

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU
HASTALARDA ANJİOGRAFİK KOLLATERAL DOLAŞIMIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Dr. Zakir LAZOĞLU

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	2
ONAY	5
TEŞEKKÜR.....	6
ÖZET	7
ABSTRACT	9
KISALTMALAR.....	11
ŞEKİLLER DİZİNİ	13
TABLolar DİZİNİ	14
GİRİŞ.....	15
AMAÇ	17
GENEL BİLGİLER	18
1.Akut Koroner Sendrom	18
1.1.Tanım ve Epidemiyoloji	18
1.2.Fizyopatoloji	21
1.2.1.Ateroskleroz ve Aterotromboz	21
1.2.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon	23
1.3.Risk Faktörleri.....	26
1.3.1.Dislipidemi.....	27
1.3.2.Hipertrigliseridemi	27
1.3.3.Lipoprotein (a) Yüksekliği.....	28
1.3.4.Sigara	28
1.3.5.Diabetes Mellitus (DM)	29
1.3.6.Hipertansiyon	30
1.3.7.Obezite	30

1.3.8.Fiziksel İnaktivite	31
1.3.9.Aile Öyküsü.....	31
1.3.10.Cinsiyet	31
1.3.11.Yaş	31
1.4.Tanı.....	31
1.4.1.Anamnez-Fizik Muayene	31
1.4.2.Elektrokardiyografi	33
1.4.3.Biyokimyasal Belirteçler	35
1.4.3.1 Miyogloblin	35
1.4.3.2.Kreatinin Kinaz ve izoenzimleri	36
1.4.3.3.Kardiyak Troponinler.....	37
1.5.Risk Değerlendirmesi	38
2.Koroner Kollateral Dolaşım	41
2.1.Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri	41
2.2.Kollateral Gelişimi	42
2.3.Kolateral Gelişimini Etkileyen Faktörler	43
2.3.1.Obstrüksiyonun Ciddiyeti ve Gelişme Hızı.....	43
2.3.2.Anjina Pektoris	44
2.3.3.Hipoksi.....	44
2.3.4.Büyüme Faktörleri	44
2.3.5.Kalıtsal Faktörler	45
2.3.6.Egzersiz	45
2.3.7. İlaçlar.....	45
2.4.Kollaterallerin Görüntülenmesi.....	46
2.5.Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi	47

GEREÇ VE YÖNTEM	49
BULGULAR	52
TARTIŞMA	61
SONUÇ	66
KAYNAKLAR.....	67

ONAY

“ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Anjiyografik Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 26.06.2013 tarih ve 3 no’lu toplantısında görüşülmüş ve 25 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

“ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Anjiyografik Kollateral Dolaşımın Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 02.09.2013 tarih ve 6 no’lu toplantısında incelenmiş ve 23 no’lu kararı ile Etik Kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım başta Doç. Dr. İbrahim Halil TANBOĞA olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Selim TOPÇU ve Yrd. Doç. Dr. Ziya ŞİMŞEK' e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Annem, ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, zor günlerimde desteğini hep hissettiğim canım eşime....

ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA ANJİOGRAFİK KOLLATERAL DOLAŞIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Koroner kollateral dolaşım (KKD) genellikle kritik bir koroner darlık neticesinde gelişen vasküler yapılardır. Bu yapıların gelişmesinde lezyon ciddiyeti gibi anatomik nedenlerin yanı sıra bazı biyokimyasal ve klinik faktörler de suçlanmıştır. Ancak, KKD gelişmesine katkıda bulunan bu faktörler tam olarak incelenmemiştir. Biz bu çalışmada ST segment yükselmesi olmayan akut sendrom (NSTE-AKS) hastalarında koroner kollateral dolaşım ile klinik-biyokimyasal faktörlerin ilişkisini saptamaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel tarzda dizayn edilmiş olup, çalışmaya toplam 100 NSTE-AKS tanısıyla kliniğimize başvuran hastalar alınmıştır. Koroner anjiyografide, koroner arterlerin herhangi birinde %80 üzerinde lezyon olması çalışmaya alınma kriteriydi. Koronerlerinde %80’ den az lezyonu olan hastalar, KKD gelişimi için yeterli olmadığından çalışma dışı bırakıldı. Koroner kollateral dolaşım Rentrop sınıflamasına göre evrelendirildi. Hastalar kötü KKD olanlar (Grup-1, Rentrop evresi 0–1) ve iyi KKD olanlar (Grup-2, Rentrop evresi 2–3) olarak iki gruba ayrıldı. Tutulan damar sayısı, major epikardiyal arterlerde lezyon olması olarak tanımlanmıştır. TIMI 3 risk skoru daha önce tanımlandığı şekliyle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya toplam 100 NSTE-AKS hastası alınmıştır (yaş ortalaması 61.0±12.6 yıl, %56’sı erkek). Kötü KKD olan hastalarda, iyi KKD olan hastalara göre DM sıklığı daha fazla, Killip evresi daha yüksek, pre-infarkt angina varlığı daha az, bazal CK-MB ve başvuru beyaz küre sayısı daha yüksek ve SV-EF daha düşük saptandı. Diğer değişkenler için gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Hangi değişkenin KKD’ın bağımsız

öngördürücüsü olduğunu tespit etmek için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre sadece DM varlığı (OR: 4,27, %95 GA 1,18 - 15,40, p=0,026) ve yüksek bazal CK-MB düzeyleri (OR:1,047, %95 GA 1,013-1,083) kötü KKD'nin bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. Kötü KKD'nin öngördürülmesinde Bazal CK-MB düzeylerinin en iyi şekilde tahmin edilmesi için ROC curve analizi yapıldı. Bazal CK-MB $\geq 30,5$ U/l olması kötü KKD'nin tahmin edilmesinde %65 duyarlılık %64 özgüllüğe sahiptir (AUC:0.672, %95 GA 0.561-0.783, p=0,004).

Sonuç: Çalışmamızda, NSTE-AKS, sorumlu koroner arterde KKD öngördürücülerini araştırdık ve hastaneye başvuru CK-MB düzeyi ile Diyabetes Mellitus varlığını, kötü KKD'nin bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom, Koroner anjiyografi, Koroner kollateral dolaşım.

EVALUATION OF ANGIOGRAPHIC COLLATERAL CIRCULATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

ABSTRACT

Introduction: Coronary collateral circulation(CCC) develops as a result of critical coronary artery stenosis. In the development of CCC, anatomical lesion severity and some biochemical and clinical factors have been implicated. However, these factors contributing to the development of CCC has not been fully studied. The aim of this study was to assess relationship of coronary collateral circulation and clinical-biochemical factors in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (NSTEMI-ACS) .

Materials and Methods: A cross-sectional study has been designed and a total of 100 patients with NSTEMI-ACS were included in our study. Any coronary artery lesion above %80 on coronary angiography was inclusion criteria. Patients with coronary artery lesion less than 80% was excluded from the study. Coronary collateral circulation was graded according to Rentrop classification. Patients were separated into two groups: poor CCC group (Group-1, rentrop stage 0-1) and good CCC group (Group-2, rentrop stage 2-3). Number of involved vessels was defined having major epicardial lesion in arteries.

Results: A total of 100 NSTEMI-ACS patient were included in to our study (mean age 61.0 ± 12.6 years, 56% men) . In Poor CCC group; DM was more frequent , Killip stage was higher , presence of pre- infarction angina was less, basal CK-MB and reference white blood cell count were higher and LV -EF was lower compared with good CCC group. For other variables there were no differences between groups. Multiple logistic regression analysis was performed to detect which variable is the independent predictor of CCC. According to the results of analysis only the presence of DM (OR: 4.27, 95% CI 1.18 to

15.40, $p = 0.026$) and higher baseline CK-MB levels (OR: 1.047, 95% CI 1.013 to 1.083) was found as independent predictors of poor CCC. ROC curve analysis was performed to estimate the basal CK-MB levels, truly. Basal CK-MB $\geq 30,5$ U/l has a sensitivity of 65% and specificity of 64% to estimate poor CCC (AUC: 0.672, 95% CI 0.561-0.783, $p = 0.004$) .

Conclusion: In our study, we investigated predictors of poor CCC in responsible coronary artery in patients with NSTEMI-ACS and we found that CK-MB levels on admission and presence of DM are independent predictors of poor CCC.

Keywords: Acute coronary syndrome without ST-segment elevation, coronary angiography, Coronary collateral circulation.

KISALTMALAR

AKS : Akut koroner sendrom

AMI : Akut miyokard infarktusu

KKD : Koroner kollateral dolaşım

NSTEMI : ST elevasyonsuz miyokard infarktusu

STEMI : ST elevasyonlu miyokard infarktusu

USAP : Kararsız (Unstabil) angina pectoris

KAH: Koroner arter hastalığı

CK : Kreatinin kinaz

CK-MB : Kreatinin kinaz-MB

EKG : Elektrokardiyografi

PKG : Perkutan koroner girişim

KAG : Koroner anjiyografi

CABG: Koroner arter by-pass greft

PTCA : Perkutan transluminal koroner anjioplasti

LV : Sol ventrikül

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

Tn I : Troponin I

IL : İnterlökin

TNF : Tümör nekroz faktörü

TG : Trigliserid

Lp : Lipoprotein

DM : Diabetes mellitus

NIDDM : İnsülin bağımsız diabetes mellitus

KKC : Kanada kalp cemiyeti

LBBB : Sol dal bloğu

LVH : Sol ventrikül hipertrofisi

FGF : Fibroblast growth(büyüme) faktör

VEGF : Vasküler endotelyal growth(büyüme) faktör

ACE : Anjiotensin konverting enzim

ARB : Anjiotensin reseptör blokörü

KKB : Kalsiyum kanal blokörü

CFI : Kollateral akım indeksi

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

SAP : Stabil angina pectoris

GGT : Gamaglutamil transferaz

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1 : Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti angina pectoris sınıflaması

Tablo-2 : Kararsız angina Braunwald sınıflaması

Tablo-3 : Troponin Yüksekliği Yapan Hastalıklar

Tablo-4: Non-ST segment akut koroner sendrom tanısı veya şüphesi olan hastalarda TIMI ve GRACE risk skorlarının hesaplanmasında kullanılan özellikler

Tablo-5: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

Tablo-6: İyi ve kötü kollateral dolaşımı olan hastaların temel klinik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri

Tablo-7: Kötü kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücülerinin tespiti için çoklu regresyon analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Akut koroner sendromlar

Şekil-2: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.

Şekil-3: Koroner kollateral arterlerin koroner anjiyografik olarak görüntülenmesi ve Rentrop evreleri

Şekil-4: İyi ve kötü kollateral gruplarının DM, Killip evresi ve pre-infarkt angina açısından karşılaştırılması

Şekil-5: Kötü kollateral akımın tahmin edilmesinde bazal CK-MB'nin ROC curve analizi (a), başvuru SV-EF'nin ROC curve analizi (b).

Şekil-6: Bazal CK-MB düzeylerinin kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine (b,c) göre karşılaştırılması

Şekil-7: Başvuru SV-EF ile kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine göre (b,c) karşılaştırılması

Şekil-8: Başvuru Beyaz küre sayısı ile kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine (b,c) göre karşılaştırılması

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlangıcında kardiyovasküler hastalıklar dünya ölüm ölçeğinin % 10 undan azından sorumluydu. Yirmi birinci yüzyılın başlangıcında kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısı ve gelişmekte olan ülkelerde ise % 25'inden sorumludur. İki bin yirmi yılına gelindiğinde kardiyovasküler hastalıkların yılda 25 milyon ölüme yol açacağı ve koroner kalp hastalığını dünyada bir numaralı ölüm ve sakatlık nedeni olarak enfeksiyöz hastalıkları geçeceği tahmin edilmektedir. 2020 yılına gelindiğinde kardiyovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedeni ve üç ölüm olayından en az birinin sorumlusu olacaktır. KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, miyokard infarktüsü kalp yetersizliği ve ani ölümdür (1,2).

Akut koroner sendrom (AKS) koroner arteriyel plağın erezyonu ve/veya rüptürünü takiben koroner arterde tromboz, embolizasyon ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla karmaşık hale gelebilen klinik belirtileri tanımlar. Klinik özellikler, miyokard iskemisinin yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. AKS spektrumunda bulunan ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) koroner arterde tam tıkanmaya bağlı olarak gelişirken, ST yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMİ) geçici, kısmi koroner arter tıkanması veya tam tıkanmaya rağmen kollateral dolaşım ile yetersiz de olsa distal akımın devam etmesi ile oluşur. Geçici veya kısmi koroner tıkanma, trombüs ve plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolizasyonu ve vasküler tonus değişiklikleri sonucunda, ayrıca miyosit nekrozu ile de sonuçlanabilir.

Klinikte 'akut koroner sendrom' terimi başlangıç tanısı olarak kullanılır. EKG ve biyolojik belirteç sonuçlarına göre, tanı daha sonra düzeltilir. İlk tanısal adımlar, çekilen EKG' deki ST segmentine dayanır. Miyokard nekrozunun duyarlı belirteçlerinin (örn; troponinler) salınımının miyokard hücre nekrozunu gösterdiği kabul edilir ve miyokard

infarktüsü (NSTEMI) tanımını tamamlar (3). Belirteçlerde yükselme tespit edilmezse, kararsız angina terimi kullanılır ve bu durumda kalp dışı ayırıcı tanı düşünülmelidir (4).

NSTEMİ-AKS'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle bir kaç dakika süren veya kalıcı ağrı veya baskı hissidir (angina). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir. Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (75 yaş üzeri) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir (5,6).

İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (7). NSTEMI-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (8,9).

Koroner kollateral dolaşım iskemiye uyumlu bir yanıt sonucu meydana gelmektedir(10). Normal şartlarda koroner arter hastalığı olmadan da sağlıklı bireylerin koroner arterleri arasında kollateral dolaşım bulunmaktadır (11,12). Fakat bunların çoğu anjiyografik olarak görüntülenememektedir. Koroner arter stenozu veya koroner arter okluzyonu bulunan hastalarda değişik derecelerde görüntülenebilen koroner kollateral damarlar oluşmaktadır. İyi gelişmiş kollateral damarlar azalmış infarkt alanı ve daha iyi ventrikül fonksiyonları ile ilişkilidir (13,14).

