



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA CD 34, VEGF,
HOMOSİSTEİN VE LİPOPROTEİN A DÜZEYLERİNİN
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Zehra SÜMBÜL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdi BOZKURT

ADANA-2010



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA CD 34, VEGF,
HOMOSİSTEİN VE LİPOPROTEİN A DÜZEYLERİNİN
KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Zehra SÜMBÜL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdi BOZKURT

TF2008LTP22
ADANA-2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlığı eğitim süresince emeği geçen tez danıőmanım Doç. Dr. Abdi Bozkurt ve tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zehra Sömböl
ADANA 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	IX
ABSTRACT-KEYWORDS.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.3.1. Aterosklerozdaki Hücrel Mekanizmalar.....	6
2.1.3.2. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri.....	8
2.1.4. Risk Faktörleri.....	10
2.1.4.1. Cinsiyet ve Yaş.....	11
2.1.4.2. Hipertansiyon	11
2.1.4.3. Diyabetes Mellitus	12
2.1.4.4. Hiperlipidemi.....	13
2.1.4.5. Aile Öyküsü.....	14
2.1.4.6. Sigara.....	14
2.1.4.7. Diğer Risk Faktörleri.....	15
2.2. Koroner Arterlerin Anatomisi.....	21
2.3. Koroner Kollateral Dolaşım.....	22
2.3.1. Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri.....	22
2.3.2. Kollateral Gelişimi.....	24
2.3.3. Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	26
2.3.3.1.Obstrüksiyonun Ciddiyeti ve Gelişme Hızı.....	26
2.3.3.2. Anjina Pektoris.....	26
2.3.3.3. Hipoksi.....	26
2.3.3.4. Büyüme Faktörleri.....	27
2.3.3.5. Kalıtsal Faktörler.....	27
2.3.3.6. Egzersiz.....	28
2.3.3.7. İlaçlar.....	28
2.3.4. Diyabetik Hastalarda Kollateral	29
2.3.5. Kollateral Görüntülenmesi.....	29
2.3.6. Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi.....	30
2.3.7. Kollateral Dolaşımın Tedavi Açısından Önemi	32
2.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü.....	33
2.4.1.VEGF'nin Etkileri.....	35

2.4.2. Koroner Arter Hastalığında VEGF'nin Rolü.....	36
2.5. Endotelial Progenitor Hücreler ve CD34.....	38
2.5.1. Fizyolojik Faktörler ve EPC.....	39
2.5.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve EPC.....	40
2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve EPC.....	42
2.5.4. İlaç Tedavileri ve EPC.....	43
2.6. Homosistein.....	44
2.6.1. Homosistein Metabolizması.....	44
2.6.2. Hiperhomosisteineminin Laboratuvar Tanısı.....	45
2.6.3. Homosisteinin Aterotrombotik Özellikleri.....	45
2.7. Lipoprotein (a).....	47
2.7.1. Lipoprotein(a)'nın Metabolizması.....	47
2.7.2. Lipoprotein(a)'nın Aterosklerozdaki Rolü.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	50
3.2. Koroner Anjiyografi ve Kollateral Dolaşım.....	51
3.3. Ekokardiyografi.....	51
3.4. Laboratuvar İncelemesi.....	52
3.4.1. Plazma VEGF Düzeyleri.....	52
3.4.2. CD 34 Düzeyleri.....	52
3.4.3. Lipoprotein(a) Düzeyleri.....	52
3.4.4. Homosistein Düzeyleri.....	52
3.4.5. Lipit Profili.....	53
3.5. İstatistiksel Analiz.....	53
4. BULGULAR.....	54
4.1. Demografik Özellikler.....	54
4.2. Fizik Muayene Özellikleri.....	54
4.3. Medikal Tedavi Bulguları.....	55
4.4. Laboratuvar Bulguları.....	56
4.4.1. VEGF Düzeyleri.....	56
4.4.2. CD 34 Düzeyleri.....	58
4.4.3. Lipit profili, Homosistein, Lp(a) Düzeyleri.....	60
4.2. Sol Ventrikül Fonksiyonları.....	60
4.3. Anjiyografik Özellikler.....	62
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. ÖZGEÇMİŞ.....	91

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri.....	5
Tablo 2. Hasta ve kontrollerin demografik Özellikleri	54
Tablo 3. Hasta ve kontrollerin Fizik Muayene Özellikleri.....	55
Tablo 4. Hasta ve kontrollerin kullandığı ilaçlar.....	56
Tablo 5. Hasta ve kontrollerin ortalama VEGF Değerleri.....	56
Tablo 6. VEGF düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki.....	58
Tablo 7: Hasta ve kontrollerin CD34 düzeyleri.....	58
Tablo 8. CD34 düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki	59
Tablo 9: Rentrop sınıfına göre CD 34 düzeyleri.....	60
Tablo 10. Hasta ve kontrollerin lipit profili, homosistein ve Lp (a) düzeylerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 11. Hasta ve kontrollerin diyastolik fonksiyonları.....	61
Tablo 12. Rentrop sınıfı ve demografik özellikler arasındaki ilişki.....	64
Tablo 13. Rentrop sınıfı ve medikal tedaviler arasındaki ilişki.....	65
Tablo 14. Rentrop sınıfı ile homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri arasındaki ilişki.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Rentrop sınıfına göre hastaların ortalama VEGF düzeyleri.....	57
Şekil 2. Hasta ve kontrollerin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre dağılımları.....	61
Şekil 3. Hasta ve kontrollerde q Dalgası Görülme Sıklığı.....	62
Şekil 4. Kollateral alan koroner arterin dağılımı.....	63
Şekil 5. Rentrop sınıfının dağılımı.....	63
Şekil 6. Rentrop Sınıfına Göre DM sıklığı.....	64

KISALTMA LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
ANG II	: Anjiyotensin II
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokeri
AT	: Anjiyotensin
AV	: Atriyoventriküler
BNP	: Brain natriüretik peptid
CFI	: Kollateral flow indeks
CFU	: Koloni forming unit
CK	: Kreatin kinaz
CRP	: C reaktif protein
CO	: Karbon monoksit
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksi ribo nükleik asit
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EF	: Ejeksiyon fraksiyonunu
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
EPC	: Endotelial progenitör hücre
ET	: Endotelin
FGF	: Fibroblast growth faktör
GMCSF	: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIF-1	: Hipoksi inducible faktör 1
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
IVS	: İnterventriküler septum
KDR	: Kinaz insert domain reseptör
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	: Sol ana koroner arter
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MCSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MCP	: Monosit kemotaktik protein
MHC:	: Major histocompatibility kompleks
MI	: Miyokart infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
NT proBNP:	N-terminal brain natriüretik peptid
OM	: Obtus marjin
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDA	: Posteriyor desending arter
PDGF	: Platelet katnaklı büyüme faktörü
PGI2	: Prostoglandin I2
PKG	: Perkutan koroner girişim
PL	: Posterolateral
RAAS	: Renin-anjjiyotensin-aldosteron sistemi
RCA	: Sağ koroner arter
RNA	: Ribonükleik asit
SA	: Sol atriyum
SKB	: Sistolik kan basıncı
SV	: Sol ventrikül
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VEGF	: Vasküler Endotelyal growth faktör
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
vWF	: Von Willebrand faktör
TGF - β	: Tranforming growth faktör beta

TNF- β : Tumor nekroz faktör beta

TNF- α : Tumor nekroz faktör alfa

Tn T : Troponin T

VCAM-1 :Vasküler hücre adezyon molekülü -1

ÖZET

Koroner Arter Hastalığında CD 34, VEGF, Homosistein ve Lipoprotein (a) Düzeylerinin Koroner Kollateral Gelişimi ile İlişkisi

Amaç: Koroner kollateral dolaşım kritik darlığı bulunan koroner arter tarafından beslenen tehdit altındaki miyokarda kan sağlayan alternatif bir yoldur. İyi gelişmiş bir kollateral dolaşım miyokardı iskemik hasarlardan koruyarak koroner arter hastalığının prognozunu etkileyebilir. Ancak kollateral formasyonunu etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bu çalışmada klinik özellikler ile periferik kan homosistein, lipoprotein (a), CD34 ve VEGF düzeylerinin kollateral gelişimi üzerine etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kollateral gelişimi olan 60, kollateral gelişimi olmayan 59 koroner arter hastası ve normal koroner arterlere sahip 33 kontrol vaka alındı. Hasta ve kontrollerin fizik muayeneleri yapıldı, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Ekokardiyografileri yapıldı. Kollateral derecelendirmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı. Tüm olgulardan koroner anjiyografinin yapıldığı gün lipit profili, VEGF, CD 34, homosistein ve lipoprotein (a) ölçümü için periferik kan örneği alındı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastalar arasında kardiyovasküler risk faktörleri, fizik muayene özellikleri ve kardiyovasküler ilaç kullanımı açısından fark saptanmadı. Hasta ve kontrollerin VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). CD34 düzeyi Rentrop I'de % 0,88, Rentrop II'de % 1,95 Rentrop III'de % 2,58 olarak bulundu. Hastalarda kollateral düzeyi arttıkça CD34 düzeyinin yükseldiği görüldü ($p:0,022$). Homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Rentrop III kollaterali olanların % 19'unda, Rentrop II kollaterali olanların % 40'ında, Rentrop I kollaterali olanların % 53,8'inde DM mevcuttu. Rentrop düzeyi arttıkça DM sıklığının azaldığı görüldü ($p:0,035$).

Sonuç: Serum VEGF, homosistein ve lipoprotein (a) düzeylerinin koroner kollateral gelişimi ile bulunmadı. Ancak periferik kan CD 34 düzeyiyle kollateral gelişimi arasında pozitif korelasyon saptandı. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha kötü kollateral gelişiminin olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Kollateral dolaşım, VEGF, CD 34, homosistein, lipoprotein (a)

ABSTRACT

Effects of CD 34, VEGF, Homocystein and Lypoprotein (a) Levels on Coronary Collateral Formation in Patients with Coronary Artery Disease

Object: Coronary collateral circulation is an alternative pathway that supplies circulation support to myocardial regions that are under threat of abnormal blood perfusion due to critical coronary artery disease. Well developed coronary collateral circulation may prevent ischemic damage of myocardial tissue and can effect prognosis of coronary artery disease. However mechanisms of coronary colleteral formation are still underinvestigation. In this study we investigated effects of patients' clinical characteristics, serum homocystein, lypoprotein (a), CD34 and VEGF levels on coronary collateral formation.

Material and Methods: Sixty patients with coronary collateral circulation, 59 patients with coronary artery disease without coronary collateral circulation and 33 control subjects are included into the study. Cardiovascular risk factors, physical examination and medical drugs of both patients and controls are recorded. We perfomed echocardiograpy to all groups. Staging of collataral circulation is performed according to Rentrop classification. Lipid profile, VEGF, CD 34, homocystein and lypoprotein (a) levels are measured from peripheric blood samples at the day of coronary angiograpy performed. SPSS 17.0 programme is used in statistical analysis of obtained datas.

Results: There was no differeance between patients and controls about cardiovascular risk factors, physical examination findings and cardiovascular medications. There was no statistically significant differance between VEGF levels in patients and controls ($p>0.05$). CD34 levels are found as follows according to Rentrop classification Rentrop I: 0.88%, Rentrop II: 1.95%, Rentrop III: 2.58%. A positive correlation was found between CD34 levels and Rentrop class ($p:0.022$). There was no statistically significant association between homocystein, lypoprotein (a) levels and Rentrop class ($p>0.05$). Percentage of diabetes mellitus in patients with Rentrop III, II and I collaterally circulation are 19%, 40% and 53.8% respectively. A negative correlation was found between Rentrop classification stage and DM incidence ($p:0.035$).

Conclusion: No association between coronary collateral formation and serum VEGF, homocystein, lypoprotein (a) levels found, but a positive correlation exists between CD34 and Rentrop class of patients. Collateral formation is worse in diabetic patients compared to non-diabetic ones.

Keywords: Collateral circulation, VEGF, CD 34, homocystein, lypoprotein (a)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ateroskleroz lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır. Komplikasyonları ile birlikte gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir.¹ Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması ya da tıkanması sonucu oluşan hastalıklara, koroner arter hastalıkları denmektedir.

Koroner arterler total veya totale yakın oranda tıkanıldığında miyokardın perfüzyonu epikardiyal arterleri birbirlerine bağlayan vasküler kanallar olan kollateraller yolu ile gerçekleştirilebilir.² Akut miyokart iskemisi sırasında koroner kollaterallerin varlığı potansiyel olarak ani kardiyak ölümün, miyokart hücre kaybının ve infarkt boyutunun azalmasında koruyucu rol oynar.³ Daha önceden bulunan kollateraller normalde kapalıdır. Kollaterallerin olgun hale gelmesine arteriyogenezis denir ve üç basamakta gerçekleşir. Her üç basamakta da endotel proliferasyonu, migrasyon, sitokinler ve büyüme hormonları önemli rol oynar. Ateroskleroza yol açan risk faktörleri kollateral yolların oluşumunu sınırlayabilir. Örneğin diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı varlığında kollateral gelişimi zayıftır.⁴

Kemik iliğinden köken alan dolaşan endotelyal progenitör hücreler (EPC) vasküler homeostazis ve tamirde önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin bozulması aterosklerotik hastalığın başlaması ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.⁵ Miyokart enfarktüsü sonrası yedinci günde dolaşan EPC sayısı en üst düzeye ulaşmaktadır.⁶

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) vaskülogenez ve anjiyogenez etkileyen önemli bir sinyal proteindir. VEGF geni 6p12. kromozom üzerindedir. *In vitro* olarak VEGF'nin endotel hücresi mitogenezini ve migrasyonunu etkilediği gösterilmiştir.⁷

Homosistein metiyoninin demetilasyonundan oluşan sülfür içeren aminoasittir. Birçok nutrisyonel ve genetik faktörler hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Artmış plazma homosistein seviyesi periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner kalp

hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.⁸ Homosisteinin endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir ve birçok *in vitro* çalışmada kültür ortamına homosistein eklenmesinin endotel hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir.⁹ Halen artmış homosistein seviyeleriyle kollateral oluşumu arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir.

Lipoprotein (a) düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve glikoprotein (apolipoprotein a) kombinasyonudur.¹⁰ Serum lipoprotein (a) düzeyinin yüksekliği ateroskleroz, anjiyoplasti sonrası restenoz, iskemik kalp hastalığı ve inme için risk faktörüdür¹¹. Birçok çalışmada yüksek lipoprotein (a) düzeyinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada lipoprotein (a)'nın TGF- β 'yi inhibe ederek kollateral gelişimini bozduğu gösterilmiştir.¹²

Daha önceki çalışmalarda CD34, VEGF, homosistein ve lipoprotein (a)'nın ayrı ayrı kollateral gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{13,14,15,16} Ancak tüm bu parametrelerin bir arada değerlendirildiği çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz bu olgu kontrollü prospektif çalışmada, koroner arter hastalığı tanısı konulmuş hastalarda koroner kollateral gelişimiyle klinik özellikler, periferik kan CD34, VEGF, homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1.Tanımı

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasındaki değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve fibröz dokunun yerel birikiminden doğan değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır.¹⁷ Esasen yaşlı kişileri etkileyen, uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında mekanik etkilerle obstrüksiyona yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar komplikasyonları ile birlikte gelişmiş dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerindedir ve 4 major hastalık grubunu içerir. Bu hastalıklar şunlardır:

- 1) Koroner kalp hastalığı (Miyokart enfarktüsü, anjina pektoris, kalp yetersizliği ve koroner ölüm)
- 2) Serebrovasküler hastalıklar (Strok ve geçici iskemik atak)
- 3) Periferik arter hastalığı
- 4) Aortik ateroskleroz (Torasik veya abdominal aort anevrizması)

Bu vasküler hastalıklardan birinin olması diğer vasküler hastalıklar için de artmış riskin göstergesidir.¹⁸ 2002'de yayınlanan *National Cholesterol Education Program* koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanların kardiyak olay geçirme riskinin koroner kalp hastalığı olanlarla aynı olduğunu belirtmiş ve bu hastalıkları koroner kalp hastalığı eşdeğerleri olarak kabul etmiştir.¹⁹

2.1.2. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar genel popülasyonda yaygın olarak görülür ve özellikle 60 yaş üstü erişkinleri etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Son iki yüzyıl boyunca bu nedenle ABD'de 1 milyon kişi hayatını kaybetmiştir.²⁰ Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları ve strok nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. Ancak 1990'dan sonra artış hızı

yavaşlamıştır.²¹ Koroner kalp hastalıkları kardiyovasküler hastalıkların 1/3-1/2'sini oluşturmaktadır. Her yıl dünya genelinde 19 milyondan fazla insanın akut kardiyak olay (akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm) geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu sayı ABD'de 1 milyon, Türkiye'de 300 000'den fazladır.²²

2.1.3. Patogenez

Normal arter duvarı üç histolojik tabaka içerir:

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

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

1. Hasara yanıt hipotezi: Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla ateroskleroz başlamaktadır.

2. Klonal teori: Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi aterosklerozu başlatan primer olaydır.

3. İnfeksiyon teorisi: *C. pneumoniae* veya virüsler gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır.

