ise Cx oklüzyonlarında gözlemlendi (P=0,002). Lojistik regresyon analizinde RCA lezyonunda LAD'ye göre 3 kat, Cx'e göre ise 5.8 kat daha iyi kollateral gelişimi olduğu belirlendi (Sırasıyla OR= 3.08; p=0.02; OR: 5.75; P=0.0001;).



Şekil-5: Her iki cinste iyi kollateral gelişimi üzerine koroner lezyonun yerinin etkisi. LAD; Sol ön inen arter, Cx; Sirkumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter

TARTIŞMA

Normal bir insan kalbi farklı koroner arterler arasında ya da aynı koroner arterin farklı kısımları arasında bağlantı sağlayan çok küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu bir dolaşım ağına sahiptir. Bu dolaşım ağı hem yeni damarların oluşması (anjyogenez), hem de koroner arterler arasında zaten var olan anastomoz kanalların genişlemesinin (vaskülogenez) bir sonucu¹⁸ olup gelişiminde mekanik kuvvetler ve biyokimyasal sinyaller etkin bir rol oynamaktadır.^{20,21,32} Progresif gelişen koroner oklüzyonlarda vaskülogenez, akut oklüzyon durumunda ise anjyogenezin daha önemli rol üstlendiği düşünülmektedir.¹⁸

Kollateral damarların gelişimini tamamlaması için oklüzyon sonrası belli bir sürenin geçmesi gereklidir. Shcwartz ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada Mİ sonrası efektif kollateral dolaşımın hastaların yarısında ikinci haftada, 2/3'ünde ise yedi hafta sonra geliştiği gösterilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda koroner oklüzyonun son iki ay içerisinde geliştiği düşünülen hastalar değerlendirmeye alınmamış olup bu şekilde kollateral gelişimi için makul bir sürenin geçmesi için zaman tanınmıştır.

Koroner kollateraller vizüel değerlendirmeyele epikardiyal koroner arterde %90 ve üzeri darlık olmadıkça ve çapı 100 µ'nun üzerine çıkmadıkça anjiyografik olarak görüntülenemezler.⁶ Bu nedenle daha önce %70-80 darlıklarda kollateral gelişimi üzerine sonuç bildiren çalışmalar eleştirmeye açıktır. Çalışmamızda sadece tam tıkalı (anatomik ya da fonksiyonel) lezyonlarda kollateral bakılmış olup kollaterallerin değerlendirmesinde Rentrop-Cohen sınıflaması kullanılmıştır. Anjiyografik olarak kollaterali olmayan grade 0 ya da grade 1 kollateral saptanan

hastalar kötü kollateral gelişen hastalar olarak değerlendirildiğinden anjiyografinin bu limitasyonu çalışma sonuçlarımızı etkilememiştir.

İyi gelişmiş KKD varlığında LV fonksiyonlarının daha iyi korunduğu, efor kapasitesinde artış olduğu, mortalite ve morbiditenin daha düşük olduğu ve tam tıkalı koroner lezyona rağmen transmural Mİ gelişiminin daha az gözleendiği birçok çalışmada gösterilmiştir.^{15,17,34,53} Çalışmamızda da iyi kollateral grubunda sol ventrikül segmenter duvar hareketleri KKD gelişimi kötü olan gruba oranla daha iyi bulunmuştur. Bu bulgu kollateral gelişiminin sol ventrikül fonksiyonunu koruyucu etkisini desteklemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kadınların Mİ sonrası mortalite oranının erkeklerden fazla olduğunu göstermektedir.¹ Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber kadınlarda yüksek mortalite oranının Mİ geçiren kadınların erkeklere göre daha yaşlı olması ve HT, DM, kalp yetmezliği, inme, lipid yüksekliği gibi bulguların daha fazla görülmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Kadın ve erkekte KAH'ın farklı seyretmesi ve kollateral dolaşımın KAH prognozu üzerine önemli etkilerinin olması bir arada değerlendirildiğinde koroner kollateral gelişiminin kadın ve erkekte farklı bir seyir izleyebileceği akla gelmektedir. Kadınların farklı hormonal yapıları ve bu hormonların vasküler yatak üzerine olan etkileri incelendiğinde kadınlarda kollateral gelişiminin erkeklerden daha farklı olması beklenebilir. Premenopozal kadınların endotelial NO sentezinin artmasını sağlayan yüksek plazma östrojen seviyeleri sayesinde KAH gelişimine karşı korundukları bilinmektedir. Kadınlarda endotelde, düz kas hücrelerinde ve miyokardiyal hücrelerde α ve β reseptörleri bulunmakta olup östrojen bu reseptörler üzerinden hem genomik hem de nongenomik