AMAÇ

Koroner arter stenozu veya koroner arter okluzyonu bulunan hastalarda değişik derecelerde görüntülenebilen kollateral koroner damarlar oluşmaktadır. İyi gelişmiş kollateraller azalmış infarkt alanı ve daha iyi ventrikül fonksiyonları ile ilişkilidir. ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda koroner kollateral dolaşım ile klinik, anjiyografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ST elevasyonu olmayan myokard infarktüsülü hastalarda koroner kollateral dolaşım ile klinik, anjiyografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi gösterme amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. AKUT KORONER SENDROM

1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

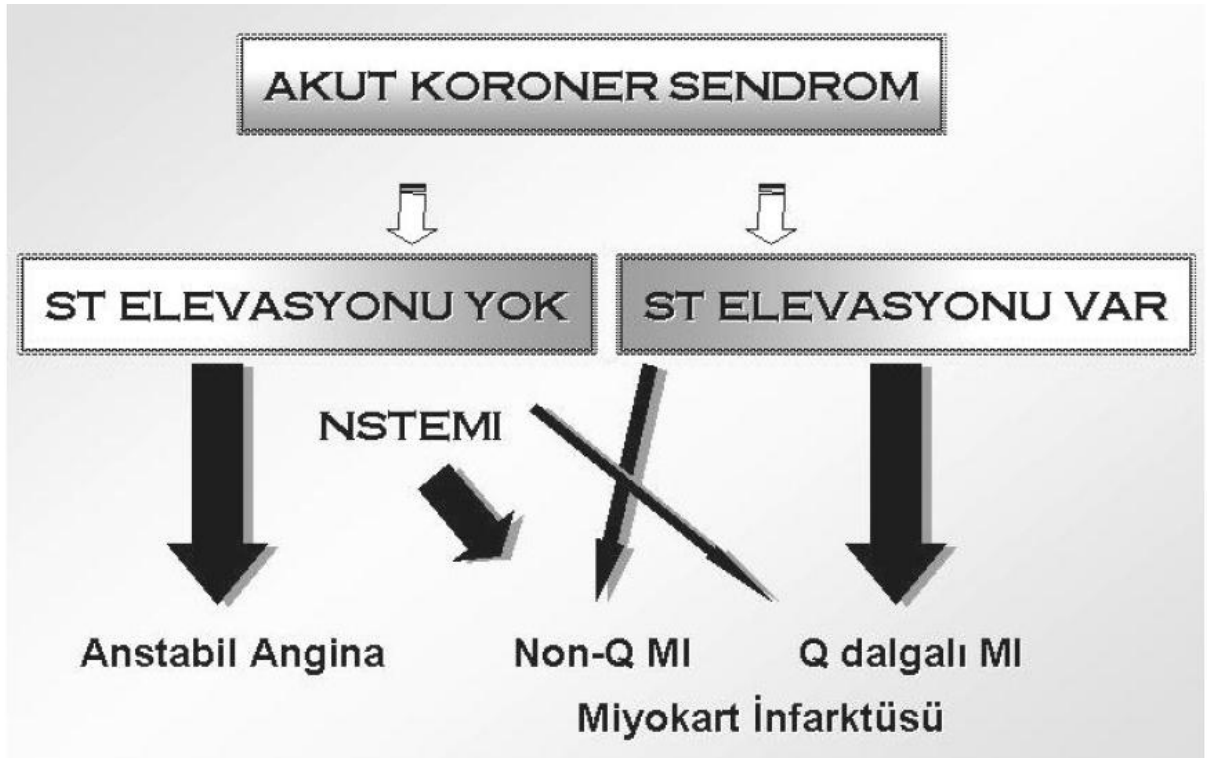
Koroner arter hastalığı (KAH) yüzyıllarddan beri gelişmiş ülkeleri etkileyen bir hastalık olup erişkinlerde mortalitenin başlıca sebebidir. Ayrıca göğüs ağrısının en önemli ve hayatı tehdit eden nedenlerinden biri olan koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle ABD’de yılda en az 500.000 kişinin öldüğü bildirilmiştir (15). Mortalite - morbidite oranlarının yüksek olmasının yanı sıra tedavi için yapılan yıllık 100 milyar dolara yakın harcamalar da KAH’nın, ülkeler ekonomisine etki açısından ne denli önemli olduğunun bir göstergesidir (16). Literatüre bakıldığında, böylesine yıkıcı etkileri olan ve erken dönemde müdahale edilmesi durumunda başarılı sonuçlar alınabilen KAH üzerine çalışmaların yoğunluğu dikkat çekicidir. Bu çalışmalar doğrultusunda KAH patofizyolojisinin anlaşılabilmesi, erken tanı yöntemlerinde ve tedavideki gelişmelerde son 50 yılda oldukça önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Akut koroner sendrom terimi miyokardın kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokardiyal iskeminin diğer semptomları ve miyokard iskemisine bağlı elektrokardiyografik değişikliklerin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır. Unstabil angina pectoris (USAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren trombotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen bir dizi olayı ifade eder (Şekil 1) (17).

Akut koroner sendromların (AKS) başlıca semptomu olan göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran hastalar tüm acil servis başvurularının yaklaşık %5’ini oluşturur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan çalışmalarda yılda yaklaşık 5 milyon kişinin göğüs ağrısı nedeni ile acil servislere başvurduğu saptanmıştır (18). Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte hastane verilerine göre ABD’de 2001 yılında 1680000 hasta AKS tanısı ile izlenmiştir (19).

Hastane dışında gerçekleşen ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %50-75'i AKS'dan kaynaklanmaktadır(20, 21, 22).

STEMI veya NSTEMI'li hastalarda da mortalite son derece yüksektir. NSTEMI'de hastanede mortalite %7 iken, STEMI'de %6,5-7'dir.

AMI sonrası hayatta kalanlar, kalp yetmezliği, angina pectoris ve miyokard hasarına bağlı fonksiyonel kısıtlamalar nedeniyle kronik morbidite riski ile karşı karşıyadır (20, 21). National Registry of Myocardial Infarction-4 (NRMİ-4) araştırmasına göre AKS hastalarının %30'unun STEMI olduğu görülmüştür buna göre ABD'de yıllık beşyüzbin STEMI vakası olduğu tahmin edilmektedir (22, 23). STEMI ve NSTEMI nedeni ile ölen hastaların yaklaşık 1/3'ü ilk bir saat içinde gerçekleşmektedir. Üçte ikisi ise ilk 24 saat içindedir.(15).



Şekil 1. Akut koroner sendromlar

Kılavuzlarda USAP ve NSTEMI patogenezi ve klinik görünümü birbirine benzer ancak farklı şiddetlerde olması nedeniyle birbirleriyle yakın ilişkili iki durum olarak kabul edilirler. AKS'lu hasta miyokard hasarını gösteren kardiyak belirteçlerde bir yükselme

olduysa NSTEMI olarak kabul edilir (24). ABD’de 2008 yılında 1 895 000 kişinin USAP ve NSTEMI tanılarıyla hospitalize edildiği bildirilmiştir (25). USAP tanısıyla yapılan hastane başvurularının yaklaşık %63’ü 65 yaş üstüdür ve tüm hastaların %45’sinin kadın olduğu saptanmıştır (25). Literatürde akut koroner sendromların prognozu ile ilgili bilgilere bakıldığında USAP’in tanımlanması ve hasta gruplarının homojen olmaması dolayısıyla yanıltıcı sonuçlara ulaşmak mümkündür. Bir çalışmaya göre USAP ve NSTEMI hastalarında mortalite oranı başvurudan itibaren ilk 30 gün içinde en yüksektir (26). Dört bin dört yüz seksen sekiz hastanın dâhil edildiği GUSTO-IIb çalışmasında USAP’te 30günlük mortalite %2.4, 1 yıllık mortalite %7 olarak saptanmıştır. Bir ay içinde infarktüs gelişme oranı %4.8 olarak bulunmuştur (27).

Acil servislere göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların %5’i AMI fark edilmeden taburcu edilmekte, birçok hasta ise gereksiz yere hospitalize edilmekte ve bu durum yüksek maliyetlere neden olmaktadır (ABD için yılda 12 milyar dolar) (27). Türkiye de yapılan bir çalışmaya göre KAH % 42,5 ile sebebi bilinen ölümler arasında birinci sıraya yerleşmiştir (28). Ülkemizde KAH nedeniyle yılda yaklaşık 130.000 ölüm gerçekleşmektedir ve bu oranın giderek artacağı düşünülmektedir (29). Etkilenen yaş grubu açısından KAH cinsiyete göre bazı farklılıklar gösterir. Kadınlarda AKS erkeklere göre daha geç yaşta gelişmektedir ve semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır (30, 31). Erkeklerde ilk kalp krizi geçirme yaşı ortalama 65.8 yıl iken kadınlarda 70,4’tür. 75 yaşından önce KAH’na bağlı kardiyovasküler olayların yüksek oranı erkeklerde gelişmektedir. Kadınlardaki bu yaş farkının östrojenin koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı yaştaki kadınlardan menopozda olanlarda olmayanlara göre KAH bulunma oranı 2-3 kat daha yüksektir. KAH’na bağlı ani ölüm gelişen kadınların %64’ünde, erkeklerin ise %50’sinde daha önceden bu hastalığa ait bir semptom izlenmemiştir (32).

1.2. Fiziopatoloji

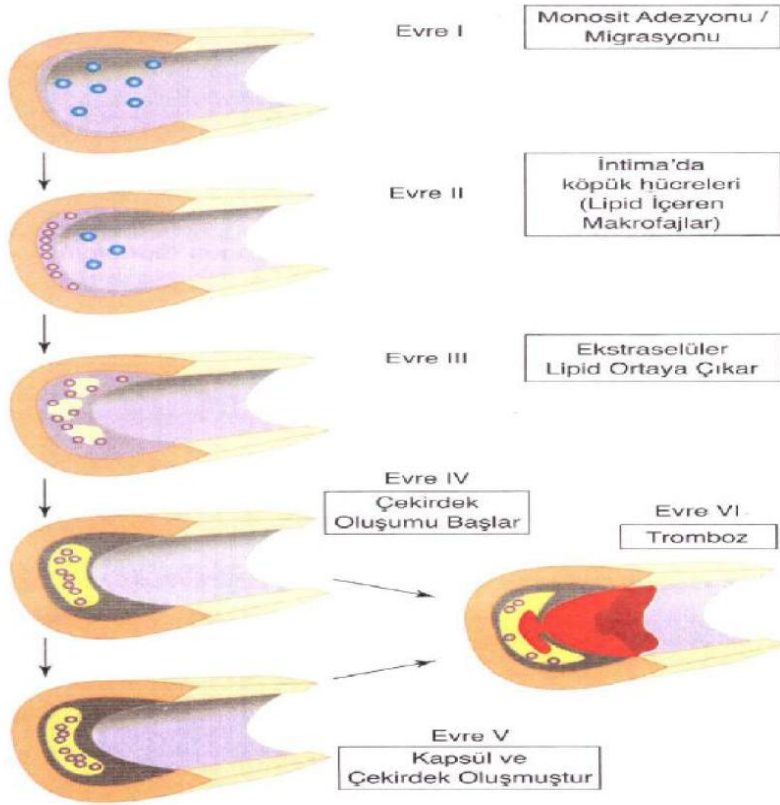
Ateroskleroz koroner arter hastalığının, karotid arter hastalığının ve periferik arter hastalığının en sık görülen nedenidir, fakat tek başına nadiren ölümcüldür (33, 34). Aterosklerozun AKS gibi yaşamı tehdit eden belirtileri genellikle, kan akımında ani ve önemli azalmaya neden olan vazokonstriksiyonun eşlik ettiği ya da etmediği, rüptüre veya eroze aterosklerotik plak üzerine yerleşen akut trombüs ile hızlanır(34-36). Ender olgularda, AKS'nin nedenleri ateroskleroz dışında arterit, tramva, disseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomali, kokain alışkanlığı veya kardiyak kateterizasyon komplikasyonları olabilir.

1.2.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz çoğunlukla lipid birikime bağlı olarak orta boyutlu elastik ve büyük arterlerde meydana gelen kronik ve multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (37). Aterosklerozun karışık mekanizmalarını açıklamak için dislipidemi, hiperkoagulopati, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve infeksiyonun ön planda rol aldığı değişik teoriler bildirilmiştir (38). KAH iki farklı süreci içerir. Sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ve dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde durdurarak hızlı tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya her ikisi birlikte). Böylece, klinik belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişen oranda içerir. Bu karışımın kesin yapısı hastada bilinemediği için, aterotromboz terimi sık kullanılır.

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Aterosklerozdaki başlangıç lezyonu intima tabakasıdır ve çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. Yapılan bir otopsi çalışmasına göre, yaşları 15 ile 34 arasında değişen toplam 2876 adet erkek ve kadında aortik yağlı çizgilenmeler tespit edilmiştir (39). Ateroskleroz; intimal düz kas

hücre proliferasyonu, monositlerden oluşan makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (40-44) (Şekil 2).



Şekil 2: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.

Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intimadaki bölgesel kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar. Bunu intrasellüler ya da ekstraselüler lipid depozitlerinin birikerek yağlı çizgilenmeler oluşturması izler. Yağlı çizgiler ayrıca makrofajlardan ve değişken sayıda T lenfositlerden oluşmaktadır. Hasara karşı gelişen bu inflamatuvar yanıtın ilk adım vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi hücre içi adezyon

moleküllerinin up-regülasyonudur. Bu adezyon molekülleri endotel tarafından salgılanan monosit kemoatraktan proteini, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interlökinler (IL) gibi kemotaktik çekici maddelerle birlikte, monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerin arter duvarına geçmelerini başlatır. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptoza yatkındır. Apoptoz sonucu makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonunun yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişe katkıda bulunmaktadır (45). Okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilenmelerden sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Monosit kökenli makrofajlar ve T lenfositler arter duvarında biriktikçe, adezyon moleküllerini daha fazla upregüle eden ve aynı zamanda okside-LDL uptake'ini daha da arttıran IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi bir dizi proinflamatuvar sitokin salgılar. Daha ileri lezyonlar lümen ve media tabakasından revaskülarize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerirler. Kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda genellikle ateroskleroz baskın iken, AKS'den sorumlu lezyonların önemli bileşenini tromboz oluşturur.

1.2.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon

Üç temel fizyopatolojik mekanizma, vasküler inflamasyon ile erken AKS gelişimini birbirine bağlar. Aterosklerotik plak içindeki inflamasyon, monosit toplanması, makrofaj aktivasyonu ve serbest radikallerin salınımı ile görülür. Bunun sonucu, metalloproteinaz aktivasyonu ve plakların destabilizasyonudur. İkincisi, paradoksal vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, trombin-endotelin-1 salınımı ve sempatik uyarım ile tetiklenen endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır. Üçüncüsü, trombojenisite nitrik oksit, prostasiklin, protein C/S ve doku plazminojen aktivatörünün endojen konsantrasyonları ile doku faktörü ve endotel kökenli apoptotik mikropartikülleri içeren plak bileşenlerinin protrombotik uyarısı arasındaki dengesizlikten doğar (46).

Endotel, sadece vazomotor tonusun regülasyonunda önemli rol oynamayıp, aynı zamanda hepsi trombotik riski ve vasküler tonusu etkileyen prostasiklin, endotelin-1 hiperpolarizan faktör ve nitrik oksit salınımından da sorumludur. Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres artışı ve nitrik oksit biyoyararlanımının azalmasıyla da ilişkilidir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz enzimi etkisi altında L-argininden sentezlenir ve vasküler tonus ve reaktivitenin korunmasında büyük rol oynayan endotel kökenli temel gevşetici faktördür (47). Bazal vasküler düz kas tonusunun başlıca belirleyicisi olmanın yanı sıra, nitrik oksit anjiotensin-II, endotelin-1 gibi endotel kökenli güçlü kasıcı faktörlerin etkilerine karşı koyar. Bundan başka, nitrik oksit trombosit ve lökosit aktivasyonunu inhibe eder ve vasküler düz kasları proliferatif olmayan bir durumda korur. Patolojik bulgular, AKS'yi belirli plakların rüptürü ve erozyonu ile ilişkilendirmesine rağmen, sistemik dolaşım ve arteryel duvarda daha yaygın inflamasyon bulunduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Nötrofil aktivasyonu, AKS'de genel inflamasyonun artışının bir kanıtı olarak, hem sorumlu olmayan hem de sorumlu koroner arterlerde gösterilmiştir (48). Bunun aksine, benzer büyüklükte koroner arter hastalığına rağmen, kararlı anginalı hastalarda bu değişiklikler yoktur. Ayrıca klinik çalışmalarda akut sistemik inflamasyonun endojen endotele bağımlı doku plazminojen aktivatör salınımını etkilediğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (49). Vasküler fenotipin saptanması, vasküler duvarda sistemik inflamatuvar aktivasyonun bir göstergesi olabilir ve böylece risk altındaki inflamasyonlu, "hassas" hastanın belirlenmesini sağlar. Plak stabilitesini tanımlamada inflamatuvar sürecin önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında, son çalışmalar inflamasyonun plazma belirteçlerinin bu hastalarda risk derecelendirmesini geliştirmeye yardımcı olup olamayacağına odaklanmıştır. Aterosklerozun ortaya çıkmasından sonra olduğu kadar aterogenezin erken evresinde bile periferik kanda yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri ve akut faz reaktanları (örn.; CRP, serum amiloid A ve fibrinojen) tespit edilebilir. Serumda inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği rüptüre plakların prevalansı ile paraleldir (48).