Genellikle ergenlik çağlarında, makrofajlarda daha fazla lipid birikmesi, intimadaki düz kas hücrelerinde lipid damlacıklarının belirmesi ile sarı-grimsi yağ çizgileri (*fatty streak*) oluşur. Yağ çizgilerinde düz kas hücreleri yer almakla birlikte baskın hücre tipi makrofajlardır. Ergenlik çağı sonlarında, hücreler arası alanda da küçük lipid partikül birikintileri oluşmaya başlar ve bu oluşum preaterom olarak adlandırılır. Arter duvarında kalıcı hasara yol açan ilk lezyondur. Bu hücre dışı lipid birikintilerinin bir araya gelmesiyle lipid çekirdeği ateroma oluşur. 3. ve 4. dekadlarda, lipid çekirdeği üstündeki yüzeyel intimanın yerini yavaş yavaş içinde düz kas hücrelerinin de bulunduğu granülasyon dokusu alır. Buna fibröz örtü, lezyona da fibröz

plak (fibroateroma) denir. Burada makrofajlar bulunmakla beraber baskın hücre tipi düz kas hücreleridir. Aterosklerozun karakteristik lezyonu bir endotel tabakası ile kaplı düz kas hücreleri ve fibröz dokudan bir örtü ile lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar, hemoraji, tromboz, kalsifikasyon ile arter boşluğuna doğru girinti yaparak damarın daralmasına neden olabilir. Bu yer kaplayıcı lezyonların ana yapısı fibröz doku olmakla birlikte, % 45'e varan oranlarda lipid, özellikle kolesterolden oluşmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

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

Aterosklerozun patogenezinde halen geçerli olan modelin iki önemli bölümü vardır. Bunların ilki endotelde bozulmaya neden olacak herhangi bir olay olmadan, hasar veya fonksiyon bozukluğunun oluşması, ikincisi ise duvarın iyileştirilmesi için gerekli inhibitör sinyaller arasında bir denge sağlayarak aterosklerotik lezyonlarda ilerleme veya gerileme sağlanmasıdır.²³ Hemodinamik güç dahil birçok faktörler (mekanik, homosistein, immünolojik, toksin, hiperkolesterolemi gibi) endotel tabakasının kaybına yol açarak subendotelial dokuyu açığa çıkarır. Bu bölgeye toplanan makrofajlar dolaşımdan kolesterolu alarak köpük hücrelerini oluştururken, trombositler bu hasarlı bölgeye yapışarak çöker ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerini salarak

düz kas hücrelerinin mediya tabakasından intimaya göçüne ve poliferasyonuna yol açar. Endotel hasarı durumunda tetiği çeken mekanizma bilinmiyorsa da dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar patogeneizde etkili olmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyonlar, immün hasar ve homosistein düzeylerinde artışın da endotel hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise bu faktörlerin çoğunun kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarının gelişiminde de risk faktörleri olmalarıdır.²⁴

2.1.3.1. Aterosklerozdaki Hücresel Mekanizmalar

1. Endotel Hücreleri: Endotel hücreleri normal vasküler yapılarda tek tabaka halinde bulunurlar ve yavaş turnover gösterirler. Plazma proteinleri için selektif trombozistan geçirgenlik bariyeri sağlarlar ve çeşitli faktörlerin (PGI₂, EDRF, endotelin) sentez ile sekresyonunu yaparlar.²⁵ Ayrıca, MHC (*major histocompatibility complex*) antijenlerinin, kemotaktik proteinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da sağlarlar. Endotelde hasara neden olan başlıca faktörler hiperlidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, enfeksiyonlar ve immün mekanizmalardır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki bozuklukların ortaya çıkışı aterosklerozdaki histolojik özelliklerin bulunmasından daha önce saptanır. Endotel hücre hasarı sonunda subendotelyal intimada makrofaj birikimi olur. Makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri ile düz kas hücrelerinde aktivasyon veya poliferasyon görülür.

2. Düz kas hücreleri: Düz kas hücrelerinin birbirinden farklı iki fenotipik özelliği mevcut olup bunlar sentetik ve kontraktıl tiptir. Kontraktıl tip vazomotor değişikliklere karşı etki gösterir. Sentetik tip ise ekstraselüler moleküller için gerekli genlerin ekspresyonuna ve ekstraselüler matriks sentez yeteneğine sahiptir. Sentetik tip embriyolojik gelişim sırasında damarlarda ve de balon hasarı sonrası neointimada gözlenebilmektedir.²⁶ Aterosklerozdaki fibroproliferasyon olayı intimaya yakın bölgelerdeki düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonudur. Fibronektin düz kas hücrelerinde kontratil tipten sentetik tipe dönüşümde rol oynamaktadır. Düz kas hücrelerinin sentetik tipe değişiminde ilk olay endotel ve makrofaj kaynaklı kemotaktik faktörlere cevap olarak internal elastik laminadaki migrasyondur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1

(IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda önemli rol oynar. Ras proteinleri, G proteinleriyle ilgili membrana bağlı sinyal iletim proteinleridir ve bunlar büyüme faktör reseptör komplekslerini artırarak değişik hücre içi efektörlere (mitojen aktive edici protein kinaz ve nükleer faktör κ) dönüştürürler.²⁷ Modifiye düz kas hücreleri lipid birikimine uğrayarak ateroskleroz lezyonlarında köpük hücreleri adını alabilirler. Ayrıca bunlar özellikle tip I kollajen gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezinden de sorumludurlar. Bu düz kas hücreleri makrofajlarla beraber erken dönemde lezyon bölgesinde yoğun olarak birikirler. Zamanla bu yağ birikimleri fibrotik lezyonlara dönüştürürler.²⁸

3. Makrofajlar: Aterosklerozun bütün dönemlerinde mevcuttur. Aterosklerozun erken dönemlerinde monositlerin arter duvarına adezyonu ve migrasyonu, daha sonra da makrofajlara dönüşümü önemlidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile monositlerin endotele adezyonunda artma gözlenir.²⁹ Subendotelyal boşluklara olan monosit migrasyonu endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlarla ilgili kemotaktik faktörler eşliğinde olur. Bir kere intimada modifiye lipoproteinlere, sitokinlere, kemotaktik ve büyüme faktörlerine maruz kalan monositler daha uzun sürede aktive olup doku makrofajlarına farklılaşabilirler. Makrofajlar ateroskleroz lezyonlarına sadece *scavenger* hücre olarak katılmazlar. Ayrıca fokal immun olayda etkili ve fibroproliferyonda önemli çok sayıda büyüme faktörü üretme yeteneklerine de sahiptirler.

4. Plateletler: Aterosklerozda endotel bütünlüğünün kaybolduğu bölümlerdeki irreversible adezyonda rol oynarlar. Bu adezyonda, birbirinden ayrı 2 tip platelet reseptörü rol alır. Bu reseptörler glikoprotein kompleksi Ib/IxV, IIb/IIIa ve polimerik plazma glikoproteinini *von-Willebrant* faktör (vWF)'dür. Adezyondan sonra aktive plateletler PDGF, FGF, TGF ve platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü (PD-ECGF) açığa çıkarırlar. Bunların damar duvarındaki proliferasyonu artırma etkisi vardır. Ayrıca plateletler serotonin ve tromboksan A2 gibi vazoaaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda önemli rol oynarlar.³⁰

2.1.3.2. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri

1. Adezyon molekülleri: Bu moleküllerden olan VCAM-1 ve ICAM-1 immünglobulin gen ailesinin üyeleridir. Endotel hücrelerinde bulunurlar. İnsan aterosklerozunda endotel hücreleri VCAM-1 ve ICAM-1 salgırlar. Ayrıca, VCAM-1 düz kas hücreleri tarafından salgılanabilir. Aterogenezde endotel hücrelerince yapılan VCAM-1 ve ICAM-1' in ortaya çıkması muhtemelen monosit kemotaksisinin önemli bir komponentidir. VCAM-1 aterosklerozdaki immün reaksiyonda da rol oynar.³¹

2. Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1): Makrofajlardan, düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden ekspresse olabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinde TNF, IL-12, IFN, okside LDL, endotoksinlerin etkisiyle MCP-1 mRNA düzeyinde artış görülür. Muhtemelen MCP-1 geni endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda gen ekspresyonu için gerekli olan fonksiyonel nükleer faktör kappa bağlayıcı bölüm içerir.³² Son çalışmalarda minimal okside LDL'nin nükleer faktör κ 'nin potent aktivatörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaklardan özellikle makrofajdan zengin bölgelerde MCP-1 mRNA artmıştır. Düz kas hücrelerinde ve monositlerde ekspresse olan MCP-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder. Bu da aterosklerotik lezyonlara makrofaj katılımını sağlar.³³

3. Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (MCSF): Dolaşımdaki monosit ve doku makrofajlarının hayatlarının devamı için gereklidir. MCSF monosit fonksiyonlarını potansiyalize eder ve değişik uyarılara bağlı olarak endotel hücreleriyle düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Aterogenez sırasındaki lokal MCSF üretimi makrofajların hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yardım eder. Ayrıca *scavenger* reseptörlerinin ekspresyonunda ve apoprotein-E'nin sekresyonunda artma gibi özel makrofaj fonksiyonlarını sağlar. Derin subendotel tabakadaki yetersiz MCSF miktarı köpük hücrelerin ölümünden ve nekrotik alanların gelişiminden de sorumludur.³⁴

4. İnterlökin-1 (IL-1): Endotel hücre fonksiyonlarını fibrinolizi inhibe ederek, prokoagülan moleküllerin ekspresyonunu arttırarak ve adezyon moleküllerini uyararak etkiler. IL-1, ayrıca PDGF ve FGF üretimiyle ilişkili olarak düz kas hücrelerindeki proliferasyonu uyarır. IL-1 MCP-1, MCSF, FGF ve IL-6 gibi sitokinleri ve büyüme faktörlerini kodlayan birçok genin ekspresyonunu da aktive eder. IL-1 düz kas hücrelerinde prostaglandin ve nitrik oksit üretimine neden olur.³⁵

5. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF α): Düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. TNF α adezyon molekülleri aracılığıyla monosit tanımlanmasını sağlar. Ayrıca bu plaklardaki neovaskülarizasyondan sorumludur.³⁶

6. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör (PDGF): Düz kas hücreleri için en önemli mitojen olup düz kas hücreleri için monositler kadar kemotaktiktir. Ateroskleroz lezyonlarındaki makrofajlarda ve düz kas hücrelerindeki PDGF gen ekspresyonu artmıştır. TGF- β ve IL-1 gibi değişik sitokinlerin etkisiyle oluşan düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF tarafından ayarlanır.³⁷

7.Fibroblast Growth Faktör (FGF): Hücrelerin proliferasyonunda migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. FGF düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Ekstrasellüler matrikste de bulunur.³⁸

8. Transforming Growth Faktör beta (TGF- β): Bu faktör doku tamirini başlatıp sona erdiren ana sitokin olup güçlü fibrinojenik bir moleküldür. TGF- β düz kas hücrelerinde proliferasyonu düzenler. Erken dönemlerde TGF- β antiproliferatif etki gösterebilir. TGF- β düz kas hücrelerinde büyümeyi uyarır. Bu etkiyi düz kas hücrelerinde PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezini arttırarak gösterir.³⁹ TGF- β düz kas hücrelerini ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin üretimi için uyarır. Bunu da matriks materyalini normal olarak azaltan enzimleri inhibe ederek gerçekleştirir. Sonuçta fibröz plakların gelişiminde ana etkiye sahiptir. TNF- α gibi TGF- β anjiyogenezisi provoke eder ve neovaskülarizasyonu sağlar. Fibronektin düzeyini arttırarak düz kas hücrelerinde sentetik fenotipin ekspresyonuna neden olabilir.⁴⁰

9. Anjiyotensin II (Ang II): Vasküler dokularda hipertrofi ve proliferasyona neden olur. Düz kas hücrelerinde AT1 ve AT2 olmak üzere iki tane reseptörü vardır. AT1, Ang II ile bağlantılı olarak vazokonstriksiyonu sağlar. Aynı şekilde AT2 ise düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon açısından daha önemli gözükmektedir. Ang II TGF- β 'nin ekspresyonunu arttırarak düz kas hücrelerinde inhibitör etki gösterir. Sonuçta Ang II ekstrasellüler matriksin komponentlerinin ekspresyonunu düzenler.⁴¹

10.Nitrik Oksit (NO): Bu molekül hem vasküler tonusu sağlar hem de plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler. NO düz kas hücrelerinde mitogenezisi ve proliferasyonu inhibe eder.⁴² Sigara, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon NO üretimini ve sekresyonunu bozar. NO düzeylerinde azalma vasküler

tonüsü değiştirir ve döz kas hücrelerindeki proliferasyonu azaltır. Aktif makrofajlardaki NO sentezine neden olan uyarılar oksidatif hasarı kolaylaştıran NO miktarında sürekli bir artışa neden olur.

11. Endotelin (ET): Döz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Okside LDL endotel hücrelerinden ET üretimini arttırır. İlerlemiş aterosklerotik durumlarda dolaşımdaki ET düzeyleri yükselmiştir. Dolaşan monositler ile aktif makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Makrofajlar PDGF, IL-1 ve TNF oluşturarak da endotel hasarına yol açabilir.⁴³ Döz kas hücrelerinin ET ve NO gibi vazomodölatör ajanlara cevap veren kontraktıl tipi, ateroskleroz durumlarında büyüme faktörleri salgılayan sentetik tipe dönüşür. ET döz kas hücreleri üzerine mitojenik etkinlik gösterir. Bu mitojenik etki protein kinaz C yolu ile olmaktadır. ET, IGF, TGF ve EGF ile sinerjist olarak fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstermektedir.⁴⁴

2.1.4. Risk Faktörleri

Ateroskleroz adölesan dönemde yağlı çizgiler ile başlar, erken erişkin dönemde aterosklerotik plağa döner ve trombotik oklüzyon ile daha ileri yaşlarda akut koroner olaylara yol açar. Koroner arterler ve diğer arteryel yataklar içinde aterosklerotik plak gelişimi için risk oluştıran çeşitli faktörler vardır.⁴⁵ Bu faktörlere göre bireylerin koroner olay geçirme riskinin tahmin edilmesinde kullanılabilen bazı kılavuzlar geliştirilmiştir.⁴⁶

Kardiyovasküler hastalıklar için birçok major risk faktörü modifiye edilebilir özelliindedir. 52 ülkede yapılan *INTERHEART* çalışmasında, ilk defa MI geçiren hastaların % 90'ında potensiyel olarak modifiye edilebilir dokuz risk faktörü tanımlanmıştır.⁴⁷ Bunlar sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obesite, psikososyal faktörler, yetersiz meyve ve sebze tüketimi, alkol kullanımı ve sedanter yaşamdır. *Framingham Heart Study*, *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, ve *Chicago Heart Association Detection Project in Industry*' de 21000' i koroner kalp hastalığı nedeniyle ölen 380,000 hasta incelenmiştir. Bu çalışmalarda total kolesterolün ≥ 240 mg/dL (≥ 6.22 mmol/L), sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması, sigara içiciliği ve diyabetes mellitusun koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.⁴⁸

Koroner arter hastalığı nedeniyle ölenlerde en az bir risk faktörü varlığı % 87-100 arasında bulunmuştur.