etki gösterir. Östrojenin vasküler yatak üzerine koruyucu etkisi temelde bu reseptörler üzerinden olan direkt etkisine bağlıdır.⁷⁻⁹ Diğer yandan östrojenin reseptörü ile etkileşimi sonucu ilgili genlerin ekspresyonu üzerinden anjiogenez artışıyla sonuçlanan endotel hücre proliferasyonu ve nitrik oksit sentazı oluşturan transkripsiyonunun uyarılmasıyla da L-argininden NO oluşum yolunun aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁻¹² Nitrik oksit koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup endotel hücre migrasyon ve tüp formasyonunu tetiklediği gibi, VEGF aracılı koroner kollateral gelişimin indüklenmesinde de gereklidir.¹³ Vasküler endotel hücre büyüme faktörünün salınımı ve NO'nun üretimi KKD gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir.⁵ Ayrıca östrojen ile VEGF gen ekspresyonu arasında direkt ilişki olduğu da bildirilmektedir.¹⁴ Bu bilgiler doğrultusunda kadınlarda KKD gelişiminin erkeklerden daha iyi olabileceği hipotezi ileri sürülebilir. Diğer yandan kadınlarda DM'nin erkeklerden daha sık görülmesi, KKD gelişiminin kadınlarda daha kötü olabileceğini düşündürebilir, çünkü DM'nin KKD gelişimini bozduğunu gösteren deliller mevcuttur.¹⁶ Diabetes mellitusun MI sonrası kadınlarda erkeklerden daha güçlü prognostik faktör olması da dolaylı olarak bu görüşü destekleyebilir. Bunun yanısıra KKD'nin kadınlarda daha az olması total koroner oklüzyon geliştiği zaman komplikasyon oranının kadınlarda daha yüksek olmasını da açıklayabilir.^{15,17} Sonuç olarak kadın ve erkekte kollateral gelişiminin farklı olabileceğini düşündüren deneysel bulgular ve klinik gözlemler mevcutsa da kadınlarda kollateral gelişimini inceleyen bir çalışma bugüne kadar yapılmış değildir. Bu düşüncelerden yola çıkarak planladığımız bu çalışmanın sonucunda kollateral gelişiminin derecesi ile kadın ve erkek cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Hasta grubumuzdaki kadın hastaların yaş ortalaması 63 olup, çoğunun postmenapozal dönemde olduğunu ve dolayısıyla östrojenin kollateral gelişimi üzerindeki olumlu etkilerinin bizim hasta grubumuz için söz konusu olamayacağını söyleyebiliriz. Bunun yanısıra çalışmamız retrospektif olduğundan hasta grubumuzun hormon replasman tedavisi alıp almadığı konusunda sağlıklı verilere de ulaşabilmiş değiliz.

Diabetes mellituslu hastalarda mortalite riskinin diabetik olmayanlara göre 3-4 kat fazla olduğu bilinmektedir.⁵⁴ Framingham çalışmasında ise DM'nin kadınlar için daha büyük bir risk faktörü olduğu ve diabetik kadınların akut Mİ sonrası mortalitelerinin diabetik olmayan kadınlar veya erkelere göre fazla olduğu gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte kadınlarda DM varlığının endojen östrojenin kardiyovasküler koruyucu etkilerini yok ettiği düşünülmektedir.⁵⁵ Kollateral gelişimi üzerine DM'nin etkisi konusunda çelişkili sonuçlar olup DM'nin diabetik retinopatide olduğu gibi angiogenezi uyardığı ancak vaskülogenezi ise inhibe ettiği bildirilmektedir.²⁹ Melidonis ve ark.⁵⁶ yaptıkları bir çalışmada, DM'li hastaların diabetik olmayanlara göre daha fazla grade 3 kollateral dolaşıma sahip olduğunu bulmuşlar ve kollateral dolaşımın esas olarak LAD ile RCA lezyonlarında ve ortalama yaşın 55'in altında olduğu vakalarda geliştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın aksine KKD'nin diabetiklerde diabetik olmayanlara göre daha zayıf olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Abacı ve ark.¹⁶ DM'li hastaların KAH varlığında kollateral geliştirme yeteneğinin daha az olduğunu göstermişlerdir. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise hipergliseminin kültüre edilmiş endotel hücrelerinde oksidasyon ve glikolizasyona neden olarak endotel hücre ölümüne, replikasyonunun gecikmesine, östradiol aracılı NO üretiminin azalmasına⁵⁷ ve sonuçta NO'ya azalmış yanıtı neden

olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle hipergliseminin vasküler ve trombosit aracılı NO üretimini azaltarak adezyon ve agregasyonda artış, anjiyogenezde azalma ve sonuçta östradiolün koruyucu etkilerinin kısmen ortadan kalkmasına neden olduğu düşünülebilir. Ayrıca VEGF'nin koroner kollateral gelişimini uyarması için de NO üretimine gerek olduğu gösterilmiştir.¹³

Çalışmamızda DM'nin kollateral gelişimi üzerine etkisi kadın ve erkek hastalarda farklı bulundu. Kadın hastalar incelendiğinde diabetik ve diabetik olmayanlarda grade 2-3 kollateral gelişimi benzerken (%52 ve %60, $p>0,05$) erkek diabetiklerde iyi kollateral gelişiminin anlamlı derecede daha az olduğu belirlendi (%38 ve %57; $p=0,02$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek hastalarda diabetin kollateral gelişimini engelleyen bağımsız bir faktör olduğu tesbit edildi (Diabetik olmayanlarda iyi kollateral gelişimi için OR: 1,6; $p=0,006$). Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde diabetin kollateral gelişimi ile ilgili olumsuz etkilerinden bahsedilmekle birlikte¹⁶ bu etkinin cinsiyete göre değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız ilk olma özelliğini taşımaktadır. Diabetin erkeklerde KKD gelişimini olumsuz etkilerken kadınlarda böyle bir etki göstermemesinin nedeni bilinmemekle birlikte kadın hormonal sisteminin vasküler yapı üzerindeki olumlu etkilerinin diabetin olumsuz etkisini ortadan kaldırdığını speküle edebiliriz.

Hipertansif hastalarda KKD gelişimi ve yaygınlığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner arter hastalığı olanlarda KKD varlığı ile HT ve sol ventrikül hipertrofisinin ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmaların^{12,58} sonucunda hipertansif hastaların daha iyi gelişmiş kollaterallere sahip oldukları saptanmış olup KKD ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında

pozitif bir ilişki gösterilmiştir. İnsan ve hayvan çalışmaları epikardiyal koroner arterlerin hipertrofik ventrikülde genişlediğini göstermekle birlikte sol ventrikül hipertrofisinin koroner kollateral dolaşımı neden artırdığı konusu açık değildir. Ancak miyokart iskemisiyle ilişkili bir stimulus olabileceği ileri sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda ne kadın ne de erkek hastalarda hipertansiyon ile koroner kollateral gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak hipertansif hastalar sol ventrikül duvar kalınlıklarına göre sınıflandırılmadığı için hipertrofiyle KKD arasındaki ilişkiyi çalışmamız verileriyle değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Akut miyokart infarktüsli hastaların yaklaşık %50-60 kadarında infarktüs gelişiminden önce angina pectoris mevcuttur.⁵⁹ Pek çok çalışmada kollateral dolaşımın angina pectorisi olan hastalarda anginası olmayanlara göre daha iyi geliştiği gösterilmiştir.^{25,60-62} Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI)⁶³ çalışma grubunun sonuçları da angina pectorisi olan hastaların kollateral gelişiminin ve klinik sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Yine bir başka çalışmada⁶⁴ iyi gelişmiş kollateralleri olan hastalarda angina pectoris insidansının daha yüksek olduğu ve pozitif efor testi, kalp yetmezliği, Mİ ve bölgesel duvar hareket bozukluğu insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 10 yıllık yaşam oranının iyi gelişmiş kollateralleri olanlarda yaklaşık iki kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada²⁷ ise preinfarktüs dönemdeki angina süresi ile kollaterallerin yaygınlığı arasında ilişki bulunamamıştır.