Sistemik inflamasyon bir dereceye kadar miyokard nekrozuna neden olurken, yırtılmış plak sonucu inflamatuvar mediyatörlerin lokal üretimi de göz ardı edilmemelidir (50). Koroner aterosklerotik plaklar biyolojik olduğu kadar yapısal olarak da çok heterojendir ve aynı arterdeki komşu plaklar bile oldukça farklı olabilir. Yeni veriler, akut koroner sendromların çoğunun yeni koroner anjiogramlarla belgelendirilmiş yüksek dereceli anatomik darlıkların olmadığı koroner arter segmentleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (51). Akut olayların çoğuna; ince, fibröz bir başlıkla karakterize olan, daha az darlık oluşturan lezyonlar, büyük konsantrasyonlarda yumuşak lipid birikimleri, çok sayıda monosit ve makrofaj ve düz kas hücrelerinin eksikliği neden olmaktadır.

Hassas Plaklar: Aslında yaşam boyunca, koroner plakların hiçbirisi klinik olarak anlamlı tromboz ile komplike hale gelmez veya sadece birkaçı gelir ve bu tromboza eğilimli ender fakat tehlikeli plaklar, hassas olarak adlandırılır. Bu “tehlikeye açık plaklar” rüptüre son derece yatkın ve dolayısıyla kanın, lipid plağında bulunan yüksek derecede trombojenik maddelerle temas etmesine imkan veriyor gibi görünmektedir (51). Dolayısıyla hassas plak, kısa dönemde yüksek tromboz riski taşıyan yani AKS’ye neden olan plaktır (52). AKS’den sorumlu bütün koroner trombüslerin yaklaşık % 75’ine, plak rüptürü neden olur (34, 53). Bu tür rüptürler bir plağın çoğunlukla, fibröz başlığın ince olduğu ve lokal geometrik özellikler ve Laplace kanununa bağlı olarak aşındırıcı baskının (shear stress) maksimum düzeyde olduğu omuz bölgesinde meydana gelir (54,55). Duyarlı plak fibröz kapsülü ince, kolesterol içeriği fazla, metalloproteinaz aktivasyonu artmış, matriks yapısı gevşek ve inflamatuvar hücrelerden zengin plaklardır. Plak rüptür olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (komplike plak). Yüzeyel erozyon ya da fibröz plak yırtılması trombosit adezyonuna neden olur. Trombositler kollajene ve von Willebrand faktör ile endotel duvarına bağlanarak tek katmalı trombosit pıhtı formasyonunu oluşturur. Hasarlı arteriyel yüzeyindeki trombositler fosfolipidlerin ve dokudaki koagülasyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur.

Bu aktivasyon ve amplifikasyon ek trombositlerin hızla bağlanmasını ve pıhtının oluşmasını uyarır. Bu süreçte GpIIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen de rol alırlar. Eritrosit ve trombinin dahil olması sonucu tam trombosit tıkaçı oluşur. Bu oklüzyon süreci dinamik olabilir, total ya da totale yakın tıkanma siklusları trombosit tıkaçların distale embolizasyonu ve plak rüptür bölgesindeki trombositlerin yeniden şekillenmesi ile olmaktadır. Bu dinamik süreç klinik olarak ventriküler aritmi ya da akut dolaşım yetmezliğine bağlı ani ölüm, göğüs ağrısı ve klasik ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ya da kararsız angina pectoris (USAP) şeklinde yansıyabilir.

1.3.Risk Faktörleri

Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir (56).

Major risk faktörleri:

Bu risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki grupta incelenir.

a) Değiştirilebilir Olanlar:

- Dislipidemi: LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü,
- Hipertiglisideridemi,
- Lipoprotein (a) yüksekliği
- Sigara
- Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Obezite
- Fiziksel inaktivite

b) Değiştirilemeyenler:

-Genetik yatkınlık-aile öyküsü

-Cinsiyet

-Yaş

Minör risk faktörleri:

Stres, Kişiliky apısı, Hiperürisemi, Hiperkoagülabilité, Hiperkalsemi, Homosistein, Alkol Antioksidan düzeyinin düşüklüğü, Eser elementler,Vasektomi, Kalp transplantasyonu (57-59).

1.3.1. Dislipidemi

Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol ile düşük serum HDL düzeyleri KAH için bağımsız majör risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiografik çalışmalar ile lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalar da erkek ve kadınlarda yüksek LDL düzeylerinin aterosklerozun (KAH semptomları olsun ya da olmasın) önemli bir nedeni olduğunu doğrulamaktadır (60,61). Yüksek LDL, primer KAH risk faktörü olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksek ise aterosklerotik olay görölme riski de o kadar yüksektir (60, 62). Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda, düşük HDL düzeyi KAH'nı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total ve LDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu toplumlarda bir prediktör olmayabilir (61). Bu bağlamda düşük HDL, diğer majör risk faktörlerine benzer ve koroner ateroskerozu yüksek LDL düzeyleri varlığında uyarır (62). Ateroskleroz; LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler ve VLDL'nin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır.

1.3.2. Hipertrigliseridemi

Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı ise halen tartışma konusudur. Son veriler eşliğinde, hipertrigliseridemi'nin de KAH risk faktörü olduğu bildirilmiştir (63).

1.3.3. Lipoprotein (a) Yüksekliği

Yüksek plazma lipoprotein (a) konsantrasyonları, iskemik kalp hastalığı riski yüksek olan bireyleri tanımlar. Ancak lipoprotein (a) ile tıkalı arter hastalığı arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Plazma lipoprotein (a) düzeyi, koroner arter hastalıkları için anlamlı bir risk faktörü olarak görülmektedir. Lipoprotein (a) ön planda aterosklerotik plaklarda yerleşir (64). Özellikle LDL-kolesterol seviyesi de yüksekse lipoprotein (a) risk faktörü olarak daha anlamlı hale gelmektedir (65). Genç yaşta koroner arter hastalığı saptanan hastaların % 10-20'sinde yüksek Lp(a) düzeyi saptanması Lp(a)'yı prematür koroner arter hastalıkları ile birlikte bulunan en olağan genetik geçişli lipoprotein bozukluğu durumuna getirmiştir (66).

1.3.4. Sigara

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (67). Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (68). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (69). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenilebilir nedenidir. Bir çok çalışma sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenle ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır. Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk

faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (70, 71). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (72). Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara ile alakalı hastalıklara ek bir risktir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (73). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (74, 75). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birliktedir (76). Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner. 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (77). Myokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır.

1.3.5. Diabetes Mellitus (DM)

Patojenik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte, istatistiksel olarak bağımsız olan diğer majör risk faktörü insülin bağımsız diabetes mellitus'dur (NIDDM). KAH oluşumunda NIDDM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. NIDDM, KAH riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat artırır (78). Son zamanlarda yapılan yayınlarda belirtildiği gibi DM bir kardiyovasküler hastalıktır. Ayrıca, Tip 2 DM öncüsü insülin direnci ile glukoz tolerans bozukluğu KAH riskini oldukça arttırmaktadır. DM ve aterosklerozla ilişkili en büyük otopsi

çalışması International Atherosclerosis Project’de koroner arterler ve abdominal aortada ateroskleroz miktarı (plak yaygınlığı) diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafik bölgeden bağımsız olarak daha fazla bulunmuştur (79). Diabet, ateroskleroza hızlandırmıyorsa bile trombotik olayları teşvik ederek ateroskleroza bağlı olay riskini arttırabilir. Diabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri yükselir (80). Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (81).

1.3.6. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (82). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut koroner sendrom riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (83). Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (84).

1.3.7. Obezite

Şişmanlığın özellikle kadınlarda olmakla birlikte her iki cinsiyette de koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (85). Başlıca risk faktörlerinin tümü ile doğrudan ilişkisi olan şişman kişilerin ideal vücut ağırlığına sahip olanlara kıyasla % 35-45 oranında daha fazla MI riski taşıdığı saptanmıştır.

Aterosklerotik sürece yardımı; hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı, hiperglisemi, LDL-kolesterol artışı ve HDL-kolesterol düşüklüğünü içerir.

Abdominal obezitenin kalçada belirgin olan obeziteye göre koroner arter hastalığı ile daha çok ilişkili olduğu bulunmuştur (86).

1.3.8. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivite, HDL-kolesterol düzeyini artırır, insülin rezistansını düzeltir, vücut ağırlığını azaltır ve kan basıncını düzenler (87). Düzenli olarak egzersiz yapan kişilerde ani ölüme daha az rastlandığı fakat hareketsiz kişilerde egzersiz programı başladığında ani kardiyak ölüm olasılığında bir artış olduğu belirtilmektedir. Aktif bir yaşam tarzı olanlarda MI riski sedanter yaşayanlara oranla % 35-55 daha düşük olarak ölçülmüştür.

1.3.9. Aile Öyküsü

Aile öyküsü olanlarda aterosklerozun çocukluk yaşlarında başladığı düşünülerek daha ciddi olarak ve erken yaşlarda araştırılmalıdır. Aile öyküsü pozitif olanlarda; genetik yatkınlık, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Diabetes Mellitus gibi birkaç risk faktörü bir arada olabilir (87).

1.3.10. Cinsiyet

Koroner arter hastalıklarının % 60'ı erkeklerde görülür. Koroner arter hastalığı semptomları erkeklerde kadınlardan 10 yıl daha erken görülür (87). Erkeklerde koroner arter hastalığı riski ve mortalitesinin kadınlara göre artmış olduğu gösterilmiştir (88).

1.3.11. Yaş

Koroner arter hastalığında ölümlerin 4/5'inde yaş 65 ve üstüdür (87).

1.4. Tanı

1.4.1. Anamnez-Fizik Muayene

Anamnez tanı koymada son derece değerlidir. Çoğunlukla kliniği son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan angina veya daha önceden var olan stabil anginal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatte devam eden göğüs ağrısı olarak yansır.

Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilir:

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması [sınıf III kanada kardiyovasküler cemiyeti

(KKC) (Tablo 1)]

•Daha önceki stabil anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)

- Post MI angina.

Tablo I: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pectoris Sınıflaması	
Sınıf	Tanımlama
I	Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle angina olabilir
II	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürütürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürütürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
III	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1 – 2 blok yürütüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.
IV	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Kararsız anginaya ilişkin birçok klinik sınıflama olmakla birlikte, en sık kullanılan sınıflama Braunwald tarafından tanımlanmıştır.(Tablo 2).

Tablo II: Kararsız Angina Braunwald Sınıflaması				
Sınıf		A. Sekonder anstabil angina	B. Primer Anstabil angina	C. Post-MI (<2 hafta) USAP
I	Yeni başlangıçlı, ciddi veya hızlanmış angina	IA	IB	IC
II	Subakut istirahat anginası (>48 saat)	IIA	IIB	IIC
III	Akut istirahat anginası (< 48 saat)	IIIA	IIIB	IIIC
Tedavi yoğunluğu; Başvuru sırasında tedavi alıp almadığına göre hastalar üç gruba ayrılır; (1) kronik stabil angina nedeniyle tedavi almayanlar (2) kronik stabil angina nedeniyle tedavi alanlar (3) maksimum anti iskemik tedavi alanlar EKG değişiklikleri: EKG değişikliklerine göre hastalar iskemi sırasında geçici ST-T değişikliklerinin olup olmamasına göre iki gruba da ayrılabilir.				

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (Örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTE-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir.

1.4.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) akut koroner sendromların tanısında çok değerli bir parametredir. Ayrıca terapötik alternatiflerin tayin edilmesinde de yararlıdır. Acil servise başvuruda AKS olan hastalarda çekilen ilk EKG'nin %20 olasılıkla normal olabileceği unutulmamalıdır. 2013 tarihli son rehberlerde kapı-EKG zamanının 5 dk olması önerilmektedir. Hastalar seri EKG takipleri ile izlenmelidir. Daha önce çekilmiş bir EKG

kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir (89). Eski bir miyokard infarktüsünü gösteren belirgin Q dalgası ciddi koroner aterosklerozun varlığını göstermede oldukça değerlidir, ancak yeni gelişen instabilite (kararsızlık) için şart değildir (90). ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir. Bunun yanında R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T dalga negatifliği daha az anlamlıdır. Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda yeni horizontal veya inen yokuş tarzında 0.5 mm'den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga negatifliği NSTE-AKS'de kabul gören EKG anormallikleridir (91,92). ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü iskeminin yaygınlığı ve prognoz ile ilgili bilgi verebilir (93). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS'yi göstermede yüksek değer taşır ve prognoz ile ilişkilidir (94). 2 mm'den fazla ST depresyonu yaklaşık 6 kat artmış mortalite riski ilişkilidir (95). Anterior göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga negatifliği sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (96, 97). İskemik ataklar sırasındaki geçici dal bloğu nöbetleri görülebilir. Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır. Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (98-100). Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu; koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiyi gösterir. Devam eden ST segment elevasyonu MI gelişimini karakterize eder. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'larda ve özellikle Prinzmetal anginada gözlemlenebilir.

1.4.3. Biyokimyasal Belirteçler

Koroner arter akımı miyokardın ihtiyaçlarını karşılayacak yeterli oksijeni sağlayamazsa miyokardiyal iskemi meydana gelir. Bir koroner arterin tıkanmasından sonra ortaya çıkan iskeminin boyutu daha önceden oluşmuş kollateral anastomozların varlığına bağlıdır. Ana koroner arterlerden birinin ani tıkanıklığı miyositlerin iskemiden ölümüne kadar ilerleyen bir süreci başlatır. Bu süreçteki değişimler, enerji ihtiyacını azaltmak için kasılmanın durması, lokalize hiperrepolarizasyon sonucu EKG değişiklikleri ve anaerobik glikojenolizin başlamasıdır. İskemi devam ederse etkilenen miyositlerde geri dönüşü olmayan hasarlar görülür. 15 dk gibi kısa süreli iskemiler tolere edilebilir. Ancak 6 saatlik iskemi sonrası etkilenen tüm miyositlerde kalıcı hasar görülür. Miyosit hasarı oluştuğunda, membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller intertisyuma, daha sonra da mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler.