2.1.4.1. Cinsiyet ve yaş

Yaşları 25-64 arasında olan 14786 kişinin izlendiği bir çalışmada erkeklerde kadınlara göre koroner kalp hastalığı insidansı üç kat ve mortalite beş kat daha yüksek bulunmuştur.⁴⁹ Koroner kalp hastalığında cinsiyete bağlı bu değişkenliği kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle de HDL/total kolesterol oranı ve sigara içiciliğinin kadın erkek arasında farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri tüm yaş ve cinslerde koroner kalp hastalığı gelişimini indükler, ancak etki farklı ağırlıktadır. Bu etkiler şöyle özetlenebilir:

1. Diyabet ve düşük HDL kolesterol/total kolesterol oranı kadınlarda daha güçlü etkiye sahiptir.⁵⁰
2. Miyokart enfarktüsü riski sigara içmeyenlere göre günde en az 20 sigara içen kadınlarda altı kat, erkeklerde üç kat artmıştır.⁵¹
3. Framingham çalışması sistolik, diyastolik ve nabız basınçlarının öneminin yaşla değiştiğini göstermiştir. 50 yaş altında diyastolik kan basıncı, 50-59 yaşları arasında her üç basınç ve 60 yaş üstünde nabız basıncı en güçlü prediktör olarak bulunmuştur.
4. Dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve fibrinojen düzeyleri gibi bazı risk faktörlerinin etkileri yaş ilerledikçe azalmaktadır, ancak yaşlı hastalarda majör risk faktörlerine bağlı artmış mutlak risk bu durumu maskeleymektedir.

2.1.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı kaynaklı mortalite ve stroku da içeren kötü kardiyovasküler sonuçlanım ile ilişkilidir.⁵² Sistolik kan basıncı özellikle yaşlı hastalarda güçlü bir risk faktörüdür. İzole sistolik hipertansiyon strok ve koroner kalp hastalığı için artmış risk göstergesidir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemlidir.⁵³ Damar duvar sertliğinin potansiyel bir

göstergesi olan nabız basıncının hem ilk, hem de tekrarlayan MI için değeri vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda genel popülasyonda kan basıncı 110/75 mmHg'nin üzerine çıktığında kardiyovasküler riskin progresif olarak arttığı saptanmıştır.⁵⁴ Benzer bulgular bilinen koroner kalp hastalığı olanlarda da saptanmıştır. *HOPE*, *EUROPA* ve *CAMELOT* çalışmalarında yüksek riskli hastalarda kan basıncının daha önce önerilen hedef kan basıncı değerlerinin daha altına düşürülmesinin yararını göstermiştir.^{55,56} Framingham Kalp Çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncının bile düşük seviyelerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırdığı görülmüştür.⁵⁷ Sonuç olarak koroner kalp hastalığı olanlarda önerilen hedef kan basıncı değeri $\leq 130/80$ mmHg'nin altındadır.

2.1.4.3. Diyabetes mellitus

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan glukozu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.⁵⁸ 13,000 den fazla katılımcısı olan *Copenhagen Heart Study*'de tip iki diyabetli hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak MI ve strok üç kat, ölüm riski ise iki kat artmış olarak bulunmuştur.⁵⁸ Ek olarak akut MI'lı hastaların önemli bir kısmında da daha önce tanı konulmamış diyabet mevcuttur.⁵⁹ *2002 National Cholesterol Education Program* diyabeti koroner arter hastalığı eş değeri olarak kabul etmiştir ve yüksek risk faktörü kategorisine yerleştirmiştir.¹⁹ Diyabetik hastalarda kan şekeri yüksekliğinin risk faktörü olarak önemi dışında diyabetik olmayan hastalara göre hipertansiyon, obezite, artmış total kolesterol/ HDL kolesterol oranı, hipertrigliseridemi ve artmış plazma fibrinojeni gibi aterojenik faktörler daha yoğun olarak görülmektedir. *National Cholesterol Education Program* ve *6. Joint National Committee* diyabetiklerde koroner risk faktörlerinin agresif şekilde tedavi edilmesini önermiştir.^{19,52} Hedef serum LDL kolesterolü için <100 mg/dL (2.6 mmol/L) ve hipertansiyon için sistolik kan basıncı <130 mmHg'dir. Yapılan çalışmalarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda yüksek kan şekerinin kardiyovasküler risk ile korele olduğu görülmüştür.⁶⁰ Tip 2 diyabetli hastaların değerlendirildiği 10 prospektif kohort çalışmasından yapılan bir derlemede HbA1c'de % 1'lik artışın kardiyovasküler olaylarda 1,18'lik relatif risk artışına neden olduğu görülmüştür. 10,000 erkek ve kadının incelendiği bir revievde HbA1c'de %1'lik

artışın tüm nedenlere bağlı mortalitede erkeklerde 1,24, kadınlarda 1,28'lik relatif risk artışına neden olduğu gösterilmiştir.⁶¹ Risk artışının diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu ve HbA1c düzeyi % 5'in altında olanlarda kardiyovasküler hastalıkların ve mortalite oranının en düşük olduğu görülmüştür. Her ne kadar yüksek açlık kan şekeri ve diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki üzerinde durulsa da düşük plazma glukoz düzeyi de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Açlık plazma glukozu ile mortalite arasında U şeklinde bir ilişki olabilir.⁶²

2.1.4.4. Hiperlipidemi

Esas olarak kolesterol ve trigliseritten oluşan lipitler suda çözünmezler ve kanda taşınmaları için lipoprotein denilen büyük protein içeren komplekslere ihtiyaç duyarlar. Serum kolesterolünün patogenik önemine dair kanıtlar primer ve sekonder korumada LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin koroner olayları ve mortaliteyi azalttığını gösteren geniş randomize çalışmalardan elde edilmiştir.^{63,64} Prematür koroner arter hastalığı gelişen bireylerde dislipidemi prevalansı % 75-80 iken, aynı yaş grubunda koroner kalp hastalığı olmayan bireylerde % 40-48'dir.⁶⁵ LDL'nin aterosklerozdaki rolünü destekleyen bulguların aksine trigliseritlerin rolü halen tartışmalıdır. Kandaki trigliserit düzeyi yüksek oranda diyetle ilişkilidir. Genetik bozukluklarda da şiddetli hipertrigliseridemi gözlenebilir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri ve trigliserit seviyesi arasındaki sıkı bağ nedeniyle trigliserit düzeyi risk değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır.

Aşağıdaki lipit ve lipoprotein anormallikleri artmış kardiyovasküler risk ile ilgilidir:

1. Yüksek total ve LDL kolesterol düzeyi
2. Düşük HDL kolesterol düzeyi
3. Yüksek total/HDL kolesterol oranı.
4. Hipertrigliseridemi
5. Yüksek non HDL kolesterol
6. Yüksek Lp(a)
7. Yüksek apolipoprotein B ve azalmış apolipoprotein A-I
8. Küçük dens LDL partikülleri
9. Farklı apolipoprotein E (apoE) genotipleri

2.1.4.5. Aile öyküsü

Aile öyküsü özellikle ailede genç yaşlarda prematüre ateroskleroza gelişen birey olması koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.^{65,66} Koroner arter hastalığı riskinin araştırıldığı Framingham çalışmasının alt kolunda 8 yıllık takipte 2302 erkek ve kadının 243'ünde (% 11) kardiyovasküler olay gözlenmiş, ebeveynlerinden en az birinde prematür kardiyovasküler hastalık (annede 65 yaşından, babada 55 yaşından önce) gözlenen bireylerde belirgin olarak kardiyovasküler olay riskinin arttığı saptanmıştır.⁶⁷ Yaşa göre düzeltilmiş risk oranı erkek için 2,6, kadın için 2,3 olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra bile aile öyküsünün halen anlamlı risk artışına neden olduğu saptanmıştır.

2.1.4.6. Sigara

Sigara kullanımı koroner kalp hastalığı için çok önemli, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. MI riski günde 20 sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre kadınlarda altı, erkeklerde üç kat daha fazladır.⁶⁸ Sigara içmeyenlerde bile sigaraya pasif maruz kalma koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Pasif sigara içiliği koroner arterlerde endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bir çalışmada sigara içicisi olup MI geçiren hastalarda sigarayı bırakanlarda bir yıllık reenfarktüs riskinin % 50 azaldığı ve iki yıl içinde sigara kullanmayanlarla aynı düzeye geldiği görülmüştür. Ayrıca sigarayı bırakmanın yararlı etkisinin daha önce ne kadar uzun süreyle sigara kullanıldığından bağımsız olduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Kan basıncı ve sempatik tonus üzerine olumsuz etkileri ve miyokardın oksijen temininde azalmanın yanı sıra sigara çeşitli mekanizmalarla aterosklerotik süreci hızlandırır. Sigara LDL'nin oksidasyonunu artırır ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozar. hsCRP, ICAM-1, fibrinojen, homosistein düzeylerinin yükselmesi, trombosit agregasyonu ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artmasına neden olur. Sigara içenlerde koroner spazm sıklığı artmıştır ve ventriküler aritmiler için eşik düşmüştür.

2.1.4.7. Diğer Risk Faktörleri

1. Obesite: Obesite ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler mortalite risk faktörleri olan hipertansiyon, insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi, düşük adiponektin düzeyi ile yakından ilişkilidir.⁷⁰ 4780 erişkinin katıldığı *Framingham Offspring Study*'de obesite koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar için belirgin bir risk faktörü olarak bulunmuştur.⁷¹ Obesitenin kendi başına bir risk faktörü mü olduğu ya da etkisini ilişkili olduğu diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile mi gösterdiği tartışmalı bir konudur. Epidemiyolojik açıdan obesite kendi başına bağımsız olarak vasküler riski öngören bel-kalça oranına bakılmaksızın artmış vasküler risk ile ilişkilidir.⁷²

2. Metabolik sendrom: Hipertansiyon, diyabet, abdominal obesite, dislipidemi birlikteliği metabolik sendrom (inülin rezistansı sendromu, sendrom X) olarak tanımlanır. Çok sayıda çalışmada metabolik sendromu olanlarda vasküler olayların artmış olduğu görülmüştür. *Kupio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması*'nda metabolik sendromu olan hastalarda koroner ve diğer kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin belirgin artış gösterdiği bulunmuştur.⁷³

3. Sedanter yaşam: Her gün orta derecede yapılan egzersiz koroner kalp hastalıkları ve tüm nedenli ölümlere karşı koruyucudur.⁴⁷ Egzersizin kilo kaybı, serum HDL konsantrasyonunu yükseltmesi ve kan basıncını düşürmesi gibi etkileri vardır.

4. Diyet: Yüksek kalorili, satüre yağ asitleri ve kolesterolden zengin diyet koroner kalp hastalıklarına yatkınlık sağlar. Diyetteki sebze ve meyve içeriği koroner kalp hastalıkları ve strok ile ters ilişkilidir.^{47, 74} Yüksek lif alımı da koroner kalp hastalığı ve strok riski azalması ile ilişkilidir.

5. Kronik böbrek hastalığı: Son dönem böbrek hastalığında koroner kalp hastalığı riskinin arttığı iyi bilinmektedir. Günümüzde ılımlı renal fonksiyon bozukluğunun da artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. *National Kidney Foundation in 2002* ve *American College of Cardiology/American Heart Association 2004* kronik böbrek hastalığının koroner kalp hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmesini önermektedir.⁷⁵

6. İlimli alkol kullanımı: Epidemiyolojik çalışmalarda ılımlı alkol kullanımının koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Alkol en yararlı etkisini

serum HDL düzeyini yükselterek göstermektedir.⁷⁶ Bunun dışında antioksidan, antitrombotik, antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir.

7. Psikososyal faktörler : Psikososyal faktörler erken ateroskleroz gelişimi, akut MI ve ani kardiyak ölüm için yatkınlık sağlayabilir. Psikolojik stres ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki direk olarak endotel hasarı veya indirek olarak sigara kullanımı, hipertansiyon ve lipid metabolizması gibi diğer risk faktörlerini ağırlaştırması ile olabilir. Depresyon, stres ve diğer faktörler de kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir.

8. Östrojen eksikliği: Menapoz sonrası kadınlarda koroner arter hastalığı sıklığının artması östrojen eksikliğine sekonderdir. Bazı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin kardiyoprotektif etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu tahminler *Women's Health Initiative* ve *HERS* çalışmalarında doğrulanmamıştır.^{77, 78}

9. İnflamasyon Markerleri: İnflamasyon aterosklerozun tüm fazlarında etkilidir. Oklüzyon ile infarkta neden olan plak oluşumu ve rüptür arasında önemli bir fizyopatolojik bağ kurar. Akut faz reaktanı ve inflamasyonun basit bir belirteci olan plazma C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonu ilk MI, strok veya periferik arter hastalığı sonrası uzun dönem riskin göstergelerinden biridir.⁷⁹ CRP düzeyinin ölçülmesi risk değerlendirilmesinde önemlidir. CRP 23kD'lik beş alt birimden oluşur. Esas olarak karaciğerden sentezlense de son çalışmalarda koroner arterlerdeki aterosklerotik intimanın CRP salgılayabileceğini işaret etmiştir. İnflamasyonun bir belirteci olmasının yanı sıra CRP lokal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel PAI-1 ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit aktivitesinin azalması, makrofaj tarafından LDL alımının değişmesi dahil çok sayıda mekanizma üzerinden damar zedelenebilirliğini etkiler. *Centers for Disease Control and Prevention* ve *American Heart Association* 2003 yılında koroner kalp hastalığı için orta derecede riski olan hastalarda serum hs-CRP düzeyinin gelecekteki değerlendirme ve primer koruma için yardımcı olacağını açıklamıştır.⁸⁰ hsCRP düzeylerinin 3mg/dl'den yüksek olması tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik komplikasyonlar ve akut koroner sendromlar sonrası kötü prognoz için değere sahiptir. Diğer inflamatuvar markerler şunlardır:

1. Yüksek beyaz küre düzeyi koroner kalp hastalığı olanlarda artmış riskle ve akut koroner sendromlu hastalarda kötü sonlanımla ilişkilidir.⁸¹
2. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir.⁸²
3. Düşük serum albumin düzeyi muhtemel bir inflamatuvar markerdir.⁸³
4. Akut inflamasyon boyunca salgılanan ve lipoproteinlerin oksidasyonuna neden olan lökosit enzim myeloperoksidaz enziminin yüksek seviyeleri koroner hastalığın varlığı ile ilişkilidir. Göğüs ağrılı hastalarda akut koroner sendrom için öngördürücü olabilir.⁸⁴
5. Erkeklerde plazma interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonu gelecekteki MI için bir gösterge olarak bulunmuştur.⁸⁵
6. Kararsız veya kararlı anjinası olan hastalarda koroner anjiyografide ılımlı koroner arter hastalığı olsa bile yüksek serum IL-18 kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir gösterge olabilir.⁸⁶
7. TNF- α için dolaşan serum solubl reseptörlerin kadınlar için koroner risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek serum TNF- α reseptör 1 akut MI geçirmiş ve kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite için önemli bir belirteç olarak gösterilmiştir.⁸⁷
8. Bir çok yayında serum solubl interselüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1) ve P-selektin konsantrasyonları ile gelecekteki koroner kalp hastalığı gelişim arasında ilişki gösterilmiştir.⁸⁸
9. Bir diğer inflamasyon markeri de platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz olarak da bilinen lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2'dir. İnflamatuvar hücreler ve aktive endotel hücrelerinden üretilir. Arteryel duvara zarar verebilir. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve kardiyovasküler hastalıklar arasında belirgin ilişki gösterilmiştir.⁸⁹
10. Gebelikle ilişkili plazma proteini A

10. Kalp hızı: İstirahat ve egzersiz sırasındaki zirve kalp hızı kardiyovasküler mortalite için öngördürücü olabilir. 3527 erkeğin sekiz yıl izlendiği bir çalışmada, istirahat kalp hızı >90/dakika olanlarda <70/dakika olularla karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite için relatif risk 2,02 olarak bulunmuştur.⁹⁰ Kronotropik

inkompetans olarak da bilinen egzersiz sırasında pik kalp hızına ulaşamamak da aynı zamanda koroner kalp hastalığı ve tüm nedenli mortalite için öngördürücüdür.