CASS çalışmasında³ subgrup analizi yapıldığında anginal yakınmaların kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Biz de kadın hasta grubunda angina pectoris sıklığını erkeklere göre daha fazla bulduk ($p=0.008$). Kadın hastalarda çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda angina pectoris varlığı ile iyi gelişmiş kollateral bulunma ihtimalinin anlamlı bir birliktelik gösterdiğini tesbit ettik ($OR=1.5$; $p=0.05$). Koroner kollaterallerin iyi gelişmiş olduğu hastalarda infarktüs sonrası miyokard canlılığının daha iyi korunduğu ve iyi beslenemeyen bu canlı dokunun da anginaya yol açtığı düşünüldüğünde bu sonuç şaşırtıcı görünmemektedir.

Çalışmamızda her iki cinsten de kritik lezyonun RCA'ya yerleşmiş olduğu hastalarda LAD ve Cx'e göre kollateral gelişiminin anlamlı ölçüde daha iyi olduğunu tespit ettik. Lezyonun bulunduğu koroner arter ile kollateral gelişimi arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki vardı ($p=0.001$). Kadın hastalarda lojistik regresyon analizinde RCA lezyonlarında LAD'ye göre 2.4, Cx'e göre ise 3.7 kat daha iyi kollateral gelişimi mevcuttu (Sırasıyla $OR: 2.41$, $p=0.02$; $OR: 3.72$, $p=0.005$;) Erkek hastalar değerlendirildiğinde de benzer şekilde RCA lezyonlarında grade 2-3 kollateral gelişimi LAD'ye göre 3 kat, Cx'e göre 5.8 kat daha iyiydi (Sırasıyla $OR: 3.08$, $p=0.02$; $OR: 5.75$, $p=0.0001$).

RCA lezyonlarında LAD lezyonlarına göre kollateral gelişiminin daha iyi olduğu daha önce yapılan başka çalışmalarda da gösterilmiştir.^{50,58,65} Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sağ ventrikül basıncının sol ventriküle göre daha düşük olmasına bağlı olarak, sağ ventriküldeki kompresif güçlerin sola göre daha az olmasının açıklayıcı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Levin ve ark.'nın tanımladığı gibi sağ koroner arter

darlıklarında daha fazla sayıda potansiyel kollateral yolun bulunmasının da etkili olabileceğine inanılmaktadır⁶.

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ile kollateral gelişimi arasındaki ilişki bakımından literatürde birbiriyle çelişen sonuçlar vardır. Birçok çalışmada iyi gelişmiş kollaterallere çok damar hastalarında daha sık rastlandığı bildirilirken,^{64,66} diğer bazı çalışmalarda kollateral gelişiminin yeterli olabilmesi için kollaterali veren damarın açık olması gerektiği belirtilmektedir.^{6,43} Bizim çalışmamızda kadın hastalar ele alındığında çok damar hastalarında iyi derecede gelişmiş kollateral varlığı tek değişkenli analizde anlamlı derecede fazla idi ($p=0.027$). Ancak lojistik regresyon analizinde çok damar hastalığının koroner kollateral gelişimi üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Erkek hasta grubunda ise tek değişkenli analizde dahi hasta damar sayısı ile KKD gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu.

İyi gelişmiş koroner kollaterallerin global ve segmenter sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisini gösteren pek çok makale yayınlanmıştır.⁴⁶⁻⁴⁸ Banka ve ark. nitrogliserin infüzyonu ile canlı doku araştırdıkları bir çalışmada kollateraller ile sağlanan perfüzyonun sol ventrikül fonksiyonlarını koruyamadığı durumda bile miyokard canlılığının korunmasında yeterli olduğunu saptamışlardır⁶. İyi gelişmiş kollateral dolaşımın nekrozun subendokardiyumdan subepikardiuma yayılımını sınırlandırarak sol ventrikül anevrizma oluşumunu engelleyebildiğine dair de pek çok veri mevcuttur.^{6,17,46,49,50} Yapılan bir çalışmada² akut Mİ'nin 6. saatinde KAG yapılan hastalarda iyi kollaterali olanların ejeksiyon fraksiyonu, bölgesel duvar hareketleri ve atım hacmi kollaterali

olmayanlara göre önemli derecede daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmanın aksine Helfant ve ark. kollateral akımın yaygınlığı ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki saptamamışlardır⁶. Çalışmamızda hastalar sol ventrikül duvar hareketleri bakımından akinezi ve anevrizması olanlar bir grup, normokinezi veya hipokinezi olanlar ise diğer bir grup olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Kadın hastalar ele alındığında iyi gelişmiş kollateral varlığında normokinezi-hipokinezi varlığı %56 iken akinezi-anevrizma varlığı %44 olarak belirlenmiş olup bu ilişki hem tek değişkenli ($p=0.028$) hem de çok değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur (OR: 0.43, $p=0.015$). Her nasılsa erkek hastalar ele alındığında böyle bir ilişki saptanmamıştır.