İdeal kardiyak marker;

1. Kas hasarı olsa da miyokardiyal hasarı saptayabilecek kadar kalp kasına özgün olmalı,
2. Yeterli sürede kanda kalmalı,
3. Hasar derecesi ile orantılı olmalı,
4. Kolay ve ucuz ölçülmeli ve hızla kana karışmalı,
5. Küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalı.

İdeal bir kardiyak belirteç arayışı günümüzde hala devam etmektedir. Görüldüğü gibi, bu özelliklerin hepsini taşıyan tek bir belirteç günümüzde mevcut değildir, bu nedenle farklı belirteçlerin kombinasyon olarak seri şekilde kullanılması halen en uygun metod olarak geçerliliğini sürdürmektedir (101).

1.4.3.1. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden hızla salınır ve süratle böbrekten atılır. Miyokard hasarını

takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat). Miyoglobinin 18–24 saat süreyle serumda kalabilir. Miyoglobinin miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (102).

1.4.3.2. Kreatinin Kinaz ve izoenzimleri

Kreatinin kinaz, adenosin trifosfat'tan kreatinine yüksek enerjili fosfat gruplarını transfer eden intrasellüler enzimdir. Çoğu dokuda az miktarda olsada kardiyak, iskelet dokusu ve beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Dimerik bir moleküldür ve B (beyin) ve M (kas) zincirlerinden oluşan alt birimleri vardır, üç izoenzimi sahiptir: CK-MM, CK-MB, CK-BB. İskelet kasları, baskın olarak MM formu içermekle beraber %1–2 oranında MB formunu da içerir. Kalpte CK-MB %14–42 oranında bulunmasına rağmen kalpte en yüksek oranda bulunan alt band CK-MM' dir. Kreatinin kinaz, AMİ sonrası yaklaşık dört ile sekizinci saatte salınmaya başlar, 12–24. saatte pik yapar ve üç dört gün sonra normale döner. CK-MB düzeyleri dört ile sekiz saatte artarken, pik düzeyi ve eliminasyon süresi (48 saat) CK'a göre daha hızlıdır. CK-MB molekülünde iki izoformu vardır. Bazı çalışmalarda, CK-MB1 (serum tipi)/CKMB2 (doku tipi) oranının, erken tanıda etkinliği gösterilmiştir. CK-MB2'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CK-MB2/CK-MB1 >1.5 olması total CK-MB düzeyleri artmadan önce infarktı saptamak için kullanılır. Yapılan ölçümlerde CKMB/total CK aktivitesinin %5'den fazla olması yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu gösterir. Sonuç olarak başka birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir (kas hastalıkları, travma, renal klirensin düşük olduğu durumlar, peripartum evre, hipotiroidizm, bazı akciğer, tiroid ve prostat tümörleri, vb.).

1.4.3.3. Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin, troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt grubu vardır. Kardiyak troponinler, miyosit içinde iki havuzda bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulunan troponinler, miyokard hasarını izleyen dönemde salınırlar. Sitozolde bulunan troponinler total troponinlerin %3-5'ini oluşturur. Bu yüzden erken dönemde plazmaya geçen troponin miktarı da azdır. Oysa kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan troponinler, daha fazladır ve çok daha yavaş olarak plazmaya bırakılırlar. Bu ikinci havuz nedeniyle, miyosit hasarından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (103). Kardiyak troponin T (Tn T) ve troponin I (Tn I) miyokard hasarını izleyen altıncı saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 12–24. saatte ulaşır. Yaklaşık 7–10 gün yüksek kalmaktadırlar. Troponin yüksekliği yapan nedenler Tablo 3'de belirtilmiştir (104). Troponinin yükselmesi artmış ölüm riski ile ilişkilidir ve bu komplikasyonun riski troponin seviyesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır.

Tablo 3. Troponin Yüksekliği Yapan Hastalıklar

• Travma, cerrahi, ablasyon sırasında oluşan kardiyak kontuzyon
• Aort kapak hastalığı
• Aort diseksiyonu
• Hipertrofik kardiyomyopati
• Akut ya da kronik kalp yetmezliği
• Taşiaritmiler ya da bradiaritmiler
• Rabdomyoliz
• Pulmoner emboli, şiddetli pulmoner hipertansiyon
• Böbrek yetmezliği
• Akut nörolojik hastalıklar (stroke, subaraknoid kanamalar)
• İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis)
• İnflamatuvar hastalıklar (myokardit)
• İlaç toksisitesi
• Sepsis
• Yanıklar (%30'dan fazla)

1.5. Risk Değerlendirmesi

Akut koroner sendromdan şüphelendiren semptomlar gösteren hastalarda, başlangıç anındaki tıbbi hikâye, fizik muayene, EKG, böbrek fonksiyonları, kardiyak biyomarkerların ölçümü, ölüm ve nonfatal kardiyak olay riskini belirlemede kullanılabilir. Riskin belirlenmesi, başlangıç tıbbi ya da girişimsel tedavinin yeri ve seçimi konusunda yararlı olabilir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli hastalar acil serviste veya yataklı bir serviste monitarizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan takip edilebilir (105). TIMI ve GRACE risk skorları kısa ve uzun vade

risk değerlendirmesi amacı ile geliştirilmiştir. Risk prezentasyon zamanında en yüksektir, zaman içinde düşmeye başlar ama akut dönem boyunca yüksek kalır.

Birçok risk değerlendirmesi skoru, geniş hasta popülasyonunda geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmıştır. Klinik pratikte sadece basit risk skorla sistemlerinin kullanımı faydalıdır. GRACE risk skoru geniş bir akut koroner sendromlu hasta popülasyonuna dayanmaktadır (106-108). GRACE risk skorundaki risk faktörleri hastane içi (108) ve 6. aydaki (106) lm için bağımsız tahmin gücünden çıkarılmışlardır. Hesaplama da tayini kolay olan yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin değeri, başvuru anındaki Killip sınıflaması, ST depresyonu varlığı, yükselmiş kardiyak biyomarkerlar gibi değerlendirmesi kolay olan değişkenler kullanılmıştır. GRACE modellerinin tanımlayıcı gücü çok iyi olmasına karşın, hesaplamalar için özel bilgisayar programları, grafikler ve tablolar gibi araçlara ihtiyaç duyulması hasta başında kullanımını zorlaştırır. Ancak direkt karşılaştırmalar göz önüne alındığında, GRACE risk skoru rutin pratikte kullanımı tercih edilen model olarak karşımıza çıkar (109) (Tablo 5).

TIMI risk skoru TIMI 11-B (110) alışma popülasyonundan elde edilmiştir ve TIMI 11-B ve ESSENCE hastalarında onaylanmıştır. TIMI risk skoru değişik risk gruplarındaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmıştır. Advers olayları tahmin etmede kesinliği daha az olmasına karşın, kullanım kolaylığı yaygın bir şekilde kabulünü sağlamıştır. TIMI risk skoru başvuru sırasında bulunan, 7 değişkenin toplanması sonucunda belirlenir. Her bir değişkene bir puan verilir. Bu değişkenler sırasıyla: 65 yaş veya üstünde olmak; koroner arter hastalığı için en azından 3 risk faktörüne sahip olmak; önceden bilinen %50'den fazla koroner darlığa sahip olmak; son 24 saatte, en azından 2 angina atağı geçirmek; son 7 gün içinde aspirin kullanımı; artmış kardiyak biyomarker seviyeleri; EKG'de ST segment deviasyonundan oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Non-ST segment akut koroner sendrom tanısı veya şüphesi olan hastalarda TIMI ve GRACE risk skorlarının hesaplanmasında kullanılan özellikler

Özellik	TIMI	GRACE
Yaş	>65 yaş	Her bir dekat ile risk artar
Angına anamnezi	24 saatte 2' den fazla atak	
Kardiyak risk profili	3'ten fazla risk faktörü	Konjestif kalp yetmezliği veya MI anamnezi
Muayene		Artan nabız ve düşen kan basıncı ile risk artar
EKG bulguları	ST deviasyonu	ST depresyonu
Biomarkerler	Pozitifse risk artar	Pozitifse risk artar
Önceki koroner arter hastalığı	>%50 stenoz	
Diğer laboratuvar testleri		Serum kreatinin değeri yüksekse risk artar
İlaca maruz kalma	7 gün içinde Aspirin kullanımı	
Takip eden süreç		PTCA yapılmamışsa risk artar

Tablo 5:Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları (111)

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite (%)
Düşük	<108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. aya kadar mortalite (%)
Düşük	<88	<3
Orta	88-118	3-8
Yüksek	>118	>8

2. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

2.1. Kollateral Dolasımın Genel Özellikleri

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında, miyokard canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır(112). Epikardiyal arterler arasında anastomoz yapan damarlar, kalbin iskemi karşısında geliştirdiği adaptasyon sonucu oluşurlar (113). Bir koroner arterde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tam tıkanıklık geliştiğinde miyokard perfüzyonu kollateraller yolu ile olur.

Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1896 yılında İngiliz anatomist R. Lower tarafından ortaya atılmıştır. Daha sonra yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de varolduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsan kalbi, koroner arterler arasında bulunan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu dolaşım ağına sahiptir. Kollateral kanalların öncüsü durumundaki bu yapılar normal koroner dolaşımında çok küçük çaplardadır (<40 nm) ve kan akımının minimal olmasından dolayı anjiyografik olarak görüntülenemezler. Ancak postmortem incelemelerde gösterilebilmişlerdir (114). Büyük epikardiyal koroner arterlerden veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde bağlayıcı anastomoz damarlarda basınç gradiyenti oluşur. Bu basınç gradiyenti sonucunda anastomoz damarlarda kan akımı artar. Bu damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir hale gelirler (115). Sonuç olarak kollateral damarlar oklüzif koroner arter hastalığında tehdit altındaki miyokard dokusuna kan desteği yapan alternatif bir kaynak oluşturur. Kollateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. 100 mikrometreden büyük kollateraller hesaba katıldığında interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında 15-30 interkoroner anastomoz geliştiği gözlemlenmiştir. Daha küçük çaptaki

anastomoz kanallarının sayısı çok daha fazladır (115). Kollateral ağın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler arasında hatta aynı türden farklı bireyler arasında da önemli ayrılıklar olduğu görülmüştür.

Kollateral oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktör nativ damarın obstrüksiyon derecesi ve obstrüksiyonun gelişim hızıdır (116). Yapılan gözlemsel bir çalışmada akut miyokard infarktüsünden 6 saat sonra yaklaşık yarıya yakın hastada anjiyografik olarak kollateral oluşumu tespit edilmiştir. 24 saatten daha fazla bir zaman zarfında ise hemen hemen tüm hastalarda kollateraller görülebilir hale gelmiştir (117). Bu sonuçlar kollateral akımın daha önce düşünüleninden daha erken, belki de total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir. Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, aynı derecede koroner arter hastalığının varlığında bireyler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılığa hangi faktörlerin yol açtığı tam olarak ortaya konamamıştır (118).

İki sınıf kollateral damar tanımlanmıştır:

1. Kapiller damar büyüklüğünde kollateraller: Düz kas hücresi olmayan ve tüm miyokardda görülebilen kollateral damarlar
2. Müsküler kollateraller: Arteriyollerden gelişen ve epikardiyal olarak lokalize olan daha büyük kollateraller(119).

2.2. Kollateral Gelişimi

Kollateral arterlerin gelişiminin klinik ve patofizyolojik belirleyicileri halen yeterince anlaşılamamıştır. Her ne kadar iskemi ile kollateral gelişim sürecinin başlatıldığı düşünülse de bazı hastalarda ciddi koroner arter hastalığı olmadan da kollateral gelişimi olduğu saptanmıştır(120). Geçici koroner oklüzyonun olduğu balon anjiyoplasti sırasında yapılan çalışmalar aşağıdaki bazı bağımsız klinik ve anjiyografik özelliklerin kollateral akım artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir:

1. Uzun angina süresi
2. Uzun süreli fiziksel aktivite
3. Lezyonun ciddiyeti
4. Proksimal lokalizasyondaki lezyonlar
5. Lezyon oklüzyon süresinin uzun olması

Koroner kollateral damar gelişimini tetikleyen sürece ilişkin iki ayrı görüş ileri sürülmektedir.

Birinci görüş: Schaper yaptığı çalışmaların neticesinde mekanik etkinin dominant olduğu düşüncesini savunmuştur(121). Schaper'e göre doğuştan var olan kollateral ağ normalde kapalı ve fonksiyonsuzdur. 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 birbirlerinden ayrılmasına ve hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açar. Endotel hücre proliferasyonun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur(121).

İkinci görüş: Kollateral gelişimin tetiklenmesinde iskemik miyokardtan köken alan biyokimyasal sinyaller sorumludur(122). Miyokardın iskemiye maruz kalması bir yandan bazı vazodilatör maddelerin açığa çıkmasına diğer yandan endotel ve düz kas hücre düzeyinde bulunan büyüme reseptörlerinin sayısının artmasına yol açmaktadır. Bunu takiben iskemik miyokardın ürettiği bir takım biyokimyasal sinyaller DNA sentezi ve mitotik aktiviteyi tetikleyerek kollateral damar gelişimini başlatmaktadır (123).

2.3. Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.3.1. Obstrüksiyonun Ciddiyeti ve Gelişme Hızı

Kollateral gelişimdeki en önemli faktörlerden biri darlığın gelişim sürecidir. Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde progresyon gösterdiği durumlarda kollateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Koroner kollateral dolaşım gelişiminin başka bir

belirleyicisi ise darlığın ciddiyetidir(124). Kollateral gelişimi için darlık derecesi en az % 80 olmalıdır. Kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az % 90 civarına ulaşması gereklidir. Darlık ne kadar ciddi ise kollaterallerin görüntülenebilme ihtimali o kadar yüksektir. Diğer yandan kollaterali veren arterin açıklık derecesi ile darlık distalindeki damar segmentinin genişliğinin ve damar direncinin de basınç gradiyentini değiştirerek kollateral gelişimini etkilediği bilinmektedir (125). Nadiren de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kollateral gelişimini uyarabilmektedir (126). Kollateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun lokalizasyonudur. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kollateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (125, 126).

2.3.2. Angina Pectoris

Fulton yaptığı otopsi incelemelerinde eksitus öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır(127). Bu görüş pek çok anjiyografik çalışma ile de doğrulanmıştır(128). Piek ve arkadaşları da, angina süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir (128).

2.3.3. Hipoksi

Lokal hipoksi varlığında hücre metabolizmasının değişerek adenosin gibi kollateral damarlarda dilatasyona neden olan maddelerin lokal üretiminin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hipoksinin kollateral gelişiminde önemli rolü olan VEGF'nin ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada kor pulmonaleli hastalarda kollateral gelişimi yüksek bulunmuştur.

2.3.4. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri arasında kollateral gelişiminde üzerinde en çok durulan iki faktör FGF ve VEGF'dir. Koroner arter hastalığı nedeniyle anjioplasti yapılan hastalarda bakılan intrakoroner FGF ve VEGF düzeylerinin direk olarak ölçülen kollateral akım indeksi ile,

VEGF konsantrasyonunun da koroner aterosklerozun ciddiyeti ile ilgili olduğu bulunmuştur. Heparin bağlayıcı özelliğe sahip olan FGF ya direk olarak ya da VEGF'yi arttırarak dolaylı yoldan endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu uyarır(129). FGF hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır. Aktive monositlerden salınan FGF endotelin konnektif doku ve düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. Damarın yeniden şekillenmesi esnasında hücre dışı yıkımda önemli rol oynayan üroplazminojenin endotel hücreleri tarafından salınımını arttırır. VEGF kollateral damar gelişimini stimüle eder ve bozulmuş endotel kaynaklı kollateral relaksasyonunu düzeltir. VEGF'nin indüklediği kollateral gelişimi kollateral gelişiminde önemli bir regülatör olan nitrik oksid üretimine ihtiyaç duyar.