11. Homosistein: Homosistein diyetle alınan metiyoninden demetilasyonla türeyen sülfidril içeren bir aminoasittir. Birçok çalışmada yüksek homosistein düzeyinin artmış koroner kalp hastalığı riskine neden olduğu görülmüştür. Homosisteinin etkilerinden sorumlu mekanizmalar endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün hızlı oksidasyonu, endotel kaynaklı gevşetici faktör azalması, arter vazodilatasyonunun azalması, trombosit aktivasyonu, MCP-1 ve proinflamatuvar yanıtı neden olan IL-8 düzeyinin artması ve oksidatif strestir. İlimli yüksek serum homosistein düzeyi sıklıkla vitamin B12 ve folat eksikliği ile birliktelik gösterir. Genel popülasyonda daha sık rastlanır.

12. Endotelyal progenitör hücreler: Endotelyal progenitör hücreler (EPC) kemik iliğinden köken alırlar. Vasküler endoteli destekler ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucudur. Azalmış dolaşan EPC sayısı endotelyal disfonksiyon, kesinleşmiş kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda yüksek Framingham risk faktör skoru ve 10-12 aylık takipte artmış aterosklerotik olay riski ile ilişkilidir.⁹¹

13. Asimetrik dimetil arjinin: Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) bir endojen nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Endotel fonksiyon bozukluğu ve koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.⁹² Serum ADMA düzeyleri yüksek olan hastalar düşük olanlara göre artmış akut koroner olay riskine sahiptir.⁹³ ADMA doğrudan nitrik oksit inhibisyonu ile endotel fonksiyon bozukluğu yapar. Aynı zamanda hasarlı endotel hücrelerin onarılmasında önemli rol oynayarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesini sınırlandıran endotelyal progenitör hücrelerin mobilizasyonu, diferansiyonu ve fonksiyonunun inhibe eder.⁹⁴ ADMA düzeyinin yükselmesinin mekanizması tam anlaşılmamıştır. ADMA düzeyi hiperkolesterolemili hastalarda yükselir. Muhtemel mekanizması okside LDL' nin yıkımını azaltarak ADMA düzeyini arttırmasıdır. ADMA son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da yükselir ve kardiyovasküler mortalite için öngördürücüdür.^{95,96}

14. Mikroalbuminüri: Mikroalbuminüri vasküler hasarı gösterir ve erken vasküler hastalığın bir markeri gibi görünmektedir. Bir çok çalışmada

mikroalbüminürinin kardiyovasküler hastalıklar ve erken kardiyovasküler mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

15. Enfeksiyonlar: Bazı enfeksiyon tipleri aterosklerozun patogeneğinde sürekli düşük dereceli inflamasyon ile rol oynar. Akut ve kronik enfeksiyon endotel disfonksiyonu ile kardiyak olaylara neden olabilir. Bu konuda çalışılan organizmalar *Chlamydia pneumoniae*, *cytomegalovirus* ve *Helicobacter pylori*dir. Enterovirus (*coxsackie* viral enfeksiyonu), hepatit A virüsü ve *herpes simplex* virüs tip 1 ve 2 de diğer mikroorganizmalardır. Geniş randomize çalışmalarda *C. pneumoniae* için antibiyoterapinin koroner olayları azaltmada etkili olduğu desteklenmemektedir.

16. Koagülasyon faktörleri: Aşağıdaki koagülasyon faktörleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir:

1. Plazma fibrinojen düzeyi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir öngördürücüdür.⁹⁷ 2005 yılında yapılan 150000 orta yaş grubu sağlıklı erişkinin alındığı 31 prospektif çalışmanın metaanalizinde plazma fibrinojen düzeyi ile koroner kalp hastalığı, stroke ve diğer kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm arasında lineer bir ilişki bulunmuştur.
2. Dolaşımdaki fibrin yıkım ürünleri ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir.⁹⁸
3. Trombomodülin intravasküler koagülasyonda önemli rol oynayan bir internal membran proteindir. Antikoagülan aktivitesini protein C'yi aktive ederek gösterir. Bir çalışmada solübl trombomodülin ile koroner arter hastalığı arasında güçlü ve ters bir ilişki bulunmuştur.⁹⁹ Trombomodülinin bir polimorfizmi de zencilerde artmış kardiyovasküler risk ile ilgili bulunmuştur.
4. Artmış plazma *von Willebrand* faktör (vWF) düzeyinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu gösteren bazı bilgiler mevcuttur. *Framingham Offspring Study*'den bir raporda diyabetik hastalarda yüksek vWF düzeyinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁰
5. Hemofilili hastalarda ve hemofili taşıyıcılarında kardiyovasküler mortalite riski azalmıştır. Koruyucu etki taşıyıcılarda daha az görünmektedir.
6. Faktör XI, XII, VIII ve IX aktiviteleri de önemli etkiye sahiptir. İlk MI'da en yüksek risk Faktör XI aktivitesi yüksek, faktör XII aktivitesi düşük olan

erkeklerde dir.¹⁰¹ Yüksek faktör VIII ve IX aktivitesi erkelerde artmış MI riski ile ilgilidir.

17. BNP ve N-terminal pro-BNP: Brain natriüretik peptid (BNP) volüm ekspansiyonu olduğunda ve duvar stresinin arttığı durumlarda miyokart hücresinden salınan bir natriüretik peptiddir. Serum BNP ve N-pro-BNP kalp yetersizliği olan hastalarda yükselir. Kalp yetersizliği olmayan asemptomatik hastalarda ölüm ve kardiyoasküler olaylar için öngördürücüdür.¹⁰² Risk tahmininde BNP kullanılarak yapılan çalışmalarda risk düzeyi ve BNP konsantrasyonu arasında standart bir korelasyon bulunamamıştır.

18. Antioksidanlar: Okside LDL partikülleri ateroskleroz için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu antioksidan tedavinin kardiyovasküler hastalık insidansını azaltacağını düşündürse de vitamin E, vitamin C ve beta karoten ile yapılan çalışmalarda yararına dair bir kanıt bulunamamıştır.

19. Genetik: Erken yaşta koroner arter hastalığı olan ve güçlü aile öyküsü olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı gelişmesinde etkili olan çok sayıda genetik lokus tanımlanmıştır. Lokus 9p21.3 en güçlü ilişkiye sahip olanıdır.¹⁰³ Yapılan bir çalışmada 5 lipooksijenazı aktive eden proteini (FLAP) kodlayan gende olan spesifik bir polimorfizmin miyokart enfarktüsü ve strok riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁴ FLAP inhibitörü kullanılması riski olan hastalarda serum CRP ve diğer biyomarkerleri azaltmıştır.

20. Leptin: Leptin yağ asit metabolizmasında rol oynar ve insülin rezistansı ve metabolik sendromun diğer markerleri ile koreledir. Primer koruma çalışması olan *WOSCOPS* çalışmasında koroner kalp hastalığı için öngördürücü olarak gösterilmiştir.¹⁰⁵

21. Koroner arter kalsifikasyonu: Bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen koroner arter kalsifikasyonu koroner arterlerdeki kalsiyum deposunu kantiteye etmek için kullanılabilir. Koroner kalsiyum skoru asemptomatik ve semptomatik hastalarda kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Ekstra koroner arterlerde özellikle de aortik ark ve abdominal aortada kalsifikasyon kardiyovasküler hastalıklar ve olaylar için marker

olabilir. *Framingham Heart Study* de 2515 hasta 22 yıl izlenmiş ve abdominal aort kalsifikasyonu kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁶

2.2. Koroner Arterlerin Anatomisi:

Epikardiyal koroner arterler sol ve sağ sinüs Valsalvalardan çıkarlar. Sol ana koroner arter (*left main coronary artery*, LMCA) sol aort sinüsünün üst segmentinden aortun sinotübüler kabarıklığının tam altından çıkar. Çapı 3-6 mm kadardır, uzunluğu 10-15 mm'ye erişebilir. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendiks arasından geçtikten hemen sonra 2 ana dala ayrılır:

1. Sol ön inen arter (*left anterior descending artery*, LAD)
2. Sirkumfleks arter (Cx).

En iyi hafif kaudal çekim açısıyla arka pozisyonda görüntülenir. Bazen LMCA olmaz, LAD ve Cx ayrı ostiumlardan çıkar. Bazı insanlarda ise LMCA üç dala ayrılır. *Intermediate* arter mevcut olduğunda LAD ve Cx arterlerin arasından çıkar. Sol ventrikül dış yan yüzü boyunca seyrine göre bir diyagonal veya marjinal dalın eşdeğeridir.

LAD 10-13 cm uzunlugunda olup ön interventriküler sulkusun epikardiyal yüzeyi boyunca kalbin apeksine doğru seyredir. Ana dalları septal ve diyagonal dallardır. Septal dallar doksan derece açıyla çıkar ve interventriküler septumun içinden geçer. Büyüklük, sayı ve dağılımları değişiklik gösterir. LAD'ın diyagonal dalları kalbin ön dış yan yüzünden geçer. Hastaların % 90'ında bir ile üç arasında diyagonal dal bulunur. Her iki ventrikülün anterior duvarlarına, ventriküler septumun üst kısmına ve sol ventrikülün anterolateral bölgesine kan sunumu sağlar.

Cx, sol atriyoventriküler sulkus içinden geçerek alt interventriküler sulkusa doğru ilerler. Atriyoventriküler sulkusta ilerlerken Cx'ten genellikle üç tane *obtus marjinal* (OM) dalı çıkar. Bunlar sol ventrikülün serbest dış yan duvarını besler. Ayrıca Cx'ten bir veya iki tane sol atriyal dal çıkar ve sol atriyumun dış yan ve arka yüzeyini besler. En distalinden çıkan dalları ise genellikle posterolateral dal olarak adlandırılır. İnsanların yaklaşık % 15'inde Cx distali posteriyor interventriküler oluk boyunca arka inen arter (*posterior descending artery*, PDA) ile devam eder. Ayrıca atriyoventriküler nod arterini verir. Bu dallanma paternine sol dominant dolaşım denir.

Sağ koroner arter (*right coronary artery*, RCA) sol koroner arterin çıkış yerinin biraz aşağısından sağ ön aort sinüsünden çıkar. Sağ atriyoventriküler sulkus boyunca seyrederek kalbin diyafragmatik yüzeyinde ilerler. İlk dalı genellikle konus dalı olup RCA' nın ilk birkaç milimetresinden çıkar. İkinci dalı sinoatriyal düğüm arteridir. Bu dal insanların % 60'ında RCA'dan, % 40'ında Cx'ten, küçük bir grupta her iki koroner arterden çıkar ve sinüs nod ile sağ atriyumun kanlanmasıyla sorumludur. RCA'nın orta segmentinden bir veya birkaç tane akut marjinal dal çıkar. Bu dallar sağ ventrikül ön duvarını besler. RCA, atriyoventriküler oluktan kalbin arka yüzüne dönüp PDA dalını verir. RCA, eğer PDA'ya dallanırsa dominant olarak değerlendirilir. RCA, PDA'yı verdikten sonra devam eder ve posteriyor ventriküler dallara ayrılarak sonlanır. Posteriyor ventriküler dallar sol ventrikülün inferiyor yüzünü besler. Sağ koroner arterin distalinden çıkan AV Nod arteri AV nod ve çevresini besler. PDA arka interventriküler oluktan apekse doğru uzanır. PDA'dan ayrılan dallar interventriküler septumun arka apikal bölümünü ve sol ventrikülün arka alt kısmını besler. İnsanların % 85'inde RCA dominant olup PDA ve en az bir PL dalını verir. Nadiren PDA hem Cx hem RCA'dan beslenebilir ve ko-dominant dolaşım olarak adlandırılır.¹⁰⁷

2.3. Koroner Kollateral Dolaşım

2.3.1. Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında, miyokart canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır.¹⁰⁸ Epikardiyal arterler arasında anastomoz yapan damarlar, kalbin iskemi karşısında geliştirdiği adaptasyon sonucu oluşurlar.¹⁰⁹ Bir koroner arterde kan akımını bozan ciddi darlık ya da tam tıkanıklık geliştiğinde miyokart 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 var olduğunu 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.¹¹⁰ 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.¹¹⁰ Sonuç olarak kollateral damarlar oklüzif koroner arter hastalığında tehdit altındaki miyokart 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.¹¹¹ 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.¹¹² Yapılan gözlemsel bir çalışmada akut miyokart enfarktüsünden 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.¹¹³ 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.¹¹⁴

İki sınıf kollateral damar tanımlanmıştır:

1. Kapiller damar büyüklüğünde kollateraller: Düz kas hücresi olmayan ve tüm miyokartta görülebilen kollateral damarlar
2. Müsküler kollateraller: Arteriyollerden gelişen ve epikardiyal olarak lokalize olan daha büyük kollateraller.¹¹⁵

2.3.2. Kollateral Gelişimi

Kollateral arterlerin gelişiminin klinik ve patofizyolojik belirleyicileri halen yeterince anlaşılammıştır. Her ne kadar iskemi ile kollateral gelişim sürecinin başlatıldığı düşünülse de bazı hastalarda ciddi koroner arter hastalığı olmadan da kollateral gelişimi olduğu saptanmıştır.¹¹⁶ 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 anjina süresi
2. Uzun süreli fiziksel aktivite
3. Lezyonun ciddiyeti
4. Proksimal lokalizasyondaki lezyonlar
5. Lezyon oklüzyon süresinin uzun olması

Yaşlı hastalarda kollateral ihtiyacı azalabilir. Akut MI'nin ilk 72 saatinde koroner anjiyografi yapılan 1900 hastalık bir çalışmada kollateral prevalansının 50 yaş altında % 48 iken 70 yaş üstünde % 34 olduğu görülmüştür.¹¹⁷

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

- Birinci görüş: Schaper yaptığı çalışmaların neticesinde mekanik etkinin dominant olduğu düşüncesini savunmuştur.¹¹⁸ 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 proliferasyonunun başlaması için gerekli ortam hazırlanmış olur.¹¹⁸
- İkinci görüş: Kollateral gelişimin tetiklenmesinde iskemik miyokarttan köken alan biyokimyasal sinyaller sorumludur.¹¹⁹ 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.¹²⁰

Bugün için kabul edilen koroner kollateral damar gelişiminde her iki mekanizmanın da rolünün olduğu şeklindedir.¹¹⁹ Önceden bulunan kollaterallerin olgun kollaterallere dönüşümü arteriyogenezis olarak bilinir ve üç aşamada gerçekleşir.¹¹⁰

- 1. Birinci aşama (Başlangıç basamağı):** İlk 24 saatte oluşur ve öncül kollaterallerin pasif genişlemesini içerir. Basınç gradiyenti oluşması sonucu başlayan kan akımı, shear stres ve salınan proteolitik enzimler etkisiyle lamina elastika interna parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir.^{114,122} Shear stres endotelde bir çoğu yeni gen ekspresyonunu yansıtan lökosit adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimini içeren (monosit kemoatraktan protein -1, tümör nekrozis faktör alfa, granülosit makrofaj koloni stimülan faktör) yaygın değişikliklere neden olur.
- 2. İkinci aşama:** 1 gün - 3 hafta arasında oluşur. İnflamasyon ve hücresel proliferasyonla karakterizedir.^{112, 120} Vasküler duvara monosit migrasyonu olur ve monosit kemoatraktan protein-1, GM-CSF, TNF- α gibi çeşitli sitokinler ve FGF başta olmak üzere birçok büyüme faktörü salınımı gerçekleşir.¹²³ Vasküler genişlemenin bu fazı endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastları da içeren hücresel proliferasyon fazıdır. Haftalar sonra bu hücreler kendi aralarında sirküler ve longitudinal şekilde dizilirler.¹²⁴ Bu ilk iki fazda kollateral kanalların luminal çapı yaklaşık 10 kat kadar artış gösterir.
- 3. Üçüncü aşama:** 3 hafta- 6 ay arasındaki dönemdir. Hücresel proliferasyonun artması, hücre dışı matriks birikmesine bağlı damar duvar kalınlığının artması ve kısmen çeşitli büyüme faktörlerinin çoğalmasıyla daha ileri hücresel çoğalmanın olduğu aşamadır. Bu olay plazminojenin bir parçası olan anjiyostatin, endostatin ve trombospondin gibi inhibitör faktörlerle dengelenir. Sonuçta transforme olan öncül kollateraller, 3 katmanlı, yaklaşık 1 mm çapında, normal koroner arter büyüklüğünde yapılar haline dönüşür. Matür kollateraller, düz kas hücre yapısı olan, dilatasyon, konstrüksiyonla cevap verebilen kalın duvarlı ve dar lümenli oluşumlardır.