SONUÇ

Çalışmamız koroner kollateral gelişimi açısından kadınlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını göstermiştir. Tek başına kadın hastalar değerlendirildiğinde çok damar hastalığının kollateral gelişimini olumlu yönde etkilerken; angina pectoris varlığı ve iyi korunmuş sol ventrikül duvar hareketleri ile iyi derecede gelişmiş kollateral varlığı arasında anlamlı bir birliktelik olduğu saptanmıştır. Her nasılsa erkek hastalarda kadın hastalarda gözlenenin aksine angina pectoris ve çok damar hastalığının varlığı ile koroner kollateral gelişimi arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışma sonucunda saptadığımız en önemli noktalardan biri de diabetes mellitus varlığının KKD gelişimi üzerine olan etkisinin her iki cinsten farklı olmasıdır. Diabetes mellitusun erkek hastalarda koroner kollateral gelişimini önemli derecede bozduğu kadın hastalarda ise böyle bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Diabetin erkeklerde KKD gelişimini olumsuz etkilerken kadınlarda böyle bir etki göstermemesinin nedeni bilinmemekle birlikte kadın hormonal sisteminin vasküler yapı üzerindeki olumlu etkilerinin diabetin olumsuz etkisini ortadan kaldırdığı düşünülebilir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu hem kadınlarda hem de erkeklerde lezyonun bulunduğu koroner arter ile kollateral gelişimi arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişkinin bulunduğu ve kritik lezyonun RCA'da olması durumunda kollateral gelişiminin LAD ve Cx lezyonlarına göre çok daha iyi olduğudur. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sağ ventrikül basıncının sol ventriküle göre daha düşük olması (sağ ventriküldeki

kompresif güçlerin sola göre daha az olması) ve sağ koroner arter darlıklarında daha fazla sayıda potansiyel kollateral yolun bulunması bu bulgu için açıklayıcı olabilir⁶.

Hipertansif hastalarda KKD gelişimi ve yaygınlığı tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte KAH'lı hastalarda KKD varlığı ile HT ve sol ventrikül hipertrofinin ilişkisini gösteren bazı çalışmaların aksine bu çalışmada ne kadın ne de erkek hastalarda hipertansiyon ile koroner kollateral gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ancak hipertansif hastalar sol ventrikül duvar kalınlıklarına göre sınıflandırılmadığı için hipertrofi ile KKD arasındaki ilişkiyi çalışmamız verileriyle değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak koroner kollateral gelişim mekanizmaları ve fonksiyonel etkinliğine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen tam olarak açıklığa kavuşmamış bazı noktalar vardır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler ışığında koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi olabilecek faktörler arasında en önemlileri olarak kritik lezyonun sağ koronerde yerleşmiş olmasını ve diabetes mellitus varlığını sayabiliriz.

Kritik lezyonun RCA'da olmasının her iki cinsiyette de kollateral gelişimini etkileyen bir faktör olduğu, diabetes mellitus varlığının ise sadece erkek hastalarda KKD gelişimini etkilediği söylenebilir. Bununla birlikte kadın hastalarda angina pectoris varlığı ile iyi kollateral gelişimi arasında anlamlı bir birliktelik olması önemli bulgulardan birisidir.