2.3.5. Kalıtsal Faktörler

Kollateral ağın yaygınlığı üzerine belirgin etkiye sahiptir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda, genetik faktörlere bağlı olarak kollateral dolaşımın transmural yayılımının farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.

2.3.6. Egzersiz

Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişimine etkin olabileceği görüşüne karşın koroner stenoza olan hastalarda egzersizin kollateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir(130).

2.3.7. İlaçlar

Nitratlar ve beta adrenerjik agonistler kollateralleri dilate ederken, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa agonistlerin kollaterallere bariz bir etkisi yoktur (131). ACE inhibitörlerin aterosklerozda endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğinin bilinmesi anjiyogenezde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Statinlerin anjiyogenik potansiyeli olduğunu destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Paklitaksel ve rapamisin kaplı bazı stentler implantasyon sonrası kollateral gelişim ve fonksiyonunu bozabildiği öne sürülmüştür (132). Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Heparinin bu etkisinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellemesi, plazminojen aktivatör

salınımını arttırması ve VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen α -2 makroglobulinin etkisini bloke etmesi yoluyla ortaya çıktığı öne sürülmektedir.

2.4. Kollaterallerin Görüntülenmesi

Koroner kolateral arterler sıklıkla koroner anjiyografi kullanılarak ölçülür. Bu teknik için görüntülenebilir kollateral arterin damar çapının 100 mikronun üzerinde olması gerekir. Kollateral akımı sınıflandırmak için Rentrop tarafından bir sistem geliştirilmiştir (133). Buna göre;

- **Evre 0:** Görüntülenebilir kollateral kanal yok

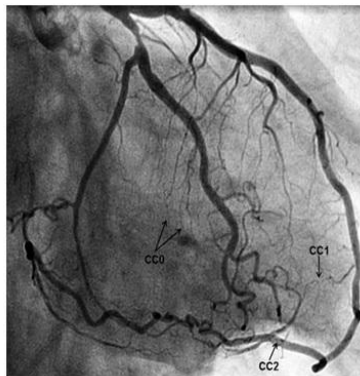
- **Evre 1:** Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmentte ulaşan bir boyanma yok.

- **Evre 2:** Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.

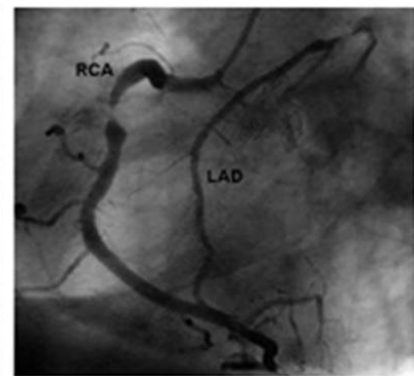
- **Evre 3:** Epikardiyal arter kollateral ile tam olarak dolar. Kontrast materyal kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir (Şekil-3).



Rentrop-1



Rentrop-2



Rentrop-3

Şekil-3: Koroner kollateral arterlerin koroner anjiyografik olarak görüntülenmesi ve Rentrop evreleri

Kardiyak kateterizasyon ve anjiyoplasti sırasında intrakoroner akım velositesi, akım kapasitesi veya basınç ölçümleri de koroner kollaterallerin kantitatif ölçümünü sağlayabilir (134). Anjiyoplasti yapılan hastalarda balon şişirilmesi sırasındaki akımın istirahat akımına oranı olarak tanımlanan kollateral akım indeksi (CFI) hesaplanabilir. CFI adenozin veya metoprolol gibi çeşitli ilaçların kollateral perfüzyon üzerindeki etkisini ölçmek için de kullanılabilir.

2.5. Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi

Akut miyokard infarktüsü varlığında epikardiyal koroner arterin trombotik oklüzyonu nekroza neden olarak bölgesel duvar hareket kusuruna yol açar. Ancak önceden kollateral damarları olan hastalarda tehdit altındaki bölgelere kan akımı sağlandığından hasarlanmanın şiddetinin daha az olma olasılığı yüksektir. Bu durum kronik total oklüzyonu bulunalarda revaskülarizasyon girişiminin gerekçelerinden biridir. Anjiyoplasti yapılarak kısa aralıklarla koroner oklüzyon oluşturulduğunda, kollateral damar varlığının bölgesel miyokardiyal hipoperfüzyon şiddetini azalttığı perfüzyon sintigrafisi ile yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir. İyi gelişmiş koroner kollaterallerin global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildiren pek çok yayın vardır(135). Koroner kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkisini akut miyokard iskemisinin erken dönemlerinde bile gözlemlemek mümkündür. Aynı zamanda kollateraller tarafından sağlanan perfüzyonun miyokard canlılığının sürdürülmesinde de faydası olmaktadır.

Kollateral damar varlığının bir çok yararı vardır:

1. İnfarkt alanı: Köpek modellerinde elektrikle indüklenen sirkümfleks arter trombozu sonucu oluşan infarkt alanı kontrast ekokardiyografi ile saptanan kollaterali olanlarda olmayanlara göre histokimyasal olarak daha küçük bulunmuştur.

2. MI sonrası ejeksiyon fraksiyonu: Küçük infarkt alanı infarkt sonrası daha iyi EF anlamına gelir. Bir dizi çalışmada trombolitik tedavi sonrası damar oklüzyonunun devam ettiği hastalarda, anjiyografik olarak tespit edilmiş önemli derecede kollateral akım varlığının infarkt sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur(136, 137). Akut miyokard infarktüsü ile gelip geç dönemde trombolitik uygulanan hastalarda da infarktan sorumlu arterde kollateral damarların varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir.

3. Rüptür riskinde azalma: Kollateral damar varlığı papiller adele, serbest duvar ve interventriküler septum rüptürü riskini azaltır.

4. Anevrizmatik dilatasyonda azalma: AMI'nın ilk 6 saati içine trombolitik verilen 47 hastalık bir seride sol ventrikül anevrizması gelişme insidansı başarılı perfüzyonu olanlarda olayanlara göre daha düşük bulunmuştur. En düşük değerse infarkt ilişkili artere belirgin kollaterali olan hastalarda görülmüştür (138).

5. Kollateral Dolaşımın Prognostik Önemi: İnfarkt ile ilişkili artere kollateral olmaması akut MI geçiren hastalarda mortalite için bağımsız bir prediktör olabilir. ST elevasyonlu MI sonrası primer PKG yapılan 1059 hastadan oluşan bir seride artmış kollateral akımın ilk başvuru anında daha düşük Killip sınıfı, daha az intraaortik balon pompası ihtiyacı ve girişim sonrası daha iyi miyokardiyal boyama derecesi ve daha küçük enzimatik infarkt alanı ile ilgili olduğu görülmüştür(139). ST elevasyonlu MI için primer PKG yapılan 180 hastadan oluşan başka bir seride anjiyografik olarak saptanan kollaterali olan hastalarda hastane içi mortaliteninin daha düşük olduğu görülmüştür (% 8 ve % 23). Bu farklılık primer olarak kollaterali olanlarda kardiyojenik şokun daha az görülmesinden kaynaklanmıştır(140).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel tarzda dizayn edilmiş olup, çalışmaya toplam 100 ST segment yükselmesi olmayan akut sendrom tanısıyla kliniğimize başvuran hastalar alınmıştır. Çalışmamıza daha önce perkütan koroner girişim uygulanmış veya bilinen koroner arter hastalığı olan, koroner anjiyografi yapılmayıp medikal takip önerilen ve daha önceden koroner arter by-pass greft uygulanan hastalar alınmamıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü gibi klinik risk faktörleri kaydedilmiştir. Ayrıca tüm hastaların yatış esnasında kan basınçları, kalp hızları, Killip sınıfları, eski kullandığı ilaçları, pre-infarkt angina varlığı kaydedilip serum kreatinin, kan glukozu, lipid düzeyleri ve hematolojik indeksleri ölçüldü. Hematolojik indeksler(hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı), Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, Ireland) adlı cihazda alınan kayıtlardan ölçüldü. Koroner anjiyografi öncesi tüm hastaların, transtorasik ekokardiyografide Biplane Simpson metodu ile sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonları (SV-EF) ölçülmüştür. Başvuru sonrası en az iki kere alınan ölçümlerde sistolik kan basıncı 140mmHg üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan ve/veya daha önceden HT tanısı alıp antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif hasta olarak kabul edildi. En az iki kez ölçülen açlık kan glukozu 126 mg/dL üzerinde veya oral antidiyabetik / insülin kullanan hastalar diyabetik hasta olarak kabul edildi. Halen sigara içenler ve/veya son 1 ay öncesine kadar en az 1 paket / yıl sigara içenler sigara öyküsü olan hasta olarak kabul edildi.

Koroner anjiyografi, standart Judkins yöntemi kullanılarak, transfemoral yoldan yapıldı. Koroner anjiyografide, koroner arterlerin herhangi birinde %80 üzerinde lezyon olması çalışmaya alınma kriteriydi. Koronerlerinde %80' den az lezyonu olan hastalar, koroner

kollateral gelişimi için yeterli olmadığından çalışma dışı bırakıldı. Koroner kollateral dolaşım Rentrop sınıflamasına göre evrelendirildi (133). Rentrop sınıflamasına göre;

Evre 0: Görüntülenebilir kollateral kanal yok.

Evre 1: Tıkalı koroner arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmente ulaşan bir boyanma yok.

Evre 2: Epikardiyal arterde parsiyel dolum mevcut, kontrast madde geçişi var ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.

Evre 3: Epikardiyal arter kollateral ile tam olarak dolar, kontrast madde kollateral damarlara geçer, kollateraller tamamıyla opak ile dolar ve epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

Birden fazla koroner lezyonu olanlarda, eğer birden fazla koroner kollateral dolaşımı var ise en yüksek Rentrop evresi olan koroner kollateral değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar kötü koroner kollateral dolaşımı olanlar (Grup-1, Rentrop evresi 0–1) ve iyi koroner kollateral dolaşımı olanlar (Grup-2, Rentrop evresi 2–3) olarak iki gruba ayrıldı. Tutulan damar sayısı, major epikardiyal arterlerde lezyon olması olarak tanımlanmıştır. TIMI 3 risk skoru daha önce tanımlandığı şekliyle ölçüldü (Tablo-4).

İstatiksel analizlerde; sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Kolmogorov–Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılan sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Student-T testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesinde Pearson veya

Spearman testi kullanılmıştır. Kötü kollateral dolaşımın bağımsız öngördükülerinin tespit edilmesi için çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0.05$ olan değişkenler çoklu regresyona alındı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ olması anlamlılık sınırı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom hastası alınmıştır (yaş ortalaması 61.0 ± 12.6 yıl, %56'sı erkek). Bu hastaların işlem öncesi yapılan koroner anjiyografilerinde kollateral dolaşimleri Rentrop ile değerlendirilmiş ve buna göre iyi kollateral (n=61) ve kötü kollateral (n=39) dolaşım şeklinde sınıflandırılmıştır.

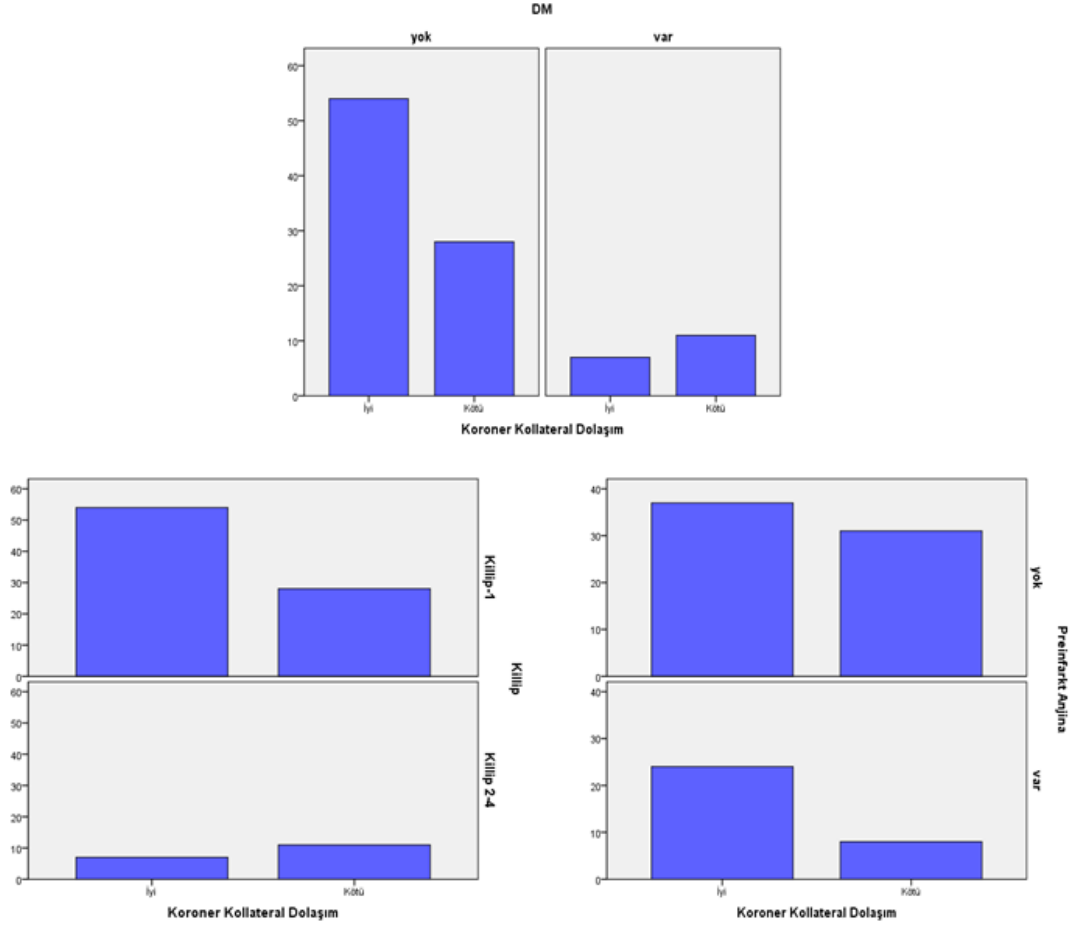
İyi ve kötü kollateral dolaşımı olan hastalar arasında temel klinik, biyokimyasal ve anjiyografik farklılıklar Tablo-6'da özetlenmiştir. Kötü kollateral dolaşımı olan hastalarda, iyi kollateral dolaşımı olan hastalara göre DM sıklığı daha fazla (% 28.2'e karşı %11.4, $p=0,034$) (Şekil-4), Killip evresi daha yüksek (%28.2'e karşı %11.4, $p=0,034$) (Şekil-4), pre-infarkt angina varlığı daha az (%20.5'e karşı %39.3, $p=0,049$) (Şekil-4), bazal CK-MB (38.5 ± 19.8 'e karşı 27.4 ± 15 , $p=0.002$) (Şekil-6) ve başvuru beyaz küre sayısı (10.4 ± 3.2 'e karşı 9.1 ± 2.1 , $p=0.032$) daha yüksek (Şekil-6) ve SV-EF (43.7 ± 7.9 'e karşı 47 ± 7.2 , $p=0.035$) daha düşük (şekil-7) saptandı. Diğer değişkenler için gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı.