2.3.3. Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

2.3.3.1. 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.¹²⁵ 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.¹²⁶ 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.^{126,127}

2.3.3.2. Anjina Pektoris

Fulton yaptığı otopsi incelemelerinde eksitus öncesi anjinal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kollateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır.¹²⁸ Bu görüş pek çok anjiyografik çalışma ile de doğrulanmıştır.¹²⁹ Piek ve arkadaşları da, angina süresinin kollateral gelişiminde bağımsız bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir.¹²⁷ Fujita ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada miyokart infarktüsü öncesi anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateral insidansını % 57, olmayanlarda % 26 olarak bulmuşlardır.¹²⁹

2.3.3.3. 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 korpulmonaleli hastalarda kollateral gelişimi yüksek bulunmuştur.

2.3.3.4. 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.¹³⁰ Ek olarak hayvan modellerinde büyüme faktörü düzeylerinin akut miyokart iskemisinde yükseldiği görülmüştür.¹³¹ Heparin bağlayıcı özelliğe sahip olan FGF ya direk olarak ya da VEGF'yi arttırarak dolaylı yoldan endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu uyarır¹³⁰. FGF hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır.¹¹¹ 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 arttırır¹¹¹. Koroner oklüzyonlu köpeklerde intrakoroner ve sistemik FGF uygulandığında endotel hücre proliferasyonunun güçlendiği, kollateral yoğunluğu ve kan akımının arttığı, sonuç olarak da infarkt büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir.¹³³ 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.

2.3.3.5. 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. Örneğin, anastomoz kanalları bulunmayan siyah Rus tavşanlarında koroner oklüzyon sonucu geniş infarkt gelişirken, Yeni Zelanda tavşanlarında infarkt sınırlı kalmaktadır.¹³⁴

2.3.3.6. Egzersiz

Fiziksel egzersizlerin kollateral gelişimine etkin olabileceği görüşüne karşın koroner stenoza olan hastalarda egzersizin kollateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir.^{35,136}

2.3.3.7. İlaçlar

Nitratlar ve beta adrenerejik agonistler kollateralleri dilate ederken, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa agonistlerin kollaterallere bariz bir etkisi yoktur.¹³⁴

ACE inhibitörlerin aterosklerozda endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğinin bilinmesi anjiyogeneze de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada doku affinitesinin yüksek olan kinaprilin anjiyogeneze VEGF'ye benzer etkisinin olduğu görülmüş, doku affinitesi düşük olan kaptopril ve plasebo ise etkisiz bulunmuştur.¹³⁷

Statinlerin anjiyogenik potansiyeli olduğunu destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Yakın dönemde koroner girişim yapılan 500 hastada, kollateral akım indeksi ölçülerek yapılan bir çalışmada statin tedavisi alan ve almayan hastalar arasında kollateral akım arasında belirgin fark bulunmamıştır.¹³⁸

Paklitaksel ve rapamisin kaplı bazı stentler implantasyon sonrası kollateral gelişim ve fonksiyonunu bozabildiği öne sürülmüştür.¹³⁹

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.¹⁰⁸

Serotonin vazokonstrüksiyon ile koroner kollateral akımı azaltabilir. 22 hastalık küçük bir çalışmada serotonin reseptör antagonistlerinin iyi gelişmiş kollaterali olan hastalarda egzersiz sırasında ST segment depresyonunu ve iskeminin ciddiyetini azalttığı görülmüş. Kollaterali olmayan hastalarda ise etkisi olmamıştır.¹⁴⁰

2.3.4. Diyabetik Hastalarda Kollateral

Diyabetik ve koroner arter hastalığı olanlar diyabetik olmayanlara göre daha kötü klinik sonlanıma sahiptirler. Bu hastalarda mortalite, kalp yetresizliği ve MI sonrası anjina gibi MI ile ilgili komplikasyonlar daha sıktır. Diyabetiklerde riski arttıran bir diğer faktör de daha kötü kollateral gelişimidir. Bir çalışmada koroner kateterizasyon yapılan 306 diyabetik hastada diyabetik olmayanlara göre daha düşük kollateral skoru bulunmuş, bu da diyabetiklerde kollateral gelişiminin daha kötü olduğunu düşündürmüştür.¹⁴¹ Diyabetiklerde bozulmuş kollateral gelişiminin mekanizması 16 diyabetik, 14 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir seride araştırılmış¹⁴², kollateral formasyonunda önemli bir basamak olan monositelerin VEGF-A'ya yanıtının diyabetik hastalarda azaldığı görülmüştür. VEGF ve *hypoxia inducible factor* (HIF-1) ekspresyonu koroner by pass cerrahisine giden hastalarda ventriküler biyopsi spesmenlerinde ölçülmüş ve diyabetik olmayan hastalarda diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek VEGF ve HIF-1 değerleri bulunmuştur. Bu da diyabetik iskemik kalplerde anjiyogenez faktörlerinin ekspresyonunun azaldığını düşündürmüştür.

2.3.5. Kollateral Görüntülenmesi

Koroner kollateral 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.¹⁴³ Buna göre;

- Grade 0 : Görüntülenebilir kollateral kanal yok
- Grade 1: Oklüde arterin yan dallarında doluş var, ancak epikardiyal segmentte ulaşan bir boyanma yok.
- Grade 2: Epikardiyal arter parsiyel olarak dolar. Kontrast madde geçişi vardır ancak epikardiyal damar tam olarak görüntülenemez.
- Grade 3: Epikardiyal arter kollateral ile tam olarak dolar. Kontrast materyal kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opak ile dolar. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

Kardiyak kateterizasyon ve anjiyoplasti sırasında intrakoroner akım velositesi, akım kapasitesi veya basınç ölçümleri de koroner kollaterallerin kantitatif ölçümünü sağlayabilir.¹⁴⁴ 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. Yakın zamanda basınç kaynaklı CFI akut MI sonrası trombolitik verilenlerde bir yıl sonraki sol ventrikül dilatasyonu için öngördürücü olarak gösterilmiştir. Bu da CFI'yi prognostik açıdan önemli bir değer yapmaktadır.

Myokardiyal kontrast ekokardiyografi işaretli mikrobubblelerin intrakoroner enjeksiyonu ile kollateral damarların değerlendirilmesinde kullanılan alternatif bir yöntemdir.¹⁴⁵ Ancak FDA kardiyak görüntüleme için kullanılan ajanların intrakoroner enjeksiyonunun kontrendike olduğunu belirtmiştir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi kollaterali olan miyokardın revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel olarak geri dönüşünü değerlendirmede kullanılabilir. Bir seride infarkt ilişkili artere başarılı anjiyoplasti sonrası sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁶ Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile revaskülarizasyonu başarılı hastalarda infarkt yatağının % 50'den fazlası kollateral ile beslenenlerde bazal duvar hareketleri ve revaskülarizasyondan 1 ay sonraki duvar hareketleri, infarkt alanının % 50'sinden azı kollateral ile beslenenlere göre daha iyi bulunmuştur.

Ayrıca 99m-teknesyum-sestamibi tomografik perfüzyon defekti, spiral bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi gibi diğer noninvaziv teknikler kollateral dolaşım ölçümünde kullanılabilir.

2.3.6. Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi

Akut miyokart enfarktüsü 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 bulunanlarda 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.¹⁴⁷ Koroner kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkisini akut miyokart iskemisinin erken dönemlerinde bile gözlemek mümkündür. Aynı zamanda kollateraller tarafından sağlanan perfüzyonun miyokart canlılığının sürdürülmesinde de faydası olmaktadır.

Kollateral damar varlığının bir çok yararı vardır:

1. İnfarkt alanı: Köpek modellerinde elektrik ile indüklenen sirkümlenmiş arter trombozu sonucu oluşan infarkt alanı kontrast ekokardiyografi ile saptanan kollaterali olanlarda olmayanlara göre histokimyasal olarak daha küçük bulunmuştur (% 4 ve % 11). TIMI çalışmasında serum kreatinin kinaz düzeyi ile tanımlanan infarkt alanı kollaterali olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede küçük bulunmuştur (p=0,001).¹⁴⁸

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.^{149,150} Akut miyokart enfarktüsü ile gelip geç dönemde trombolitik uygulanan hastalarda da infarktten sorumlu arterde kollateral damarların varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir.

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

4. Anevrizmatik dilatasyonda azalma: AMI'nin ilk 6 saati içine trombolitik verilen 47 hastalık bir seride sol ventrikül anevrizması gelişme insidansı başarılı perfüzyonu olanlarda olayana göre daha düşük bulunmuştur. En düşük değerse infarkt ilişkili artere belirgin kollaterali olan hastalarda görülmüştür.¹⁵¹

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 blush derecesi ve daha küçük enzimatik infarkt alanı ile ilgili olduğu görülmüştür.¹⁵² 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.¹⁵³

2.3.7. Kollateral Dolaşımın Tedavi Açısından Önemi

Kollateral üzerinden myokardın neovaskülarizasyonu güçlendirecek doğrudan tedaviler üzerine giderek yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda fibroblast büyüme faktörünün (FGF) progresif tek koroner arter oklüzyonu olan köpeklerde ve alt ekstremite iskemisi olan tavşanlarda anjiyogenezi artırdığı görülmüştür.¹⁵⁴ İnsanlarda ilk başarılı kollateral gelişiminin indüksiyonu ciddi periferik arter hastalığı olan ve VEGF kodlayan DNA verilen hastalarda görülmüştür.¹⁵⁵ Yakın dönemde yapılan bir çalışmada bypass cerrahisine giden hastalarda, asidik FGF LAD'ı çevreleyen miyokardiyal dokulara ve onun internal mamaryan arterle anastomozunun distaline enjekte edilerek neoanjiyogenez uyarılmıştır. 20 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, bypass cerrahisinden 3 ay sonra gerçekleştirilen internal mamaryan arter bypass anjiyografisinde LAD proksimalinde yeni gelişen kapillerle ilişkili kontrastlanma gösterilmiştir.¹⁵⁶ Eldeki verilere rağmen büyüme faktörü ve gen transfer teknikleri ile terapötik anjiyogenez için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Büyüme hormonları hücrenin proliferasyon, migrasyon ve apoptozis basamaklarını düzenler. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar.¹⁵⁷ Bu nedenle sitokinler, interlökinler ve büyüme faktörleri koroner arter hastalığının tedavisi için gelecek vaat etmektedir. Bunların içinde son yıllarda üzerinde en çok durulan büyüme faktörü vasküler endotelyal büyüme faktörüdür.

VEGF, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan çok yönlü bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur.¹⁵⁸ VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemlidir. Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı bir çok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokart iskemisi, oküler neovasküler hastalıklar, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır. Bu yüzden de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır.

VEGF ailesi ilk keşfedildiğinde, kobay derisinde bir vasküler sızıntı başlattığı için Vasküler Permeabilite Faktörü olarak isimlendirilmişti. 1980'lerin sonunda ise, bu aileden ilk özel anjiyogenik büyüme faktörü ayrıştırıldı ve buna vaskülotropin veya vasküler endotelyal büyüme faktörü adı verildi. Daha sonraları da diğerleri bu aileye eklendi.¹⁵⁹

Son yıllarda VEGF üzerine yapılan çalışmalar, bu ailenin Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri (PDGF) ailesinin önemli bir üyesi olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (PlGF) adı verilen altı üyeden meydana geldiği gösterilmiştir.¹⁶⁰ VEGF'nin cDNA dizileri, salgı aktivitesini düzenleyen hidro fobik ve sekretuar bir baş olan N-terminal dizelerinde şifrelenmiştir.¹⁵⁹

VEGF-A: VEGF, 38-46 kDa ağırlığında, bazik yapıda, heparine bağlanma özelliği olan homodimerik bir glikoproteindir. Endotelyal hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Major anjiyogenik faktörlerden biridir. VEGF endotelyal hücre proliferasyonunu indükler ve vasküler permeabiliteyi artırır. VEGF206, VEGF189, VEGF165 ve VEGF121 olmak üzere dört farklı izoformu tanımlanmıştır¹⁶¹. Bu izoformların aktif formları disülfit bağlarıyla bağlı homodimerler

şeklinde. VEGF 121 ve VEGF 165 mitojenik ve vasküler permeabiliteyi arttırıcı özelliklere sahiptir. VEGF 189 ve VEGF 206 sadece vasküler permeabiliteyi arttırır. En küçük izoformu VEGF 121 heparine bağlanmaz ve damar yatağının orta tabakasında salgılanır. VEGF189 heparine bağlanır, eksternal vasküler yüzey hücreleri ve ekstraselüler matriks tarafından salgılanır. VEGF 165 en iyi tanımlanmış formdur, heparine bağlanır ve ekstraselüler matriks hücrelerinden salgılanır. VEGF 206'nın biyolojik özellikleri hala net olarak açıklanamamıştır.

VEGF için iki tane spesifik tirozin kinaz reseptörü bulunmaktadır. Flt-1 reseptörü endotelial hücre ve monositlerin yüzeyinde bulunur. Vasküler gelişimde esas olan vaskülogenezis ve anjiyogenezis ile ilgilidir.¹⁶² Flt-1 reseptöründeki problem anormal vasküler gelişim ve damar nekrozuna yol açar. Flk-1/KDR (kinaz insert domain reseptör) reseptörleri endotelial hücrelerce eksprese edilir ve bunlardaki problem endotelial hücre gelişimi ve hematopoezde karışıklığa yol açar.¹⁶³

VEGF sekresyonunu stimüle eden başlıca faktörler hipoksi, IL-1, ET-1, cAMP, kalsiyum iyonu, sitokinler (PDGF, TGF- α , TGF- β , FGF), steroid hormonları ve ağır metallerdir (Co+2, Cd+2, Ni+2, Mn+2).¹⁶⁴ Hipoksi potent bir VEGF stimülandır. Çalışmalarda hasarlı miyokartta VEGF düzeyinin hipoksi başlangıcından 24 saat sonra belirgin şekilde yükselmiş olduğu ve normal oksijen sunumundan 24 saat sonra başlangıç değerlerine döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgular VEGF'nin doku oksijenizasyonu ile kontrol edilen fizyolojik bir anjiyogenez regülatörü olduğunu düşündürmektedir. Hipoksiye VEGF reseptörlerinin yanıtı Flt-1 reseptörlerinde stimülasyondan Flk-1/KDR reseptörlerinde inhibisyona kadara değişmektedir. VEGF sekresyonunu inhibe eden faktörler aktinomisin D, karbon monoksit (CO) ve nitrik oksittir (NO).¹⁶⁵

VEGF-B: Başlangıçta VEGF-A ile % 23'ü homolog olan bir sinyal peptidinin bölünmesinden sonra, 186 amino asitli bir protein olarak oluşur. Sonra, ekson-6' da oluşan bir alternatif ayrılma ile tamamen farklı terminal COOH grupları içeren 167 amino asitli bir proteine dönüşür.¹⁶⁶ VEGF-B, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1)'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmalarında rol alır.