ÖZET

AMAÇ:

Bu çalışmada cinsiyetin koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisinin yanı sıra kadın cinsiyette kollateral gelişimini etkileyen demografik, klinik ve anjiyografik parametreleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Koroner anjiyografi yapıp epikardiyal koroner arterlerden (LAD, Cx, RCA) bir tanesinde proksimal veya orta segmentte anatomik ya da fonksiyonel tam tıkalı lezyon saptanan 253 kadın hasta çalışmaya alındı. Aynı zaman diliminde KAG uygulanıp benzer özelliklere sahip olan 219 erkek hasta ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalar, KAG tarihinden önceki 2 ay içerisinde dökümanite edilmiş Mİ bulunan hastalar ve koroner arterin distalinde tıkanıklık olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş, HT, DM, sigara içimi, aile öyküsü, kolesterol yüksekliği, KAG sırasında angina pectoris varlığı, lezyonun bulunduğu damar ve geçirilmiş Mİ öyküsü gibi demografik, klinik ve anjiyografik veriler açısından retrospektif olarak gözden geçirildi. Kollateral dolaşım Cohen ve Rentrop sınıflamasına göre derecelendirildikten sonra hastalar kollateral gelişim derecesine göre iki gruba ayrıldı. Derecenin 0 veya 1 olması kötü kollateral, 2 veya 3 olması ise iyi gelişmiş kollateral olarak değerlendirildi. Darlık bulunan damarın beslediği bölgedeki sol ventrikül duvar hareketleri ventrikülografi veya ekokardiyografi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare, *student-t* testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

değerlendirmede ki-kare, *student-t* testi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan kadın ve erkek hastalar demografik, klinik ve anjiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında kadın hastaların daha yaşlı oldukları, sigara içme oranlarının daha düşük olduğu, ayrıca angina pectoris varlığı, hipertansiyon ve diabetes mellitusun kadın hasta grubunda erkeklerden daha yaygın olduğu gözlemlendi. Aile öyküsü, hiperkolesterolemi varlığı, çok damar hastalığı gibi parametreler açısından ise iki grup arasında fark yoktu. Koroner kollateral gelişimi açısından yapılan değerlendirmede kadın ve erkek hastaların yarısından biraz fazlasında iyi kollateral geliştiği gözlenirken iki cinsiyet arasında kollateral gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Kadın hastalarda kollateral gelişimini etkileyen parametreler incelendiğinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda duvar hareketlerinin korunmuş olması ve angina pectoris varlığı ile iyi kollateral gelişimi arasında anlamlı bir birliktelik olduğu saptanırken, oklüzyonun RCA'da olmasının ise iyi kollateral gelişimi için bağımsız bir belirleyici olduğu tesbit edildi. Tek değişkenli analizde iyi kollateral grubunda anlamlı olarak fazla bulunan çok damar hastalığının çok değişkenli analizde kollateral gelişimini etkileyen bağımsız bir faktör olmadığı belirlendi.

Erkek hastalarda tek değişkenli analiz neticesinde kollateral gelişiminin DM'si olanlarda daha kötü iken RCA lezyonu olanlarda ise daha iyi olduğu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi neticesinde de erkek hastalarda diabetin kollateral gelişimini engelleyen

edilirken oklüzyonun RCA'da olmasının ise kollateral gelişiminin iyi olması için bağımsız bir belirleyici olduğu saptandı.

Her iki cinste de hastaların yaş ortalaması, HT varlığı, sigara içimi, kolesterol yüksekliği ve aile öyküsü ile kollateral gelişimi arasında ilişki bulunamadı.

SONUÇ

Koroner kollateral gelişimi açısından kadınlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Kadın hastalarda angina pectoris varlığı ve iyi korunmuş sol ventrikül duvar hareketleri ile iyi kollateral gelişimi anlamlı bir birliktelik göstermektedir. Her nasılsa erkek hastalarda kadın hastalarda gözlenenin aksine angina pectoris ve çok damar hastalığının varlığı ile koroner kollateral gelişimi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır.

Çalışma verileri doğrultusunda diabetes mellitusun erkek hastalarda, kadın hastaların aksine, koroner kollateral gelişimini önemli oranda bozduğunu söyleyebiliriz. Diabetin erkeklerde KKD gelişimini olumsuz etkilerken kadınlarda böyle bir etki göstermemesinin nedeni bilinmemekle birlikte kadın hormonal sisteminin vasküler yapı üzerindeki olumlu etkilerinin diabetin olumsuz etkisini ortadan kaldırdığını speküle edebiliriz.

Hem kadınlarda hem de erkeklerde kritik lezyonun RCA'da olması durumunda kollateral gelişimi LAD ve Cx lezyonlarına göre çok daha iyi olmaktadır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sağ ventrikül basıncının sol ventriküle göre daha düşük olması (sağ ventriküldeki kompresif güçlerin sola göre daha az olması) ve sağ koroner arter

darlıklarında daha fazla sayıda potansiyel kollateral yolun bulunması bu bulgu için açıklayıcı olabilir⁶.