Tablo-6: İyi ve kötü kollateral dolaşımı olan hastaların temel klinik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri

Değişkenler	Koroner kollateral dolaşım iyi (n=61)	Koroner kollateral dolaşım kötü (n=39)	P değeri
Yaş, yıl	60.8±12.9	61.2±12.2	0.887
Cinsiyet, erkek %	62.2	46.1	0.113
Diyabet, %	11.4	28.2	0.034
Hipertansiyon, %	42.6	38.4	0.680
KOAH, %	1.6	7.6	0.132
Sigara, %	52.4	61.5	0.372
Dislipidemi, %	45.9	53.8	0.438
Aile öyküsü, %	22.9	33.3	0.254
Preinfarkt angina, %	39.3	20.5	0.049
Killip evresi ≥2, %	11.4	28.2	0.034
Geliş kreatininin >1.5 mg/dl ,%	9.8	12.8	0.642
3 damar hastalığı, %	49.1	53.8	0.649
TIMI-III akım, %	91.8	87.1	0.452
Kullandığı ilaçlar, %			
Aspirin	13.1	17,9	0.509
İnsulin	4.9	10.2	0.307
Oral antidiyabetik	9.8	15.3	0.405
Beta-bloker	16.3	7.6	0.207
Statin	19.6	23	0.683
ACE inhibitörleri/ARB	19.6	30.7	0.205

KKB	8.1	5.1	0.557
Sistolik kan basıncı, mmHg	129.3±29.6	123.4±37.4	0.387
Diastolik kan basıncı, mmHg	76.2±18.5	72.8±23.4	0.433
Kalp hızı, atım/dakika	78.6±13.2	81.5±12.4	0.286
Beyaz küre, 10 ³ /mL	9.1±2.1	10.4±3.2	0.032
Hemoglobin, g/dL	14.2±1	14.3±1.2	0.599
Trombosit sayısı, 10 ³ mL	258±47	255±50	0.785
Tahmini GFR, mg/dk/1.73 m ²	88.8±21.2	87.3±22.2	0.736
Glukoz, mg/dl	130±40	155±105	0.165
Bazal CK-MB, IU/L	27.4±15	38.5±19.8	0.002
Bazal troponin, mg/L	3.1±3.7	4.6±6.9	0.159
Total kolesterol, mg/dL	173.8±46.1	174.5±46.2	0.942
LDL-kolesterol, mg/dL	112.2±40.5	113.4±42.2	0.890
HDL-kolesterol, mg/dL	36.8±11.8	38.1±12.3	0.621
Trigliserid, mg/dL	134.5±81.7	128.3±79.1	0.727
SV-EF, %	47±7.2	43.7±7.9	0.035

CK-MB:Kreatinin kinaz-MB, SV:Sol ventrikul, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, DM:Diabetes mellitus, ACE:Anjiotensin konverting enzim, ARB:Anjiotensin reseptör blokörü, KKB:Kalsiyum kanal blokörü, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı



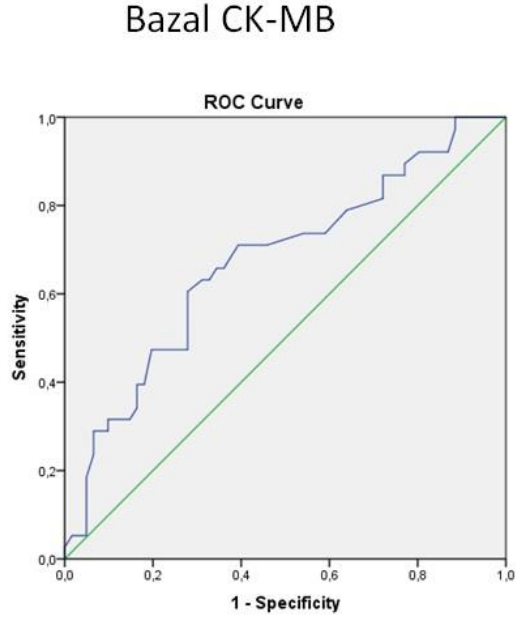
Şekil-4: İyi ve kötü kollateral gruplarının DM, Killip evresi ve pre-infarkt angina açısından karşılaştırılması

Tek değişkenli analizde DM, Killip evresi, pre-infarkt angina, bazal CK-MB, beyaz küre sayısı ve SV-EF kollateral dolaşım ile ilişkili bulundu. Hangi değişkenin kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücüsü olduğunu tespit etmek için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo-7). Analiz sonucuna göre sadece DM varlığı (OR: 4,27, %95 GA 1,18 - 15,40, $p=0,026$) ve yüksek bazal CK-MB düzeyleri (OR:1,047, %95 GA 1,013-1,083) kötü kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu.

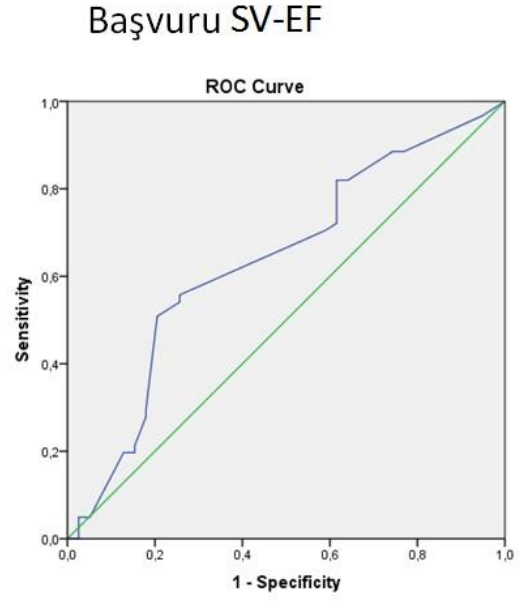
Tablo-7: Kötü kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücülerinin tespiti için çoklu regresyon analizi

Değişken	Çok değişkenli OR, %95 GA	Çok değişkenli P değeri
DM	4,273 (1,185 - 15,405)	0,026
Pre-infarkt angina	0,355 (0,123 - 1,024)	0,055
Killip evresi	3,144 (0,858 - 11,523)	0,084
Beyaz küre sayısı	1,075 (0,880 - 1,313)	0,480
Bazal CK-MB	1,047 (1,013 - 1,083)	0,007
SV-EF	0,989 (0,921 - 1,061)	0,749

Kötü kollateral dolaşımın öngördürülmesinde Bazal CK-MB düzeyi ve Başvuru SV-EF düzeylerinin en iyi şekilde tahmin edilmesi için ROC curve analizi yapıldı (Şekil 5). Bazal CK-MB $\geq 30,5$ U/l olması kötü kollateral akımın tahmin edilmesinde %65 duyarlılık %64 özgüllüğe sahiptir (AUC:0.672, %95 GA 0.561-0.783, p=0,004). Başvuru SV-EF $\leq$ %46 olması kötü kollateral akımın tahmin edilmesinde %45 duyarlılık %75 özgüllüğe sahiptir (AUC:0.636, %95 GA 0.523-0.749, p=0,022).



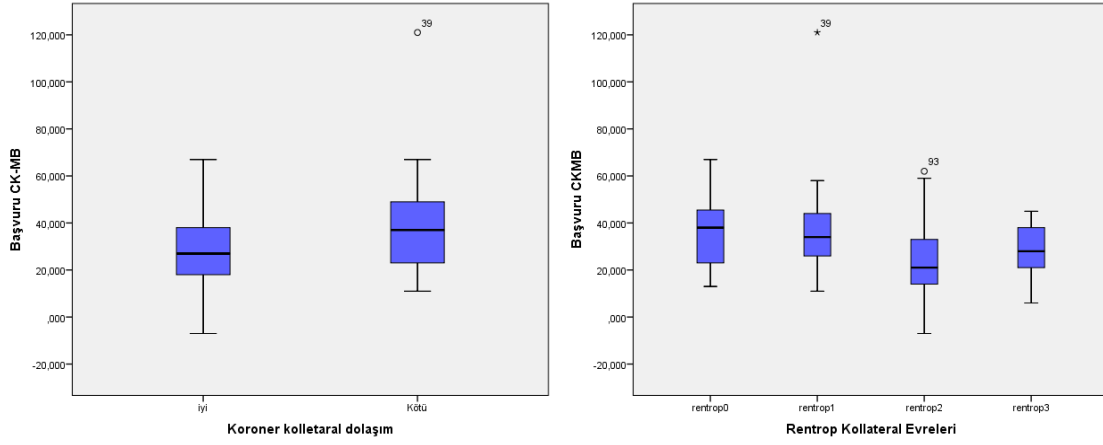
(a)



(b)

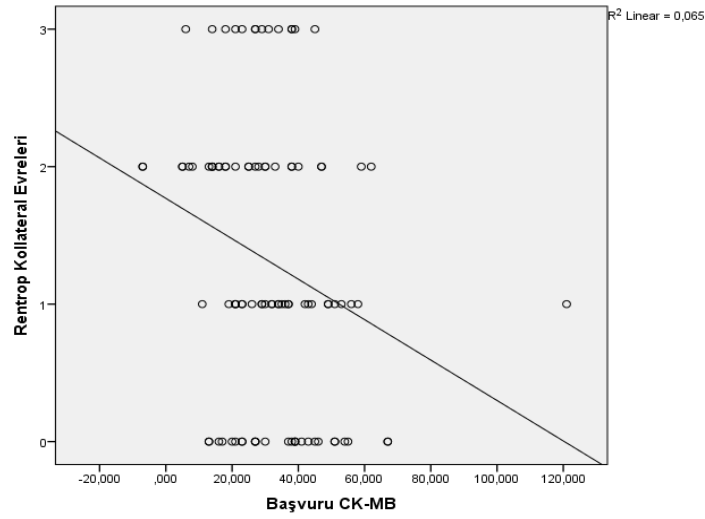
Şekil-5: Kötü kollateral akımın tahmin edilmesinde bazal CK-MB'nin ROC curve analizi (a), başvuru SV-EF'nin ROC curve analizi (b).

Bazal CK-MB düzeylerinin kollateral dolaşım gruplarına ve Rentrop evrelerine göre karşılaştırılması Şekil-6'da gösterilmiştir. Bazal CK-MB ile Rentrop evreleri arasında anlamlı derecede negatif bir ilişki saptandı ($r:-0.269$ ve $p=0.007$)



(a)

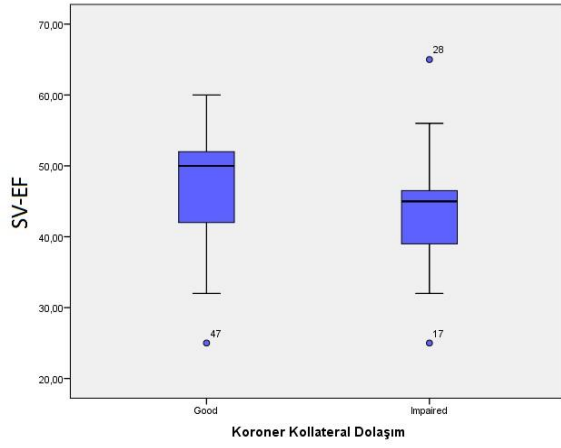
(b)



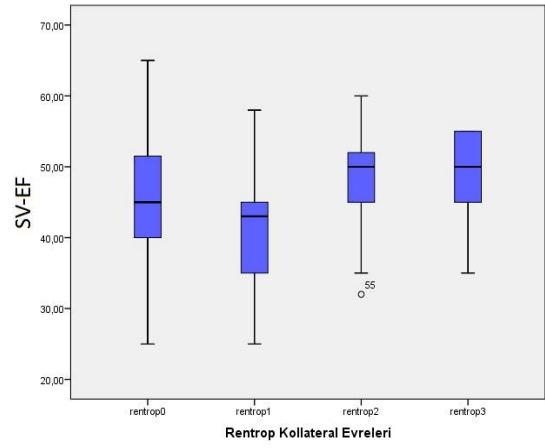
(c)

şekil-6:Bazal CK-MB düzeylerinin kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine (b,c) göre karşılaştırılması

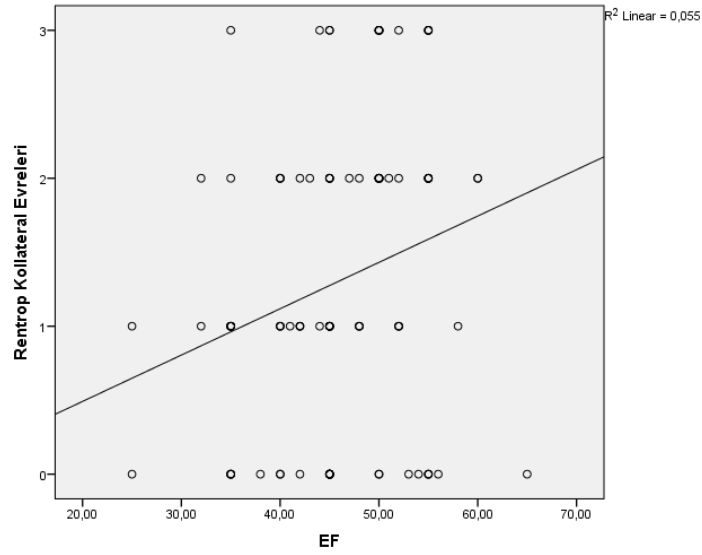
Başvuru SV-EF ile kollateral dolaşım gruplarına ve Rentrop evrelerine göre karşılaştırılması şekil-7’de gösterilmiştir. Başvuru SV-EF ile Rentrop evreleri arasında anlamlı derecede bir ilişki saptandı ($r:0.234$ ve $p=0.019$)(şekil 7).