VEGF-C: VEGF-benzeri protein olarak da bilinir. VEGF-A ile % 16'sı benzeyen 388 amino asitten oluşmuştur.¹⁶⁶ Lenfatik damarların oluşmasında (lenfanjiyogenez)

rol oynamaktadır. VEGFR-2' ye bağlanarak vasküler ve lenfatik endotelial hücrelerde mitojenik etki yapar. Yapılan bir deneyde, transjenik farenin derisinde VEGF-C'nin fazla salgılanmasının endotel hücre proliferasyonuna ve lenfatik damarlarda genişlemeye neden olduğu, bununla beraber vasküler doku oluşmadığı rapor edilmiştir. VEGF-C'nin kaposi sarkomunda önemli oranda rol aldığı görülmüştür.

VEGF-D: 334 amino asitten oluşan ve VEGF-A ile % 31 oranında aynı amino asitler içeren bir proteindir. C-terminal uçlarında zengin sistein domainleri içerir. Bu da VEGFR-2' ye bağlanarak VEGF-C ile benzer işlevler yapar.¹⁶⁶

VEGF-E: VEGF-A ile amino asit dizilimi % 25 oranında aynı olan bir polipeptittir. Bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGFR-1'e bağlanmayı başaramaz ama VEGFR-2' ye seçici olarak bağlanarak etkisini gösterir.

2.4.1. VEGF'nin Etkileri

VEGF hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda endotelial hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanınca anjiyogenezin direk bir indükleyicisi olarak rol oynar. Endotel hücresi proliferasyonu ve vasküler permeabilite artışına yol açar. Bir permeabilite faktörü olan histaminden 50000 kat daha fazla potettir. İntegrin a ve b subünit proteinlerinin ekspresyonunu ve kollajenaz aktivitesini artırarak indirek olarak plazminojen aktivatörlerini stimüle eder. VEGF yüksek endotel hücre spesifitesi olan potent bir anjiyogenik faktördür.

VEGF endotel hücre proliferasyonunu artırır, hücre göçünü uyarır ve apoptozisi inhibe eder.¹⁶⁷ Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği artırıcı özelliği bulunmaktadır. Bu geçirgenlik artışı plazma proteinlerin damar dışına kaçışına yol açar ve damar dışında fibrin jel oluşumuna neden olur. Bu jel, endotel hücresinin büyümesi için uygun bir çevre yaratmaktadır. Bunun tersi olarak kanserde görüldüğü gibi VEGF'nin yüksek seviyelerde bulunması damarsal yapıyı aşırı derecede geçirgen ve zayıf kılmaktadır. VEGF aynı zamanda endotel hücreleri için güçlü bir vazodilatördür. Megakaryosit, lenfosit, makrofaj, nötrofil, kardiyositler ve vasküler düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde VEGF sentezi saptanmıştır.

VEGF, iskemik kalp hastalığında kollateral gelişimini arttırmakta ve hasarlı dokunun onarımını hızlandırmaktadır.¹⁶⁸ Olgunlaşmamış kan damarlarının gelişme

döneminde ve bazı özel durumlarda VEGF etkileri gözlenmektedir. Bunlar yara iyileşmesi, kanser gibi anormal anjiyogenezin görüldüğü durumlardır. VEGF gibi büyüme sinyalleri olmadığında, immatür kan damarlarındaki endotel hücreleri programlı ölüme (apoptozis) gitmektedir. VEGF, olgunlaşmamış kan damarlarındaki apoptozisi önler böylece hayatta kalmalarını sağlar. Bunun tersi olarak matür kan damarlarının hayatta kalması için VEGF'ye ihtiyacı bulunmamaktadır. VEGF embriyoda, prekürsör hücrelerden yeni damar gelişmesinde, vaskülojenesisde ve post-natal damarların yeniden düzenlenmesinde rol alır.¹⁶⁹ Hayvan modellerinde rekombinant VEGF uygulaması ile iskemik ekstremiteelerde anjiyogenezis ve doku perfüzyonunun arttığı gösterilmiştir. VEGF aynı zamanda damar koruyucu ve anti-aterojenik özelliğe de sahiptir. Bunu nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI2) sentezini artırıp, endotel hücresinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde antitrombojenik ve antiinflamatuvar özellikleride bulunmaktadır.

Deneysel çalışmalarda VEGF proteininin veya VEGF geninin uygulanması sonucunda endotelizasyonun hızlanması, intimal hiperplazide azalma, stent implantasyonu sonrası tromboz riskinde azalma ve periferik damarlarda iskeminin oluşturulduğu hayvan modellerinde anjiyogenezin indüklediği gözlemlenmiştir.^{170,171,172} Bununla birlikte VEGF'nin tüm özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

VEGF üretimi sıkı kontrol altındadır. Sitokinler, fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörleri, hipoksi ve tam olarak bilinmeyen diğer faktörler VEGF üretiminde rol almaktadırlar. VEGF'nin hücresel düzeyde bir dizi etkisi bulunmaktadır. Bunların içinde önceden belirtildiği üzere yeni damar gelişimi (antiapoptotik sinyal, hücre siklus uzunluğunu değiştirme) ve organdaki eski damarların korunması (NO ve PGI2 üretimini devam ettirerek) bulunmaktadır. VEGF ailesinin üyelerinin her birinin farklı damarlar üzerine etkisi mevcuttur.

2.4.2. Koroner Arter Hastalığında VEGF'nin Rolü

VEGF, kollateral damar gelişimini hızlandırır ve kollaterallerin bozulmuş endotel bağımlı relaksasyonunu düzeltir.¹⁷³ VEGF tarafından koroner kollateral oluşumunun düzenlenebilmesi için nitrik oksid ürününe gereksinim vardır. Bu, kollateral gelişiminde çok önemli düzenleyici bir rol oynar.¹⁷⁴ Şu anki bilgilerimize göre akut miyokart

enfarktüsünde kısa bir periyod içinde VEGF seviyesi artmaktadır.¹⁷³ İskemik doku HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) salgılar bunun sonucunda VEGF geninin hipoksiye yanıt veren kısmı indüklenir ve VEGF transkripsiyonu artar. VEGF reseptörleri endotel hücrelerinde bulunmaktadır.¹⁷⁴ VEGF, damarların daha fazla zarar görmesini engeller. Aynı zamanda dilatasyona yol açarak miyokarda ve diğer iskemik dokulara kan gidişini hızlandırır. Bu olay kompleks, dinamik bir olaydır ve sadece miyokart hücrelerini içermez. Aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerini ve dolaşımdaki kan hücrelerini de ilgilendirmektedir. Koroner ateroskleroz artmış sistemik ve lokal inflamasyona neden olur. Hayvan modellerinde akut miyokart enfarktüsünde VEGF yapımında artma olduğu saptanmıştır.¹⁷⁵ Akut miyokart enfarktüsü nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda da, infarktüs geçirmeyenlere göre VEGF seviyesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. VEGF seviyelerinin yükselmesinin akut koroner sendromun prognozu hakkında bağımsız bir gösterge olabileceği öne sürülmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) yeni damar gelişiminin düzenlenmesinde önemli bir sinyal moleküldür. Son çalışmalarla, sinyal yollarında VEGF'nin moleküler mekanizmaları hakkında yeni görüşler oluşmuştur. VEGF'nin lokal veya sistemik uygulaması özellikle koroner arter hastalığı olmak üzere tüm iskemik hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak gelişmektedir. VEGF'nin aynı zamanda damar koruyucu ve antiaterojenik özelliği de mevcuttur. Bunu NO ve prostasiklin (PGI2) sentezini arttırıp, endotel hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde antitrombojenik ve antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır.

Anjiyogenezin yararlı etkileri sadece periferik damar hastalıklar ve iskemik kalp hastalıklarını içeren küçük bir hastalık grubunda tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında periferik vasküler patolojilerde VEGF ve FGF'nin indüklediği kollateral gelişimi ve neovaskülizasyonun, dokulara artmış kan sunumu sağladığı gösterilmiştir.¹⁷⁶ Başta koroner kalp hastalığı olmak üzere kalp hastalıklarında da anjiyogenezin benzer koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Fetal yaşamda kronik iskemi kardiyak kapillerlerde anatomik değişikliklerle beraber kardiyak hipertrofiye neden olur. Hipoksi anjiyogenezi stimüle eden VEGF ve HIF-1 sekresyonunu uyarır.

2.5. Endotelial Projenitör Hücreler ve CD34

Ateroskleroz vasküler endotelin kronik hasarlanması ve endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Çok sayıda çalışmada endotel disfonksiyonunun varlığı ve yaygınlığının kardiyovasküler hastalık riski ve koroner arter hastalığı olan hastalar için güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksid biyoyararlanırlığının azalması, endotel hücre apoptozisi gibi çok çeşitli molekülerin olayda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Sürekli endotel hasarına yanıt olarak endotelial rejenerasyon için çeşitli tamir mekanizmaları devreye girer. Matür endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesi sınırlıdır. Dolaşan endotelial progenitör hücrelere (EPC) özellikle de bunların endotele integre olma fonksiyonu ve postnatal neovaskülarizasyondaki rollerine ilgi giderek artmaktadır. Yakın zamanda *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda endotelial progenitör hücrelerin aterosklerotik plağın ilerlemesinin inhibisyonunda önemli olan hasar sonrası vasküler rejenerasyonda rolü olabileceği gösterilmiştir.¹⁷⁷ Farelerde bu hücrelerin sistemik verilmesi ile endotel disfonksiyonu ve neointimal formasyonun azaldığı ve aterosklerotik plak progresyonun bozulduğu görülmüştür.¹⁷⁸ Koroner arter hastalığı olan insanlarda EPC sayısı ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.¹⁷⁹ Koroner arter hastalığında dolaşan EPC düzeyi kardiyovasküler sonlanım için prediktör gibi görünmektedir. Hücre kültürleri ve hayvan çalışmaları EPC'nin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminden koruyucu rol oynadığını düşündürmektedir. Bu hücrelerin insanlardaki patofizyolojik rolü çok açık değildir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbid hastalıklar varlığında EPC fonksiyon ve yararlılığının azaldığına dair kanıtlar artmaktadır.¹⁸⁰

Prematür EPC'lerin iskemik olaylardan sonraki anjiyogenezin yanında doku yenilenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir. EPC'ler bu durumu iskemi sonrası miyokart perfüzyonu artırarak gerçekleştirmektedir. Bunlar yeterince anlaşılmiş konular değildir. EPC aynı zamanda erişkinlerde damar tamiri ile de ilişkili olabilir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda dolaşan EPC'nin egzersiz, statin veya östrojen ile sayısının artırılmasının vasküler hasar sonrası reendotelizasyonu iyileştirebileceğini öne sürülmüştür.^{181,182} Sağlıklı kişilerde EPC sayısı brakial arterde hiperemi ilişkili vazodilatasyonla ilişkilidir. Koroner arter hastalığı olan insanlarda azalmış EPC sayı ve migratuar aktivitesi muhtemelen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir.

EPC' nin sayı ve fonksiyonu konjestif kalp yetersizliği gibi patolojik durumlar ve eşlik eden hastalıklardan da etkilenir.¹⁸³ *EPCAD* çalışmasında EPC sayısının koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler sonlanım için prediktör olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁴ Ancak altta yatan mekanizma halen net olarak anlaşılmamıştır. Bu sonuçlara bakılarak EPC' nin insanlarda endotel performansı için önemli bir rolü olduğu söylenebilir.

2.5.1. Fizyolojik Faktörler ve EPC

EPC' nin identifikasyonunun zorluğu nedeniyle insandaki EPC' nin farklı tiplerinin normal aralığı ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Eldeki bilgilere göre yaş EPC' nin fonksiyon ve kullanılabilirliğini etkilemektedir.¹⁸⁵ Koroner arter hastalarında yaşlanma ile dolaşan EPC sayısının azaldığı görülmüştür. Örneğin, Vasa ve arkadaşları sağlıklı ve koroner arter hastalığı olan karışık bir grupta dolaşan CD34/*kinase insert domain* reseptör (KDR) pozitif hücrelerde yaşla ilişkili azalma olduğunu, Scheubel ve arkadaşları stabil koroner arter hastalığında dolaşan EPC sayısında yaşa bağlı kayıp olduğunu bildirmişler.^{186,187} Ek olarak yaşlı hastalarda koroner by pass cerrahisi sonrası mobilize olan EPC sayısı belirgin şekilde azalma görülmüştür. Yaşlı farelerde yaşlanmayla ilişkili kardiyak anjiyogenik kapasitedeki azalmanın genç farelerin kemik iliğinden alınan EPC' lerin transfüzyonuyla düzeltilebildiği bildirilmiştir.¹⁸⁸ Hiperkolesterolemisi olan farelerde genç farelerden kemik iliği kaynaklı progenitor hücreler verilerek ateroskleroz progresyonu geciktirilmiştir.¹⁸⁵ Bu çalışmanın donörler yaşlı olduğunda daha az efektif olması da EPC' de yaşa bağlı progresif bir azalma olduğunu ve bunun da ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmüştür.¹⁸⁵ EPC sayı ve fonksiyonunda yaşla azalma olmasında çok sayıda faktör etkilidir.

Risk faktörlerine kronik olarak maruz kalma endotel hücrelerinde hasara neden olur ve onların yenilenmelerini gerektirir. Risk faktörleri muhtemelen EPC' nin mobilizasyonunu, hasarlı vasküler alana integrasyonunu ve anjiyogenik kapasitesini de etkilemektedir. EPC disfonksiyonu yaşlanma ve apoptozla ilişkili olabileceği gibi kemik iliğindeki havuzun tükenmesiyle de ilişkili olabilir. *In vivo* ortamda anjiyogenik sitokinlerin düzeyinin azalması da EPC mobilizasyonunun azalması ile ilişkili bulunmuştur. VEGF ve NO üretiminde yaşla birlikte azalma olduğu bildirilmiştir.^{187,188} Bu faktörler endotel hücrelerinin mobilizasyon, migrasyon, proliferasyon ve yaşam

sürelerinde azalma olmasında sinerjistik etki göstermektedir. İnsan telomeraz revers transkriptaz aktivitesinde değişiklikler EPC'nin rejeneratif kapasitesini etkileyebilir. Koroner arter hastalığı, kronik kalp yetersizliği ve periferik arter hastalığı olanlarda fiziksel aktivitenin endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği, egzersiz toleransını ve kollateral gelişimini arttırdığı iyi bilinmektedir. Egzersiz koroner arter hastalığı olanlarda dolaşan EPC'leri upregüle eder, kemik iliği ve periferik kan dolaşımındaki EPC'leri artırır^{190,192}. Egzersizle EPC'nin upregüle olması endotelyal NO ve VEGF artışı veya EPC apoptozisinde azalmaya bağlı olabilir.¹⁹⁰ Bu veriler kardiyovasküler performansı artıran fiziksel egzersizin EPC'lerin davranışını pozitif yönde etkileyeceğini desteklemektedir¹⁹³.

2.5.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve EPC

Kardiyovasküler risk faktörlerinin EPC sayı ve kalitesini etkilediğine dair bilgiler giderek artmaktadır. Koroner arter hastalığı olan hastalar ve sağlıklı insanlarda EPC sayı ve fonksiyonel aktivitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur.^{186,194} EPC sayısı endotel fonksiyonuyla koreledir ve kombine *Framingham* risk faktör skorundan daha iyi bir prediktördür.¹⁹⁴

1. Lipidler: Çok sayıda çalışmada lipid metabolizması ve EPC arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Relatif olarak sağlıklı ve serum kolesterol düzeyleri yüksek bireylerde EPC sayısının belirgin olarak azaldığı görülmüştür.¹⁹⁴ Koroner arter hastalığında LDL kolesterol düzeyleri ile dolaşan EPC sayısı arasında negatif korelasyon vardır.¹⁸⁶ Ek olarak hiperkolesterolemili hastalarda EPC'lerin proliferasyon, migrasyon, adezyon ve vaskülojenik kapasite gibi fonksiyonel özelliklerinde de azalma görülür.¹⁸⁶ EPC kültürünün okside LDL'ye maruz kalması EPC fonksiyonel kapasitesinde doz bağımlı azalma yapar. Ek olarak okside LDL VEGF'nin indüklediği EPC differansiasyonunu bozar.¹⁹⁵ Plazma HDL kolesterol ve trigliserid düzeyi ile EPC sayısı arasında pozitif korelasyon vardır, ancak böyle bir ilgi CD34/CD133 pozitif progenitor hücrelerle yoktur.