KAH'lı hastalarda KKD varlığı ile HT ve sol ventrikül hipertrofinin ilişkisini gösteren bazı çalışmaların aksine bu çalışmada ne kadın ne de erkek hastalarda HT ile koroner kollateral gelişimi arasında bir ilişki gösterilemedi. Ancak hipertansif hastalar sol ventrikül duvar kalınlıklarına göre sınıflandırılmadığı için hipertrofi ile KKD arasındaki ilişkiyi çalışmamız verileriyle değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak koroner kollateral gelişim mekanizmaları ve fonksiyonel etkinliğine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen tam olarak açıklığa kavuşmamış bazı noktalar vardır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler ışığında koroner kollateral gelişiminin üzerine etkisi olabilecek faktörler arasında en önemlileri olarak kritik lezyonun sağ koronerde yerleşmiş olmasını ve diabetes mellitus varlığını sayabiliriz. Diabetes mellitus varlığının erkek hastalarda kollateral gelişimini etkileyen önemli bir faktör olduğunu, kadın hastalarda ise angina pectoris varlığının iyi kollateral gelişimi ile anlamlı bir birliktelik gösterdiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Nicholas H, Catherine M, Ralph I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or Methodology *JAMA* 1990; 263: 1092-1096.
2. Hochman JS, Mc Cabe CH, Store PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes; a report from TIMI III b *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 141-8.
3. Davis KB, Chaltman B, Ryan T. et al. Comparison of 15 year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease a CASS Registry Study Coronary Artery Surgery Study *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1000-9.
4. Chesbero JH, Knatterud G, Roberts R et al. Thorombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase *Circulation* 1987; 76: 142-154
5. Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia ischemia and infarct size. *Am Heart J* 1993; 126 : 937.
6. Philip E Newman. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102: 431.

7. Horwitz KB, Horwitz LD. Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins and glukocorticoids. *J Clin Invest* 1982; 69: 750-758.
8. Zhang P, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. 17B estradiol attenuate voltage-dependent Ca^{+2} currents in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1994; 193: C975-C980.
9. Simoncini T, Genazzani AR. Raloxifene acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via on activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Endoc and Met* 2000; 85: 2966-69.
10. John S, Jacobi J, Markus PS et al. Effects of oral contraceptives on vascular endothelium in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 28-33.
11. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C. Nitric oxide synthase modulates anjiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998; 101: 2567-2578
12. Braunwald Heart Disease Text book 5 th edition : 1193-1194.
13. Tashira M, David CW, Dorathee W, Melinda M. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation* 2000; 102: 3098-3103.

14. Storment JM, Meyer M, Osol G. Estrogen augments the vasodilatory effects of vascular endothelial growth factor in the uterine circulation of the rat. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 449-53.
15. Dewood M, Stifter W, Simpson C. Coronary arteriographic findings soon after non Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 417.
16. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
17. Castellano NP, Garcia EJ et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 512-8.
18. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation *ACC Current J Review* Jan-Feb 1997; 17.
19. Kanazawa T. Coronary Collateral Circulation. *Jpn Circ J* 1994; 58: 151.
20. Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* 1990; 25: 1103.
21. Schaper W, George G, Winkler B and Schaper J. The collateral circulation of the Heart. *Prog Cardiovas Dis* 1988: 31; 57.
22. Schaper W. New Paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res Cardiol* 1993; 88: 193-198.

23. Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinant of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subject. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 297-303.
24. Cohen M, Rentrop P. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *Circulation* 1986; 74: 469-476.
25. Hirai J, Fujita M, Jamaniski K. Significance of preinfarction angina for preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 19.
26. Fujita M, Sasayama S, Ohno A. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987; 57: 139.
27. Nakamura M, Ueki Nakamura S, Tahara et al. Coronary collateral vessels during the early period of acute myocardial infarction their development. *J Cardiol* 1991; 21: 605.
28. Fujita M, Nakae I, Kihara Y, Hasegawa K, Nohara R, Ueda K, Tamaki S, Otsuki K, Sasayama S. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1999 Sep; 22: 595-9.
29. Schaper W (Editorial). Collateral Circulation and Diabetes. *Circulation* 1999; 99: 2224-26.