(a)



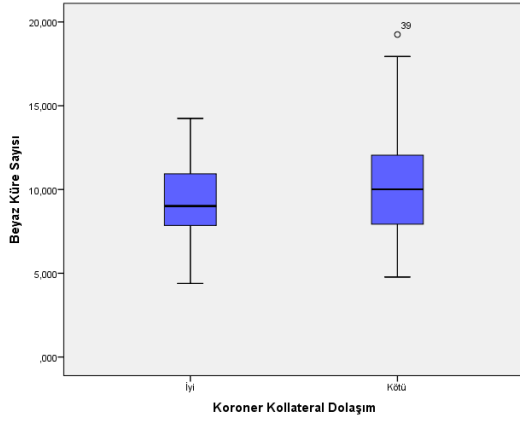
(b)



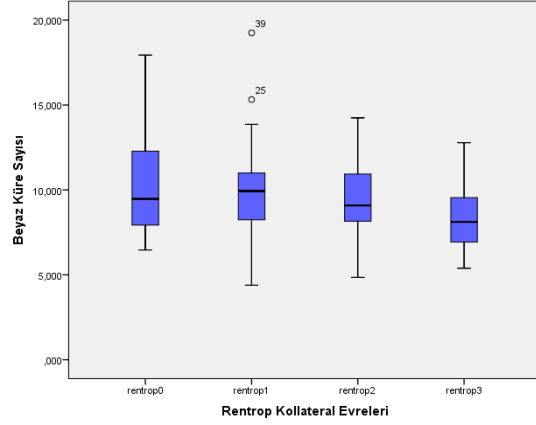
(c)

Şekil-7:Başvuru SV-EF ile kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine göre (b,c) karşılaştırılması

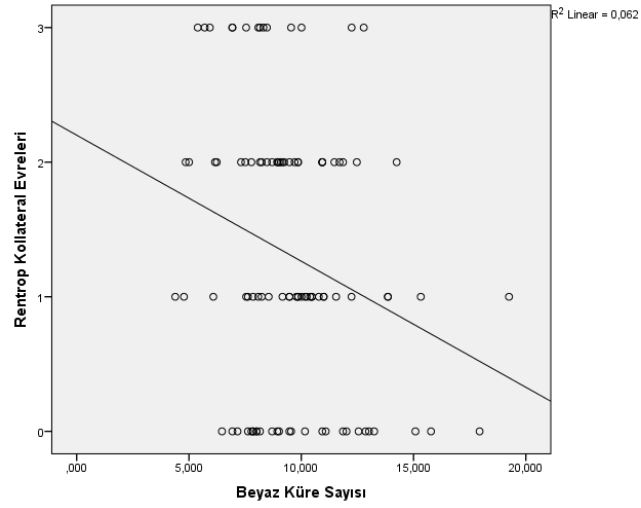
Başvuru beyaz küre sayısı ile kollateral dolaşım gruplarına ve Rentrop evrelerine göre karşılaştırılması Şekil-8’de gösterilmiştir. Başvuru beyaz küre sayısı ile Rentrop evreleri arasında anlamlı derecede bir ilişki saptandı ($r:-0,249$ ve $p=0.012$).



(a)



(b)



(c)

Şekil-8:Başvuru beyaz küre sayısı ile kollateral dolaşım gruplarına (a) ve Rentrop evrelerine (b,c) göre karşılaştırılması

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda, sorumlu koroner arterde kollateral dolaşımın öngördürücülerini araştırdık ve hastaneye başvuru CK-MB düzeyi ile Diyabetes Mellitus varlığını, kötü kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptadık.

Miyokardiyal iskemi sonrasında koroner kollateral damar gelişimi beklenen bir yanıttır (141). Koroner kalp hastalığı olmayan normal koroner arterlerde, çok küçük (<40nm) interarteriyel bağlantılar vardır, ancak bunların pek çoğu anjiyografik olarak görüntülenemez (142, 143). Koroner oklüzyon veya koroner stenoz geliştiğinde, bunun derecesiyle orantılı bir şekilde koroner kollateral damarlar gelişir. Büyük koroner arterlerden birinde ciddi bir stenoz gelişmesi durumunda stenoz öncesi ve sonrası bağlantıları sağlayan interarteriyel kollateral damarlarda artmış basınç etkisiyle çaplarında bir artış gözlenir, 100 nm nin üzerine ulaştıklarında görünür hale gelmeye başlar. Kontrast madde ile Bizmut-oksiklorid-jelatin karışımı şeklindeki partiküller ile yapılan daha hassas değerlendirmede tüm normal kalplerde koroner arterler arasında anastomoz olduğu tespit edilmiştir (148). Bu çalışmada normal kalbe sahip bireylerde var olan anastomozların 10-200 mikrometre çapında ve KAH varlığında anastomoz damarlarında belirgin çap artışı (100-800 mikrometre) olduğu gösterilmiştir.

Sağlıklı kalplerde kollateral dolaşımın gösterilmesi ile ilgili öne sürülen hipotez vaskülogenezdir. Vaskülogenez, endotelyal öncül hücrelerden yeni kan damarları gelişmesi olarak tanımlanır ve dolaşım sisteminin embriyolojik gelişimi döneminde görülür (144). Yenidoğanlarda yapılan otopsilerde, koroner anastomoz oranı yaklaşık %80 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (145, 146). Erişkin bireylerde yapılan otopsi çalışmalarında ise ortalama %46 oranında koroner arterler arasında anastomoz tespit edilmiştir (147). Normal kalplerde koroner arterler arasında anastomoz tespit oranı %9 iken, iskemik kalp hastalığı olanlarda %63, kronik total oklüzyonu olanlarda ise %95 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir.

Koroner arterlerde lezyon arttıkça kollateral damarlardan bir veya bir kaçının çapı artarak diğer kollateral damarlarının çaplarının azalmasına sebep olur, sonuç olarak küçük kollateral damarlar anjiyografik olarak görünmez hale gelir, buna budama (pruning) denmektedir (144).

Kolleteral dolaşımının gelişimini etkileyen klinik ve biyokimyasal faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak klinik olarak bazı hipotezler öne sürülmektedir. Bunlar anjiyografik lezyonun ciddiyeti, sorumlu koroner lezyonun yaşı, ilave koroner lezyonların varlığı, fiziksel aktivite, sigara ve DM olarak sıralanabilir. Tüm bu faktörlerin kollateral dolaşımı etkilediği hakkında iki görüş vardır. Birinci görüşe göre zaten var olan çok küçük kollateral dolaşım ağı yukarıda sayılan klinik faktörler neticesinde görünür hale gelir (121). İkinci görüşe göre kollateral gelişiminden, iskemi neticesinde salgılanan biyokimyasal mediyatörler sorumlu tutulmaktadır (122).

Çalışmamıza alınan 100 ST segment yükselmesi olmayan hastanın %61'inde iyi kollateral akım olarak isimlendirilen Rentrop 2-3 retrograde kollateral akım olduğu ve %39'da ise kötü kollateral akım olarak isimlendirilen Rentrop 0-1 retrograde kollateral akım olduğu belirlendi. 178 NSTEMI hastasının alındığı başka bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların birçoğunda iyi kollateral akım saptanmış (149). Ancak SAP olan hastaların alındığı başka bir çalışma da ise tam tersine hastaların bir çoğunda kötü kollateral oranı daha fazla saptanmıştır (150).

Aterosklerotik lezyonun hemodinamik ciddiyeti arttıkça, daha yüksek kollateral akım indeksleri elde edilmektedir. Özellikle kronik total oklüzyonlarda kollateral akım indeksleri en yüksek olarak ölçülmüştür (151). Bu da dolaylı olarak koroner arter hastalığı ciddiyeti, morbidite ve mortalite tahmininin kollateral fonksiyonlarla değerlendirilebileceğini göstermektedir. Akut koroner sendromlarda kollateral akımın sağ kalım ile ilişkisi tartışmalı olmakla beraber, kötü kollateral akımın daha yüksek hastane-İç ölüm ve takiplerde daha fazla kardiyovasküler ölüm ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (152-154). Benzer bulgular kronik

iskemik kalp hastalığında da mevcuttur (155, 156). Koroner kollateral dolaşımın prognostik öneminin olduğu anlaşıldıktan sonra hem kronik kalp hastalığı hem de akut koroner sendromlarda kollateral dolaşım ile ilişkili olabilecek pek çok klinik ve biyokimyasal belirteç araştırılmaya başlanmıştır.

Bu kapsamda akut koroner sendromlu hastalarda yapılan çalışmalardan; Tanboga ve ark.(149) pre-infarkt angina, bazal CK-MB düzeyi ve RDW düzeylerinin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu, Duran ve ark.(157) MPV'nin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu, Dağdelen ve ark.(158) C-Peptid düzeylerinin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu, Kadı ve ark.(159) N-Terminal BNP'nin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. SAP'lı hastaların alındığı çalışmalarda ise; Uysal ve ark.(150) AKŞ 'nin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu, Şahin ve ark.(160) serum GGT düzeylerinin kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmaya aldığımız akut koroner sendromlu hastalarda ise Diyabetes Mellitus varlığı ve hastaneye başvuru esnasında yüksek CK-MB seviyelerine sahip olma kötü kollateral akım ile ilişkili bulundu. Ayrıca, pre-infarkt anginanın olması ve yüksek Killip evreleri zayıf da olsa kötü kollateral akım ile ilişki saptandı.

Daha önceki çalışmalarda, diyabetik hastalarda endotelyal disfonksiyon geliştiği, sitokinlere endotelyal vazodilatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak koroner kollateral gelişimi cevabının yetersiz olduğu gösterilmiştir (161, 162). Diyabetes Mellitus ve kollateral dolaşım arasındaki ilişkiye aracılık eden mekanizmalar şöyle sıralanabilir: Pro-anjyogenik faktörler (VEGF ve FGF), Oksidatif stress, intraselüler sinyal yolları, lökositler ve kemik iliği kaynaklı progenitor hücreler (163). VEGF ve FGF nin kollateral gelişimi ile güçlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (164). Sağlıklı hayvanlara dışarıdan VEGF ve FGF verilmesi kollateral gelişimini güçlü bir şekilde uyarmaktadır (165). Aynı zamanda VEGF inhibisyonun kollateral gelişimini durdurduğu gösterilmiştir (166). Waltenberger ve ark. diyabetik ve metabolik sendromu olan hastalarda olmayanlara göre serum VEGF düzeyinin yüksek

bulunduğu ve kollateral yeniden şekillenmesini belirgin olarak etkilediğini göstermiştir (167). Koroner kollateral gelişimini etkileyen bir diğer faktör de Anjiotensin-2’ dir. Anjiotensin-1 reseptör blokajı sağlıklı sıçanlarda koroner kollateral gelişimini belirgin olarak bozarken, metabolik sendromlu sıçanlarda kollateral gelişimini düzeltmektedir. Bu da diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda ACE inhibitörü ve ARB nin olumlu etkisini açıklamaktadır (168). Diyabetik hastalarda koroner kollateral dolaşımın kötü olmasını gösteren bir diğer mekanizma artmış oksidatif stresin varlığıdır (169). Tekrarlayan koroner oklüzyonlar reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olmaktadır. Sağlıklı hayvanlarda tekrarlayan koroner oklüzyonla oluşan reaktif oksijen radikal miktarı koroner kollateral gelişimi için yeterlidir. Metabolik sendrom ve DM’li hayvanlarda bazal reaktif oksijen radikallerinin seviyesi yüksek olduğu için tekrarlayan koroner oklüzyonla üretimi artmış reaktif oksijen radikallerinin koroner kollateral dolaşımla ilgisi ise zayıftır (170). DM’li hastalarda bozulmuş kollateral dolaşımı açıklamak iinnerilen diğer bir mekanizma da intraselüler sinyal yollarıdır. Pek çok sinyal yolaklarının kollateral gelişiminin düzenlenmesinin üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir.rneğin VGEF reseptörleri mitojen ile aktive olan protein kinaz ve AKT’yi aktive ederek kollateral gelişimini düzenlemektedir (171).

Bizim alışmamızda da benzer şekilde Diyabetes Mellitus varlığının kötü kollateral dolaşım ile ilişkili olduğu saptandı. Ancak, alışmamızda AKş ile kollateral dolaşım arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Uysal ve ark.(150)’nin yaptığı çalışmada, SAP hastalarında AKş’nin kötü kollateral dolaşım ile ilişkili olduğu gösterilmişti. Farklı olarak, Tanboga ve ark.(149) ile Uysal ve ark.(150)’nin çalışmalarında da DM varlığı ile kollateral dolaşım arasında bir ilişki saptanmamıştı. Bizim alışmamızda açlık kan şekeri ile ilişkisinin olmamasının muhtemel sebebi; hastalarınncesinde insülin/oral antidiyabetik kullanması ve akut iskemik olaylarda hipoglisemininn planda olması olarak değerlendirildi.

Koroner kollateral dolaşım ile infarkt alanı, sol ventrikülde anevrizma gelişimi, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve daha az oranda miyokardiyal canlılık araştırılmıştır. Tüm bu değişkenlerden istenmeyen sonlanımlar ile en fazla ilişkili olanı infarkt alanıdır (172). Patofizyolojik açıdan, infarkt alanı koroner arter oklüzyonunun süresi, kollateral dolaşımının olmaması ve koroner oklüzyon süresince miyokardiyal oksijen tüketimi ile ilişkilidir (173, 174). Miyokardiyal infarkt alanı geleneksel olarak CK-MB düzeyleri ölçülerek tahmin edilebilir (175). Hirai ve ark. trombolitik tedavi uygulanan 32 Akut MI hastasında anjiyografik kollaterallerin varlığı ile zirve CK düzeyinden ziyade, zirveye ulaşmaya kadar geçen zamanı etkilediğini belirtmiştir (176). Habib ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, başarısız trombolizis yapılan Akut MI hastalarında anjiyografik kollateral varlığı zirve CK ile ilişkili bulunmuştur (177). Hastaneye başvuru sırasında CK-MB düzeyi ile koroner kollateral dolaşım arasında ilişki olduğu başka bir çalışmada da gösterilmiştir (149). Bizim alışmamızda hastaneye başvuru CK-MB düzeylerinin yüksek olmasının kollateral dolaşım ile ilişkili olduğu saptandı. Muhtemelen, CK-MB ile kollateral dolaşım arasında sebep-sonuç ilişkisi yoktu. Kötü kollateral dolaşımın daha büyük infarkt alanı ile ilişkili olması ve dolayısıyla daha yüksek CK-MB düzeylerine neden olması şeklinde açıklandı.

SONUÇ

- 1- ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastaların yarısından fazlasında iyi koroner kollateral akım mevcuttur.
- 2- Diyabet Mellitus varlığı ve hastaneye başvuruda yüksek CK-MB düzeyleri kollateral dolaşımın bağımsız öngördürücüleridir.
- 3- Pre-infarkt angina varlığı ve yüksek Killip skorları zayıf da olsa koroner kollateral akım ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life .Geneve ,World Health organisation ,2002
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498–1504
3. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21; 1502-1513
4. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001; 358: 1533-1538
5. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Sekler HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2002;90:248–253.
6. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J 2002;144: 1012–1017
7. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97:437–442.
8. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707–713.

9. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-RiosMA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
10. Celik T, Celik M, Iyisoy A. [Coronary collateral circulation]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(7):505-514.
11. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974;50(4):831-837.
12. Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1985;55(1):58-60.
13. Hirai T, Fujita M, Sasayama S, et al. Importance of coronary collateral circulation for kinetics of serum creatine kinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;60(7):446-450.
14. Kodama K, Kusuoka H, Sakai A, et al. Collateral channels that develop after an acute myocardial infarction prevent subsequent left ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1133-1139.
15. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update. Dallas, American Heart Association, 2008

- 16.** Braunwald E, Mark DB, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, et al: Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Health, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1999.
- 17.** Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndromes Amf Fam Physician 2005; 72: 119-126.
- 18.** Nourjah P. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 1997 emergency department summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999:
- 19.** American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
- 20.** Braunwald E, Mark DB, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, et al: Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Health, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994.
- 21.** Gibbons RJ, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1366-1374.
- 22.** Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. Clin Chem 1997; 43: 2047-2051.

- 23.** Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, Antman EM, Nicolau JC, Giraldez RR. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 365-366.
- 24.** Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non–ST-segmentelevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2000; 102: 1193-1209.
- 25.** National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998: 13.
- 26.** Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent STsegment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-2567
- 27.** Armstrong PW, Fu Y, Chang WC Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL for the GUSTO-IIb Investigators: Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1860.
- 28.** Hamm CW, Nauheim B: Risk stratifying acute coronary syndromes: Gradient of riskand benefit: *Am Heart J* 1999;138: 6.