2. Hipertansiyon: Diğer risk faktörleri gibi hipertansiyon da EPC migratuar aktivitesinde bozulma ile güçlü olarak ilişkilidir.¹⁸⁶ Anjiyotensin II EPC'lerdeki telomeraz aktivitesini azaltır ve oksidatif stresi artırarak EPC yaşlanmasının başlanmasını hızlandırır. Bununla birlikte anjiyotensinin *in vitro* EPC proliferasyonu

üzerinde etkileri yönünden çelişkili sonuçlar mevcuttur. Anjiyotensin II'nin bir çalışmada EPC proliferasyonunu inhibe ettiği, başka bir çalışmada ise VEGF'nin indüklediği EPC proliferasyonunu arttırdığı bildirilmiştir.^{196,197}

3. Diyabetes mellitus: Diyabetes mellitus, iskeminin indüklediği neovaskülarizasyonun bozulduğu önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. EPC sayısı tip 1 ve tip 2 diyabette azalmıştır.¹⁹⁸ Diyabetteki belirgin EPC disfonksiyonunun nedeni diyabetlilerdeki vasküler komplikasyonların patogenezini de içeren mekanizmalar olabilir. EPC proliferasyon, adhezyon ve anjiyogenik özellikleri de bozulmuştur.^{198,199} EPC anjiyogenezi kemik iliğindeki progenitör hücreleri ve matür endotel hücreleri parakrin sekresyonla etkileyerek de artırır. Tip 1 diyabetik hastaların EPC kültürlerinden elde edilen verilerde sadece anjiyogenik kapasitenin azalmadığı, aynı zamanda *in vitro* tüp formasyonunu engelleyecek inhibitörlerin de olduğu görülmüştür.¹⁹⁸ İlginç olarak bu çalışmada diyabet artmış apoptozis ile ilişkili bulunmamıştır. Tepper ve arkadaşları tip 2 diyabetlilerde matür endotel hücrelerinin tübüller içine dahil olmalarındaki bozukluğu göstermişlerdir.¹⁹⁹ Her iki çalışmada EPC sayısındaki azalma ve fonksiyonlarındaki bozulma Hb A1c düzeyleri ile ters ilişkili olarak saptanmıştır. Bu durum glisemi regülasyonundaki bozukluğun EPC patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipergliseminin EPC üzerinde olan negatif etkisi Krankel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı donörlerden alınan periferik mononükleer hücreler hiperglisemik ortamda kültürde bekletilmiştir. Bu durum EPC sayısında belirgin düşüş, NO üretiminin, metaloproteinaz 9 aktivitesinin inhibisyonu, aynı zamanda hücrelerin migrasyon ve etkileşim kapasitelerinin bozulmasıyla ilişkili olarak bulunmuştur.²⁰⁰

4. Diğer risk faktörleri: Sigara kullanımı dolaşan endotelial progenitör hücre sayısında azalmaya neden olmaktadır.¹⁸⁹ Dolaşan EPC sayısı ile içilen sigara miktarı arasında ters bir ilişki vardır.²⁰¹ Ağır sigara içicilerden alınan EPC'lerin kültürde daha erken fazda öldüğü görülmüştür.²⁰¹ Sigaranın bırakılması da EPC sayısının artışına neden olur ve bu artış sigara bırakıldıktan sonra hızlıca olur.²⁰¹ Nikotin doz bağımlı olarak EPC aktivite ve fonksiyonunu etkiler. Düşük doz nikotin EPC sayı, proliferasyon, migrasyon ve *in vitro* vaskülojenез üzerinde pozitif etkilere sahiptir ve pik etkisi 10,8 mol/l dozunda olur. Daha yüksek dozlarda sitotoksik özelliktedir.

Bir diğerkardiyovasküler risk faktörü olan homosistein de insan periferik kanındaki EPC sayısını azaltır ve aktivitesini bozar.²⁰²

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), bir endojen NO sentaz inhibitörüdür. Endotelial disfonksiyona neden olur, anjiyogenezi inhibe eder, majör kardiyak advers olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. Dolaşımdaki ADMA düzeyi ile EPC sayısı arasında ters bir korelasyon vardır.

2.5.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve EPC

Kardiyovasküler hastalıklarda EPC sayı ve fonksiyonunda anormallikler bir çok çalışmada gösterilmiştir.

1. Stabil KAH: Dolaşan CD34/CD45 ve CD133/CD34 pozitif progenitör hücrelerinin sayısına rağmen ciddi koroner arter hastalığı olan hastalardaki EPC sayısı kontrollerle benzer bulunmuştur.²⁰³

2. Kararsız KAH: Kararsız anjinalı hastalarda dolaşan EPC sayısı artar ancak adheziv özelliklerinde bir değişiklik olmaz. Klinik stabilizasyon sonrası EPC sayısı % 50 azalır.²⁰⁴ Sistemik C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve dolaşan EPC sayısı arasında da korelasyon vardır, ancak adheziv kapasiteleri ile ilişki bulunmamıştır. Kararsız anjinalı hastalardaki sistemik inflamasyon EPC mobilizasyonunda rol oynayabilir.²⁰⁴ CRP' nin EPC proliferasyonu, yaşam süresi, differansiasyonu ve fonksiyonlarını inhibe ettiği bulunmuş, bunun da kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki muhtemel rollerinden biri olabileceği düşünülmüştür. MI'da dolaşan EPC sayısı belirgin olarak artar ve 7. günde zirve yapar, 60 gün içinde azalarak kontrol grubu ile benzer düzeye döner.²⁰⁵ Plazma VEGF düzeyi dolaşan EPC sayısı ile ilişkilidir, aynı zamanda düzeyi MI sonrası 7 günde pik yapar.²⁰⁵ Bu bulgu VEGF'nin akut koroner sendromda EPC mobilizasyonuna etkisi olduğunu düşündürmektedir. Akut MI'lı hastalara statin ve ACE inhibitörü gibi EPC mobilizasyonu yapan bir çok ilaç verilmesine rağmen akut MI'daki periferik kanda EPC sayısında artış yapan primer neden bilinmemektedir. Rat modellerinde akut MI sonrası plasebo verilen grupta EPC sayı ve fonksiyonu deprese olurken, ACE inhibitörü veya statin verilenlerde EPC miktar ve fonksiyonu stimüle olur.²⁰⁶ Endotel hücrelerine diferansiye olma potansiyeli olan mezenkimal kök hücreleri akut ST elevasyonlu MI'dan 7 gün sonra yükselir. Kemik iliği hücrelerinin MI'daki rolü sadece anjiyogenik etkilere büyüme faktörü ve sitokin salınımını

attırmalarına bağılı değildir. Aynı zamanda miyokart hasarı olan bölgelere kardiyak progenitör hücrelerin toplanmasını ve bunların kardiyak hücre popülasyonuna dönüşümünü uyarması ile de ilişkilidir. Bazı hayvan modellerinde kemik iliği kaynaklı hematopoetik hücrelerin enfarktli miyokart bölgesinde kardiyomiyositlere dönüşebildiği gösterilmiştir.

2.5.4. İlaç Tedavileri ve EPC

1. 3-hidroksi-3-metilglutaril ko-enzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler): Çok sayıda primer ve sekonder koruma çalışmasında statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanında endotel fonksiyonlarını iyileştirme ve antitrombotik etki gibi pleotropik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Endotel hücrelerine direk etkilerinin yanı sıra indirek olarak EPC aktivitesini stimüle etmesi statinlerin endotel performansı üzerine yararlı etkisinin mekanizması olabilir. *In vitro* ortamda farklı statinlerin EPC proliferatif kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir.^{207,208,209} Statinlerin etkisi VEGF ile karşılaştırılabilir gibi görünmektedir.²⁰⁹ Statinler EPC proliferasyonunu hücre siklusunu regülatör geni üzerinden uyarır.²⁰⁷ Ek olarak statinler EPC diferansiasyonunu *PI 3-kinase/Akt* yolu üzerinden uyarır.^{208,209} Aynı zamanda dokuya bağlanabilirliğini integrin ekspresyonunu arttırarak, migratuar aktivitesini ise EPC'lerdeki *telomere repeat-binding factor 2* (TRF2)'yi arttırarak sağlar. Daha önce anlatıldığı gibi EPC aktivitesi üzerindeki statinlerin pleotropik etkisi LDL kolesterolü düşürücü etkisinden bağımsızdır. Bu durum simvastatin ve ezetimibin karşılaştırıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Son olarak atorvastatin veya mevastatinin doz bağımlı olarak kültür ortamında EPC yaşlanmasının başlangıcını etkilediği gösterilmiştir.²¹⁰ Sonuç olarak statinler EPC transplantasyonunda güçlendirici ek ajanlar olarak kullanılabilir.

2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS): RAAS EPC fonksiyonlarını da içeren kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojik mekanizmaları ile ilişkili bir sistemdir.¹⁹⁶ Olmesartan veya irbesartan gibi anjiyotensin II reseptör antagonistleri EPC sayısını belirgin şekilde arttırır.²¹¹ Aynı zamanda valsartanın anjiyotensin II üzerinden EPC'lerdeki telomeraz aktivitesini arttırdığı ve böylece EPC yaşlanmasını azalttığı gösterilmiştir.¹⁹⁶ Koroner arter hastalığı olan hastalarda ramipril verilmesi kan basıncından bağımsız olarak EPC sayı ve fonksiyonel aktivitesini arttırmıştır.²¹²

3. Östrojenler: Östrojenlerin EPC üzerine etkileri ile ilgili direk bir çalışma yoktur. Kadınlarda artmış östrojen düzeyi EPC sayısı ile ilişkilidir.²¹³ Hayvan modellerinde estradiol tedavisinin EPC mobilizasyon, proliferasyon, mitojenik aktivite ve migrasyonunu stimüle etmiş, EPC apoptozisini inhibe etmiştir.²¹⁵

4. Çeşitli ilaçlar: Vardenafil (fosfodiesteraz inhibitorü), puerarin, ve Ginkgo biloba ekstresi gibi ilaçlarla tedavinin EPC aktivitesini arttırabileceği görülmüştür. *In vitro* ortamda rapamisin EPC proliferasyonunu inhibe etmiştir.²¹⁵ Tip iki diyabeti olan hastalarda rosiglitazon kültür ortamındaki EPC'lerin sayı ve migratuar aktivitelerini arttırır.²¹⁶ Eritroproteinin EPC sayı ve fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir.²¹⁷

2.6. Homosistein

2.6.1. Homosisteinin Metabolizması

Homosistein metiyoninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Sisteinin sülfürasyonu ve metiyoninin remetilasyonu için kullanılır.²¹⁸ Homosisteinin aterosklerotik rolü ilk olarak 1969'da Mc Cully tarafından hiperhomosisteinemi nedeniyle ölen çocukların otopsilerinde prematüre ve yaygın aterosklerozun gösterilmesi ile tanımlanmıştır.²¹⁹ Homosisteinin ateroskleroz ile ilgisini gösteren kanıtlardan biri de aterosklerozun klinik bulguları çıkmadan homosistein düzeyi ölçülerek yapılan prospektif çalışmalardır.²²⁰ Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar ve tekrarlayan tromboemboli için majör bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Homosisteinin neden olduğu aterosklerozun mekanizması hala tam olarak açıklanamıştır. Endotel disfonksiyonunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir.

Çeşitli nutrisyonel ve genetik faktörler hiperhomosisteinemiye yol açabilir. Homosistinüri veya ciddi hiperhomosisteinemi plazma ve idrar homosistein düzeylerinde ciddi yükselme ile giden, gelişme geriliği, osteoporoz, oküler anormallikler, tromboemboli, ciddi prematür ateroskleroza neden olabilen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hafif homosistein yüksekliği daha yaygındır ve populasyonun % 5-7'sinde görülür.

Homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon olmak üzere iki yol ile metabolize edilir. Homosisteinin sisteine transsülfürasyonu kofaktör olarak pridoksal fosfatı (vitamin B6) kullanan sistatyonin beta sentaz tarafından katabolize edilir. Homosisteinin remetilasyonundan metiyonin oluşur. Bu reaksiyonu metiyonin sentaz enzimi katalize eder. Bu enzimin kofaktörü olan metilkobalaminin öncüsü de vitamin B12 dir.

Plazma homosistein konsantrasyonunda yükselme homosistein meabolizmasında genetik defektler, vitamin eksiklikleri ya da ilaç kullanımı nedeniyle olabilir. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan fibrat ve nikotinik asit gibi bazı ilaçlar homosistein düzeyini % 30 kadar yükseltebilir ancak bu durumun klinik önemi kesin değildir. Sigara içiciliği ve kronik böbrek yetersizliği de homosistein düzeyini bir miktar yükseltebilir.

2.6.2. Hiperhomosisteineminin Labaratuvar Tanısı

Total plazma homosistein konsantrasyonunun % 75-85'i proteine bağlı, % 15-25'i serbest form şeklindedir. Normal homosistein düzeyi 5-15 µmol/L. Hiperhomosisteinemi aşağıdaki şekilde klasifiye edilir:

1. İlimli (15- 30 µmol/L)
2. Orta (30 - 100 µmol/L)
3. Ciddi (>100 µmol/L)

2.6.3. Homosisteinin Aterotrombotik Özellikleri

Homosistein aterojenik ve protrombotik özelliklere sahiptir. Histopatolojik olarak homosistein ilişkili vasküler hasarlanma intimal kalınlaşma, elastik lamina hasarlanması, düz kas hipertrofisi, belirgin platelet akümüasyonu ve trombüs oluşumunu içerir.²²¹ Bu gözlemler hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Homosisteinin vasküler hasarlanmaya neden olmasının bir çok mekanizması vardır:

1. Homosistein monosit kemoatraktan protein 1 ve interlökin 8 ekspresyonu ve sekresyonunu regüle ederek lökosit miktarını artırır.²²²
2. Homosisteinin metabolitlerinden tiyolaktan LDL kolesterol ile kombine olarak agregatlar oluşturur ve vasküler makrofajlarca arteriyel intimaya alınır. Bu köpük hücreleri daha sonra aterosklerotik plaklara lipit verirler.
3. Homosistein düz kas hücre proliferasyonunu ve kollajen yapımını artırır.²²³
4. Homosisteinin protrombotik etkileri akut koroner sendromlu hastalarda gösterilmiştir.²²⁴ Bunlar:
 - Endotelial hücre doku plazminojen aktivatör bağlayıcı alanlarda artış
 - Faktör VIIa ve V aktivasyonu
 - Protein C ve heparin sülfat inhibisyonu,
 - Fibrinopeptid A ve protrombin fragmanlarında artış
 - Kan viskozitesinde artış
 - Trombomodülin fonksiyonlarında değişim nedeniyle endotelin antitrombotik aktivitesinde azalma.
5. Homosisteinin oksidasyonu sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin yaptığı oksidatif stres direkt olarak endotel hasarına yol açar.
6. Belirgin platelet akümüasyonu homosisteinin direkt proagregatör etkisine ya da endotel kaynaklı platelet inhibisyonunda azalmaya sekonder olabilir.
7. Endotel hücrelerinin uzun süre homosisteine maruz kalması dimetil arginin dimetil aminohidrolaz enziminin aktivitesini azaltır. Bu enzim nitrik oksit sentazın endojen inhibitörü olan asimetrik dimetil arginini yıkar. Bu da nitrik oksit üretimini bozar ve endotel kaynaklı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur.²²⁵

Homosisteinin endotel disfonksiyonu yaptığını destekleyen bir bulgu da yapılan çalışmalarda folik asit desteğinin homosistein konsantrasyonunu düşürdüğü ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiğinin gösterilmesidir.²²⁶ Hiperhomosisteinemi indirek olarak metiyoninin transmetilasyonu sırasındaki metil akımını bozar ve bu da DNA'nın metilasyonunu bozarak bir çok fizyolojik yolağı etkiler. Bir çalışmada üremili ve hiperhomosisteinemi hastalarda DNA hipometilasyonu ve bozulmuş gen ekspresyonunda artış olduğu, bu durumun folat replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir.²²⁷

Hiperhomosisteinemi serebrovasküler, periferik arteriyel, koroner kalp hastalıkları ve venöz tromboembolik olaylar için bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir. Homosistein miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, tekrarlayan koroner olaylar, erken koroner kalp hastalığı, artmış kardiyovasküler ve total mortalite, anjiyoplasti sonrası kötü sonlanım, karotis arter darlığı, strok, tekrarlayan strok ve sessiz beyin enfarktı gibi vasküler olaylara neden olur.