30. Lazaraus DF, Scheinowitz M, Shou M. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995; 91: 145.
31. Janagisawa A, Uchida Y, Nakamura F, Tomara T, Kido H, Kamijo T. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992; 25: 1401-1403.
32. Schultz A, Lavie L, Hocberg I et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: Significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999 Aug; 100: 547-52.
33. Ferrara N, Gerber HP. The vascular endothelial growth factor family in warfare JA. Simons M eds. *Angiogenesis and Cardiovascular Disease. Oxford University Press New York* 1999; 101-127.
34. Taylor S, Folkman J. Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature* 1982; 297: 307.
35. Lloyd-Jones DM, Block KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med* 1996; 47: 365-375.
36. Papapetropoulos AKM, Desai RD, Rodic B. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming growth-factor- β_1 -stimulated capillary organization in vitro. *Am J Pathol* 1997; 150: 1835-44.

37. Ziche ML, Morbidelli E, Masini S, Amenini HJ. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94: 2036-44.
38. Munzenmazer DH, Greene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension* 1996; 27: 760.
39. Bryan W, Quinn B, Barbara G et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Am Heart Ass* 1995; 25: 913-17.
40. Linz W, Martorana PA, Schölkens BA. Local inhibition of bradykinin degradation in ischemic hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 99.
41. Nolewajka A, Kostuck W, Rechnitzer P. Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assesment. *Circulation* 1979; 60: 114.
42. Sabri M, Disciascio G, Lawley M. Coronary collateral recruitment functional significance and relation to rate of vessel closure. *Am Heart J* 1991; 121: 876.
43. Verani MS. The functional significance of coronary collateral vessels. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1983; 9: 333.

44. Newman PE. The coronary collateral circulation. Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102: 431-45.
45. Rivas F, Cohn FR, Bache RJ, Green Field JC. Relationship between blood flow to ischemic regions and extend of myocadial infarction. *Circ Res* 1976; 38: 439-447.
46. Forman M, Collins H et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1256. .
47. Elayda M, Mathur SU, Hall RJ. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 55-58.
48. Dement Gould Goldstern R. Noninvasive assesment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 1990; 31: 259.
49. Sasayama S, Fujita M. Recent in sights into cororary collateral circulation. *Circulation* 1992; 85: 1197.
50. Banergee AK, Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous Q wave infarction relation to aneurysm left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993; 38: 253.
51. 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.

52. Rubaynl GM, Johns A, Dole WP. Increased collateral blood flow to ischemic myocardium by estrogen replacement therapy may contribute to reduced incidence of fatal a nonfatal acute myocardial infarction in postmenopouzal women. *Endothelium* 1997; 5: 139-41.
53. Schwartz H, Leiboff RJ, Katz RJ et al. Arteriographic predictors of spontaneous improvement in left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 1466-72.
54. Abbott RD, Donohue RP, Kannel WB, Wilson PF. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women the framingham study. *JAMA* 1988; 3456-3460.
55. Hanes DJ, Weir MR, Sowers JR. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. *Am J Med* 1996; 101: 10S-21S.
56. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretsou E, Hadaris S, Hajissavas I, Tsatsoulis A, Foussas S. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999 Jul; 22: 465-71.
57. Hayashi T, Yamada K, Esaki T et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor mediated system. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 847-855.

58. Zenon SK, Dimitrios TK, Nickolas AM, Evangelos PM. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67: 687-690.
59. Anzai T, Yoshikawo T, Asakura Y et al. Effect on short term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 741-755.
60. Nitzberg WD, Nath HP, Rogers WJ, et al. Collateral flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 726.
61. Blanke H, Cohen M, Karsch KR et al. Prevalence and significance of rezidual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 827.
62. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J et al. Left ventricular function after myocardial infarction. Clinical and angiographic correlations. *J Amm Coll Cardiol* 1985; 5: 619.
63. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. Relationship between antecedent angina pectoris and short term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 224.
64. Hansen JF. Coronary collateral circulation. Clinical signifinance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989; 117: 290-5.

65. Fujita M, Sasayama S, Ejiri M, Asano H, Nakajima H, Miwa K. Coronary colateral development after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1988 Aug; 11: 525-8.
66. Vyssoulis G, Kyniokidis N, Karpanau E et al. A prospective angiographic study of the coronary collateral circulation in coronary arterial disease. *Int J Cardiol* 1990; 27: 187-91.