- 29.** Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Koylan N, Domaniç N, Ural D: TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret, Anonim Şirketi. İstanbul, Temmuz 2003.
- 30.** Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 2004; 109: 558-560.
- 31.** Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1002-1004.
- 32.** 2006 Heart and Stroke Statistics For Women American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics Update -2006.
- 33.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherotrombosis and thrombosis-prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw – Hill, pp.1123 – 1139
- 34.** Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366
- 35.** Glass CK, Witztum J. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 200;104:503 – 516
- 36.** Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):365-72. Review.
- 37.** Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74. Review.
- 38.** Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
- 39.** Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.

40. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 1992;12:120-34.
41. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405
42. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial ,fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78
43. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-43
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43
45. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2307-15.
46. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8): 841-3.
47. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30; 329(27):2002-12. Review.
48. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002 Jul 4;347(1):5-12.
49. Chia S, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium -dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):333-9.

50. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1917-23.
51. Libby P, Schoenbeck U, Mach F, Selwyn AP, Ganz P. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med*. 1998 Feb 23;104(2A):14S-18S. Review.
52. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(12):1077-82. Review.
53. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherotrombosis and thrombosis-prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw – Hill, pp.1123 – 1139
54. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis*. 1991 Mar;87(1):87-90.
55. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775-8.
56. Davies M.J.: Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed., USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105
57. Demircioğlu C., Yazıcıoğlu N.: Koroner kalp hastalıkları. Ed.: Öbek A. *İç Hastalıkları* 1990; 3:282-288
58. Dörtlemeç Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der*. 1997; 4-18.

- 59.** Dörtlemez H.: Koroner arter hastalıkları etyoloji ve klinik. Kardiyoloji günleri 4. eğitim toplantısı der. 1997; 5-10
- 60.** Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multible-risk factor assesment equations:A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Collage of Cardiology. Circulation 1999;100:1481-1492.
- 61.** Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary Heart Disease in high-risk populations: Lessons from Finland. Eur Heart J 1990;11:462-471.
- 62.** Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge :Harvard University Pres;1980.
- 63.** Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. Eur heart J 1998;19:1434-1503
- 64.** Scanu A.M.: Atherothrombogenicity of lipoprotein (a): The debate. Am J Cardiol 1998; 82: 26Q-33Q
- 65.** Fuster V.: Mechanisms leading to myocardial infarction. Insights from studies of vascular biology. Circulation 1994; 90(4):2126-2146
- 66.** Genest J.J., Jenner J.L., McNamara J.R.: Prevalance of lipoprotein(a), Lp(a) excess in coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67:1039-1145.
- 67.** Tsao CH, Glagow S. Basal endothelial attachment. Tenacity at cytoplasmic dense zone in the rabbit aorta. Lab invest 23:520, 1970.
- 68.** Jaffe EA. Biology of endothelial cells. Boston, Martinus Nijhoff, 1984. 49
- 69.** Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in the physiology and in the patophysiology of vascular disorders. Blood 91:3527, 1998.

70. Schwartz S, Heimark R, Majesky M. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 70:1177, 1990.
71. Biliar TR. Nitric Oxide: novel biology with clinical relevance. *Ann Thorac Surg* 221:339-49, 1995.
72. Fingerle J, Tina Au YP, Clowes AW, Reidy MA. Intimal lesion formation in rat carotid artery after endothelial denudation in absence of medial injury. *Arteriosclerosis* 10:1082-7, 1990.
73. Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W, Ebels T. Procoagulant activity after off-pump coronary operation: Is the current anticoagulation adequate. *Ann Thorac Surg* 67:1370-5, 1996.
74. Taylor KE, Glagov S, Zarins CK. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. *Arteriosclerosis* 9:881, 1989
75. Henry PD. Atherosclerosis, calcium and calcium antagonists. *Circulation* 72:456-9, 1985.
76. Gerola LR, Maura LA, Leao LE, Soares HC, Branau JN, Buffalo E. Arteriel wall damage caused by snaring of the coronary arteries during off-pump revascularization. *Heart Surg Forum* 2000; 3(2):103-6.
77. Wippermann J, Albes JM, Brandes H, Kosmehl H, Bruhin R, Wahlers T. Acute Effects of Tourniquet occlusion and intraluminal shunts in beating heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Nov;24(5): 757-61.
78. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-2484.
79. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968;18:538-551.
80. Marso SP, Mak K-H, Topol EJ. Diabetes mellitus: Biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1999;4:129-143.

- 81.** Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques(editorial). N Engl J Med 1997;336:1312-1314.
- 82.** Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342;454-60
- 83.** Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991;83: 1692-7
- 84.** Kannel WB.Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571
- 85.** Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study, Circulation 1983; 67:968-977
- 86.** Donahue R.P., Abbot R.D., Bloom E., Reed D.M., Yano K.: Central Obesity and coronary heart disease in men. Lancet 1987; 1:821-824
- 87.** Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
- 88.** Vartiainen E., Puska P., Pekkanen J. et al.: Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. BMJ 1994; 309; 23-27.
- 89.** Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med 1998;31:3-11
- 90.** Theroux P, Valentin F. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998;97:1195-206.
- 91.** Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriçi A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ.

- 92.** Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
- 93.** Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133–
- 94.** Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2173-2195
- 95.** Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
- 96.** Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–385.
- 97.** Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
- 98.** De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina

showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. Am Heart J 1989;117:657–665.

99. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. J Gen Intern Med 1990;5:365-73.

100. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms. (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol 1989;64:1087-92.

101. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999; 45: 1104–1121.

102. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.

103. Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL, Kelen GD, Chan DW: The prognostic significance of troponin I and troponin T. Acad Emerg Med 1998; 5: 758-759.

104. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1-11.

105. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation

myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.

106. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.

107. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

108. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.

109. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26: 865–872.

110. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835–842.

111. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study.

- 112.** Aleyda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:58-60.
- 113.** Fujita, M, Sasayama, S, Ohno, A. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987; 57:139.
- 114.** Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102:431-45.
- 115.** Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* 1997; 17-21.
- 116.** Levin, DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974; 50:831.
- 117.** Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB. temporal evolution of the human coronary collateral circulation following acute myocardial infarction. *J Am. Coll.Cardiol* 1984; 4:1088-1092.
- 118.** Kanazawa T. Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J* 1994; 151:65.
- 119.** Schaper, W. Collateral vessel growth in the human heart: Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation* 1996; 94:600.
- 120.** Wustmann, K, Zbinden, S, Windecker, S. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003; 107:2213.
- 121.** Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967; 23:595-6.

- 122.** Franklin D, McKown D, McKown M, Hartley J, Caldwell M. Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs (abstract). Fed Proc 1981; 30:339.
- 123.** Chillian WM, Mass HJ, Williams SE. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. Am J Physiol 1990; 25:1103.
- 124.** 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.
- 125.** 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.
- 126.** Piek JJ, Van Leiberghen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1997; 29:275-82.
- 127.** Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. Scott Med J 1964; 9:18-23.
- 128.** Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. Br Heart J 1987; 47:139-43.
- 129.** Fleisch, M, Billinger, M, Eberli, FR. Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1- to 3-vessel coronary artery disease. Circulation 1999; 100:1945.
- 130.** Marcus ML. The coronary circulation. In: Marcus ML (Ed.). The coronary Circulation in Health And Disease, New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1983:221-41

- 131.** Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine. Six edit ion WB Saunders Company 1997: Chapter 34:1087-108.
- 132.** Meier, P, Zbinden, R, Togni, M. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 2007; 49:15.
- 133.** Rentrop, KP, Cohen, M, Blanke, H, Phillips, RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985; 5:587.
- 134.** 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.
- 135.** Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. Int J Cardiol 1997; 61. Blanke, H, Cohen, M, Karsch, KR. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarct ion. J Am Coll Cardiol 1985; 5:827.
- 136.** Nicolau, JC, Pinto, MA, Nogueira, PR, et al. The role of antegrade and collateral flow in relation to left ventricular function post-thrombolysis. Int J Cardiol 1997; 61:47.
- 137.** Rentrop, KP, Feit, F, Sherman, W, Stecy, P. Late thrombolyt ic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: Primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. J Am Coll Cardiol 1989; 14:58.
- 138.** Hirai , T, Fujita, M, Nakajima, H. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm format ion in acute myocardial infarction. Circulation 1989; 79:791.
- 139.** Elsmann, P, van 't, Hof AW, de Boer, MJ . Role of collateral circulation in the acute phase of STsegment elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. Eur Heart J 2004; 25:854.

- 140.** Perez-Castellano, N, Garcia, EJ, Abeytua, M. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:512.
- 141.** Celik T, Celik M, Iyisoy A. [Coronary collateral circulation]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(7):505-514.
- 142.** Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation.* 1974;50(4):831-837.
- 143.** Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1985;55(1):58-60.
- 144.** Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(34):2674-82.
- 145.** Bloor C, Keefe J, Browne M. Intercoronary anastomoses in congenital heart disease. *Circulation* 1966;33:227–231.
- 146.** Reiner L, Molnar J, Jimenez F, Freudenthal R. Interarterial coronary anastomoses in neonates. *Arch Pathol* 1961;71:103–112.
- 147.** Zoll PM, Wessler S, Schlesinger MJ. Interarterial coronary anastomoses in the heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation* 1951;4: 797–815
- 148.** Fulton WFM. Arterial anastomoses in the coronary circulation. I. Anatomical features in normal and diseased hearts demonstrated by stereoarteriography. *Scottish Med J* 1963; 8:420–434.
- 149.** Tanboga IH, Topcu S, Nacar T, Aksakal E, Kalkan K, Kiki I, Sevimli S. Relation of Coronary Collateral Circulation With Red Cell Distribution Width in Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013.
- 150.** Uysal OK, Turkoglu C, Sahin DY, Duran M, Yildirim A, Elbasan Z, Ozkan B, Tekin K, Ulgen Kunak A, Yilmaz Y, Kaya MG, Gur M, Cayli M. The Relationship Between

Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation. Clin Appl Thromb Hemost. 2013 Sep 10.

151. Seiler C. Collateral circulation of the heart. London: Springer; 2009.

152. Antonucci D, Valenti R, Moschi G, 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;89:121–125.

153. Boehrer JD, Lange RA, Willard JE, Hillis LD. Influence of collateral filling of the occluded infarct-related coronary artery on prognosis after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1992;69:10–12.

154. Pe´rez-Castellano N, Garcia E, Abeytua M, et al. Influence of collateral circulation on inhospital death from anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;31:512–518.

155. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, van Dijk D, Stella PR, Plokker TH, Doevendans PA, Grobbee DE, de Jaegere PP, Group OS. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. Am J Cardiol 2006;98:31–35.

156. Abbott JD, Choi EJ, Selzer F, Srinivas VS, Williams DO, Registry NHLaBID. Impact of coronary collaterals on outcome following percutaneous coronary intervention (from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry). Am J Cardiol 2005;96:676–680.

157. Mustafa Duran, Ozgur Gunebakmaz, Onur Kadir Uysal, Ayse Ocak, Yucel Yilmaz, Huseyin Arinc, Namik K. Eryol, Ali Ergin, Mehmet Gungor Kaya; The relation between mean platelet volume and coronary collateral vessels in patients with acute coronary syndromes, Journal of Cardiology 61 (2013) 295–298.

158. Dağdelen S, Akdemir İ, Akçay M, Ergelen M, Çağlar N, Dindar İ, Turan F. Endojen hiperinsülineminin koroner kollateral dolaşım üzerine etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi

2000;28:444-448.

159. Hasan Kadı, Köksal Ceyhan, Ataç Çelik, Fatih Koç Koroner kollateral dolaşım ve plazma N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit düzeyleri arasındaki ilişki, (Anadolu Kardiyol Derg 2011 1: 29-33).

160. Müslüm Şahin, Serdar Demir, Mehmet Emin Kalkan, Birol Özkan, Gökhan Alıcı, Kamil Cantürk Çakalağaoğlu, Mehmet Vefik Yazıcıoğlu, Sabit Sarıkaya, Murat Biteker, Mehmet Muhsin Türkmen; Kronik total oklüzyonlu hastalarda gamma-glutamyltransferaz ve koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişki; Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13(0).

161. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, Forrat R, Delaye J, de Lorgeril M. Improved myocardial tolerance to ischaemia in the diabetic rabbit. J Mol Cell Cardiol. 1998 Sep;30(9):1869-75.

162. Adnan Abaci, Abdurrahman Oguzhan, Sinan Kahraman, Namik Kemal Eryol, Sükrü Ünal, Hüseyin Arınç and Ali Ergin; Effect of Diabetes Mellitus on Formation of Coronary Collateral Vessels; Circulation. 1999;99:2239-2242.

163. Petra Rocic, Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome?, Vascular Pharmacology 57 (2012) 179–186.

164. Deindl, E., Hoefer, I.E., Fernandez, B., Barancik, M., Heil, M., Strniskova, M., et al., 2003. Involvement of the fibroblast growth factor system in adaptive and chemokine-induced arteriogenesis. Circ. Res. 92, 561–568.

165. Rissanen, T.T., Markkanen, J.E., Arve, K., Rutanen, J., Kettunen, M.I., Vajanto, I., et al., 2003. Fibroblast growth factor 4 induces vascular permeability, angiogenesis and arteriogenesis in a rabbit hindlimb ischemia model. FASEB J. 17, 100–102.

166. Toyota, E., Warltier, D.C., Brock, T., Ritman, E., Kolz, C., O'Malley, P., et al., 2005. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. Circulation 112, 2108–2113.

- 167.** Waltenberger, J., Lange, J., Kranz, A., 2000. Vascular endothelial growth factor A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 11, 185–190.
- 168.** Reed, R., Kolz, C., Potter, B., Rocic, P., 2008. The mechanistic basis for the disparate effects of angiotensin II on coronary collateral growth. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 61–67.
- 169.** Reed, R.P.B., Smith, E., Jadhav, R., Villalta, P., Jo, H., Rocic, P., 2009b. Redox sensitive Akt and Src regulate coronary collateral growth in metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 296, H1811–H1821.
- 170.** Reed, R., Potter, B., Smith, E., Jadhav, R., Villalta, P., Jo, H., et al., 2009a. Redox-sensitive Akt and Src regulate coronary collateral growth in metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 296, H1811–H1821.
- 171.** Zachary, I., Gliki, G., 2001. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc. Res.* 49, 568–581.
- 172.** Sobel B, Bresnahan G, Shell W, Yoder R. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation.* 1972;46:640–647.
- 173.** Reimer KA, Ideker RE, Jennings RB. Effect of coronary occlusion site on ischemic bed size and collateral blood flow in dogs. *Cardiovasc Res.* 1981;15:668–674.
- 174.** Nienaber C, Gottwik M, Winkler B, Schaper W. The relationship between the perfusion deficit, infarct size and time after experimental coronary artery occlusion. *Basic Res Cardiol.* 1983;78:210–226.
- 175.** Roberts R, Henry P, Sobel B. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation.* 1975;52:743–754.
- 176.** Hirai T, Fujita M, Nakajima H, et al. Importance of collateral circulation for prevention

of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79:791–796.

177. Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991;83:739–746.

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU
HASTALARDA ANJİOGRAFİK KOLLATERAL DOLAŞIMIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarihi : 07.09.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirdiği Tarihi : 04.02.2014
Uzmanlık Sınav Tarihi : 04.02.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Serdar SEVİMLİ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr. Ziya ŞİMŞEK

Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

**SUBAT 2014
ERZURUM**