In vitro çalışmalarda homosisteinin anjiyogenez için anahtar rol oynayan endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve hiperhomosisteinemi sonrası hızlı bir şekilde endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun başladığı gösterilmiştir.^{228,229} Kültür ortamına homosistein eklenmesi doz bağımlı olarak endotel hücre hasarı yapmıştır. Duan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada homosisteinin *in vivo* modellerde anjiyogenezi bozduğu bildirilmiştir.²³⁰ Nagai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu bozarak anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁵

2.7. Lipoprotein (a)

2.7.1. Lipoprotein (a) Metabolizması

Kolesterol ve trigliserid gibi lipidler plazmada çözünmez haldedir. Dolaşımdaki lipidler enerji ihtiyacı, lipid depolanması, steroid hormonlarının yapımı ve yağ asid formasyonu için çeşitli dokulara lipoproteinler ile taşınırlar. Lipoprotein esterifiye ve unesterifiye kolesterol, trigliserid, fosfolipid, ve protein içerir. Lipoprotein protein komponenti apolipoprotein (apo) veya apoprotein olarak bilinir.

Lipoprotein(a) veya Lp(a) LDL'nin apolipoprotein (a) ve LDL'nin birleşmesinden oluşan spesifik bir formudur.²³¹ Apo(a) LDL yüzeyindeki apolipoprotein B-100'ye disülfid köprüleri ile bağlanır. Apo(a) kringles olarak bilinen beş kısım içerir. Dördüncü kringlet plazminojenin fibrin bağlayan kısımları ile homolog bölgeler içerir. Plazminojen ile olan bu yapısal benzerlik nedeniyle Lp (a) yarışmalı şekilde fibrinolizisi engeller. Net etkisi trombus yüzeyindeki plazminojen aktivasyonunu ve plazmin generasyonunu bozarak trombolizisi azaltmaktır.²³² Lp(a)

aynı zamanda yüksek affiniteli reseptörler ile makro fajlara bağlanarak aterosklerotik plakta köpük hücresi oluşum ve lokalizasyonuna neden olur.²³³

Serum Lp(a) düzeyleri primer olarak genetik ile belirlenir. Familial hiperkolesterolemisi olmayan ailelerde Lp(a) düzeylerinde % 90'dan fazla varyabilite olması apo (a) gen lokusundaki allellerle açıklanabilir. Apo (a) izoformlarının büyüklüğü ile Lp (a) düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Lp(a) düzeyleri ırklar arasında da farklı dağılım göstermektedir. *Framingham Heart Study*'de Lp (a) düzeyleri erkeklerde 39 mg/dL (1.01 mmol/L), kadınlarda 39.5 mg/dL (1.03 mmol/L) olarak bulunmuştur.

2.7.2. Lipoprotein (a)'nın Aterosklerozdaki Rolü

Anormal lipoprotein metabolizması ateroskleroz için major bir predispozan faktördür. Prematür koroner kalp hastalığı ile başvuran hastaların %70'inden fazlasında dislipidemi olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla Lp(a) yüksekliği de bulunmaktadır. Bir çalışmada prematür kalp hastalığı olanların % 18,6'sında Lp (a) yüksekliği olduğu bulunmuş, bunların % 12,7'sinde başka bir lipit bozukluğu görülmemiştir. Yüksek serum Lp(a) düzeyleri ateroskleroz, anjiyoplasti sonrası restenoz, iskemik kalp hastalığı ve strok için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda Lp(a) plak rüptürü ve koroner trombozdeki muhtemel rolü ile instabil anjina ile de ilişkilidir. Akut koroner sendromlu hastalarda da kardiyak ölüm riskinde artış için prediktif olarak gösterilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda Lp(a)'nın aterojenik etkilerinin 30 mg/dl düzeyinin üzerinde başladığı ve bu değerden sonra tedavi önerildiği belirtilmiştir. Lp(a) ilişkili aterosklerozun mekanizması tam olarak anlaşılacakla beraber endotel fonksiyon bozukluğunu da içeren multifaktöriyel nedenlerin olduğu düşünülmektedir. Plazminojenin plazmine dönüşümünün inhibisyonu ile trombus formasyonu oluşumu, TGF- β inhibisyonu, monositlere bağlanarak aterosklerotik plaktaki köpük hücre formasyonunu arttırması, LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu arttırması bu mekanizmalardan bazılarıdır.^{232,234}

Koroner kalp hastalığında, iskemiye kompanse etmek için insan miyokardında anjiyogenik tip adaptasyon mekanizması kollateral gelişimi için esansiyeldir. Kollateral damar formasyonunda endotel hücrelerinin çeşitli sitokin, vazoaktif maddeler ve anjiyogenik büyüme hormonlarına yanıt olarak aktivasyon, migrasyon ve

proliferasyonları temel basamaktır. Bir çok çalışmada yüksek Lp(a) düzeyinin endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilse de, kollateral dolaşım ile Lp(a) arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır.²³⁵ Duan ve arkadaşları hiperkolesterolemik ratlarda kollateral damar formasyonu ve anjiyogenezin bozulduğunu gstermiştir.²²⁹ Hiperkolesterolemi ilişkili endotel disfonksiyonu olduğu ve endotel kaynaklı nitrik oksit salınımının azaldığı, bunun da anjiyogenezi bozduğu ileri sürölmüştür. EDNO'nun hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda anjiyogenez için önemli bir regölatör olduğunu gstermiştir. Okside Lp(a) doz bağımlı olarak indöklenebilir nitrik oksid sentaz protein ekspresyonunu ve mRNA sentezini azaltarak kollateral gelişimini bozabilir. Yüksek Lp(a) düzeyleri aynı zamanda koroner arterelerde de bozulmuş endotel kaynaklı vazodilatasyon ile ilişkilidir Farelerde yüksek Lp(a) düzeyinin proanjiyogenik etkileri ile bilinen TGF- β aktivitesini inhibe ederek periferel kollateral oluşumunu bozduğu gsterilmiştir. Yüksek Lp(a) düzeyleri VEGF sentez ya da salınımını ya da VEGF'nin anjiyogenik etkilerini engelleyerek de anjiyogenezi inhibe edebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine 2007-2009 yılları arasında göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılması planlanan 40 yaşın üstündeki hastalar alındı. Serum kardiyak biyokimyasal belirteçlerinde (troponin T (TnT) / kreatin kinaz MB (CKMB)) sınır degerinin üzerinde degerler saptanan hastalar, daha önce koroner arter by pass operasyonu yapılmış olanlar, ileri derecede kapak hastalığı (aort darlığı, mitral darlığı ve yetersizliği) olanlar araştırma dışında tutuldular. Hasta alımına Ekim 2007 tarihinde başlandı. Bütün hasta ve kontrollerin öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi (LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl'den yüksek olması ya da hastanın statin kullanıyor olması), sigara, alkol kullanımı ve ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kaydedildi. Hastalar anjina pektoris varlığı, miyokart enfarktüsü öyküsü, kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız, boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve ekokardiyografileri yapıldı. Son hasta alımı da Ekim 2009' da yapılarak çalışma sonlandırıldı. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Araştırmaya 52'si kadın, 100'ü erkek toplam 152 olgu dahil edildi ve yapılan koroner anjiyografi işlemi sonucuna göre 3 grup oluşturacak şekilde incelendi:

1. Bir major epikardiyal koroner arterde darlığı olan ve damarın distal bölgesine kollateral akımı izlenen hastalar (n:60)
2. En az bir major epikardiyal koroner arterinde kollateral gelişimi olmaksızın >%50 darlığı bulunan hastalar (n:59)
3. Normal koroner anjiyografi saptanan kontrol grubu (n:33)

3.2. Koroner Anjiyografi ve Koroner Kollateral Dolaşım:

Bütün hastalara Judkins tekniği ile 6F diyagnostik kateter kullanılarak sağ veya sol femoral arter yolu ile selektif koroner anjiyografi yapıldı. Kantitatif anjiyografik değerlendirme Siemens AXIOM SENSIS XP model anjiyografi cihazı ile yapıldı. Tüm hastaların ölçümleri koroner lezyonun en iyi görüldüğü ve lümeni en fazla daralttığı kabul edilen pozisyonda, diyastol sonunda yapıldı. Tıkanıklık olan koroner artere kan akımı sağlayan kollaterallerin anjiyografik dercelendirilmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı.¹²³ Buna göre;

0: Hiç kollateral akım olmaması,

1: Tıkalı arterin sadece yan dallarının görüntülenmesi, epikardiyal segmentin görüntülenememesi,

2: Epikardiyal segmentin sadece bir kısmının görüntülenip, tamamının görüntülenememesi,

3: Epikardiyal segmentin kollateral akımla tamamen görüntülenmesi olarak değerlendirildi.

3.3. Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubuna Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı. M-mod ekokardiyografi ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun aks görüntülerinden elde edildi. Bu yöntemle sol ventrikül (SV) sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum ve aort diyastol sonu çapları ölçüldü. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapısı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. Hasta hafif sol yana yatırılarak uygun apikal dört boşluk görüntüleri elde edildi. Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi apikal 4 boşluk görünümünde mitral kapak uçlarına örnek volüm konularak sol ventrikül doluş paterni incelendi. Sol ventrikül diyastolik erken (SV-E) ve geç (SV-A) akım pik

hızları, bu iki dalganın oranları (SVE/A) ile SV global diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.

3.4. Labaratuvar İncelemesi

Hasta ve kontrollerden koroner anjiyografinin yapıldığı gün 15 ml periferik kan örneği alınmıştır.

3.4.1. VEGF ölçümü

Kan örnekleri tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüj edilmistir. Santrifüj 15 dakika 4000 devir/dakıkada yapıldı. Elde edilen serum -20° C’de saklanarak, VEGF düzeylerine çalışmanın sonunda toplu halde bakıldı. VEGF seviyeleri mikro ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) yöntemi ile triturus Grifols (İspanya) otomatik elisa sitemi ve marka kitlerle (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) bakıldı.

3.4.2. CD34 ölçümü

Kan örnekleri EDTA’lı tüplere alındı. 100 µl kan, 20 µl flöresan boya ile karıştırıldı. Lyse-Wash cihazında 30 dk inkübe edildi. Daha sonra BD FACSCalibur (USA) marka flow cytometri cihazı ile çalışıldı.

3.4.3. Lipoprotein (a) ölçümü

Türbidimetrik yöntem ile ROCHE preanalitik DPP cihazı ile çalışıldı.

3.4.4. Homosistein ölçümü

Serumda HPLC sistemi ile Chromsystems marka kitler ile Hewlett Packard Agilent 1100 serisi cihaz kullanılarak homosistein düzeyi ölçüldü. 100 µl plazmaya, 25 µl internal standart, 25 µl reduction solüsyonu eklendi. Karıştırılıp 5 dk oda ısısında bekletildi. Sonrasında 100 µl precipitation solüsyonu eklenip 30 sn karıştırıldı. 5-7 dk 9000 rpm’ de santrifüj edildi. 50 µl süpernatant 50-55 derecede 10 dk bekletildi. 20 µl’si HPLC sistemine enjekte edildi.

3.4.5. Lipit profili ölçümü

Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid enzimatik kolorimetrik yöntemle COBAS Integra 800 marka cihaz ile çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Kollaterali olan, olmayan koroner arter hastaları ve kontrol grubunun rakamsal ölçümlerinin (VEGF, CD34, homosistein ve lipit profili) üçlü karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bu üç grubun ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni veya Scheffe testleri kullanıldı. Cinsiyet, sigara kullanımı, HT varlığı gibi ikili grupların rakamsal ölçümlerinin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney u testi kullanıldı. Bazı sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Demografik özellikler açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontroller arasında yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü varlığı ve alkol, sigara kullanımı yönlerinden fark yoktu ($p>0,05$). Grupların demografik özellikleri Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri

Karakteristikler	Kollateral (+) n (%)	Kollateral (-) n (%)	Kontrol n (%)	p
Cinsiyet				0.11
Erkek	40 (%66,7)	43 (%72,9)	17 (%48,5)	
Kadın	20 (%33,3)	16 (%27,1)	16 (%51,5)	
Yaş (yıl, SD)	61,3 (10,03)	59,6 (9,38)	58,1 (11,5)	0,33
DM	22(%36,7)	16 (%27,1)	10 (%30,3)	0,52
HT	28 (%46,7)	29 (%49,2)	17 (%51,5)	0,90
Sigara	31 (%51,7)	24 (%40,7)	9 (%27,3)	0,07
Hiperlipidemi	21 (%35)	9(%15,3)	10(%30,3)	0,06
Aile öyküsü	18 (%30)	25 (%42,4)	14(%42,4)	0.30
Alkol kullanımı	7 (%11,7)	6 (%10,2)	2(%6,1)	0,25

DM:Diyabetes mellitus

HT:Hipertansiyon

SD:Standart deviasyon

4.2. Fizik Muayene Özellikler

Hasta ve kontroller arasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve nabız basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrollerin fizik muayene özellikleri

	Kollateral (+)	Kollateral (-)	Kontrol	p
Boy (cm)	167,0±7,6	166,4±7,5	166,0±8,3	0,834
Kilo (kg)	76,2±11,2	77,4±13,0	76,1±12,8	0,849
VKİ (kg/m²)	27,3±3,9	27,8±3,7	27,6±4,2	0,785
Bel Çevresi (cm)	98,4±11,4	98,5±10,3	97,4±13,3	0,889
Kalça Çevresi (cm)	102,3±9,0	102,5±8,4	102,2±11,0	0,986
Bel/kalça(cm)	0,96±0,07	0,96±0,08	0,95±0,07	0,814
Sistolik KB (mmHg)	124,5 ±16,0	127,4±17,3	128,3±19,8	0,517
Diastolik KB (mmHg)	75,6±9,6	78,3±9,8	79,2±10,0	0,175
Nabız basıncı (mmHg)	48±12,7	49±12,9	49,1±14,4	0,882
Nabız(/dk)	77,8±5,1	75,4±9,2	77,5±10,6	0,368

KB: Kan basıncı

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.3. Medikal Tedavi Bulguları

Kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirildiklerinde aspirin, beta bloker, ACE inhibitörü ve statin kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, nitrat (p:0,02) kullanımının kontrol grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve kontrollerin kullandığı ilaçlar

	Kollateral (+) n (%)	Kollateral (-) n (%)	Kontrol n (%)	P
Aspirin	31(%51,7)	33(%55,9)	11(%33,3)	0,103
Beta bloker	25(%41,7)	29(%49,2)	13(%39,4)	0,591
ACE inhibitörü	25(%41,7)	33(%55,9)	15(%45,5)	0,281
Statin	19(%31,7)	13(%22)	6(%18,2)	0,284
Nitrat	17 (%28,3)	18(%30,5)	2(%6,1)	0,021

4.4. Labaratuvar Bulguları

4.4.1. VEGF Düzeyleri

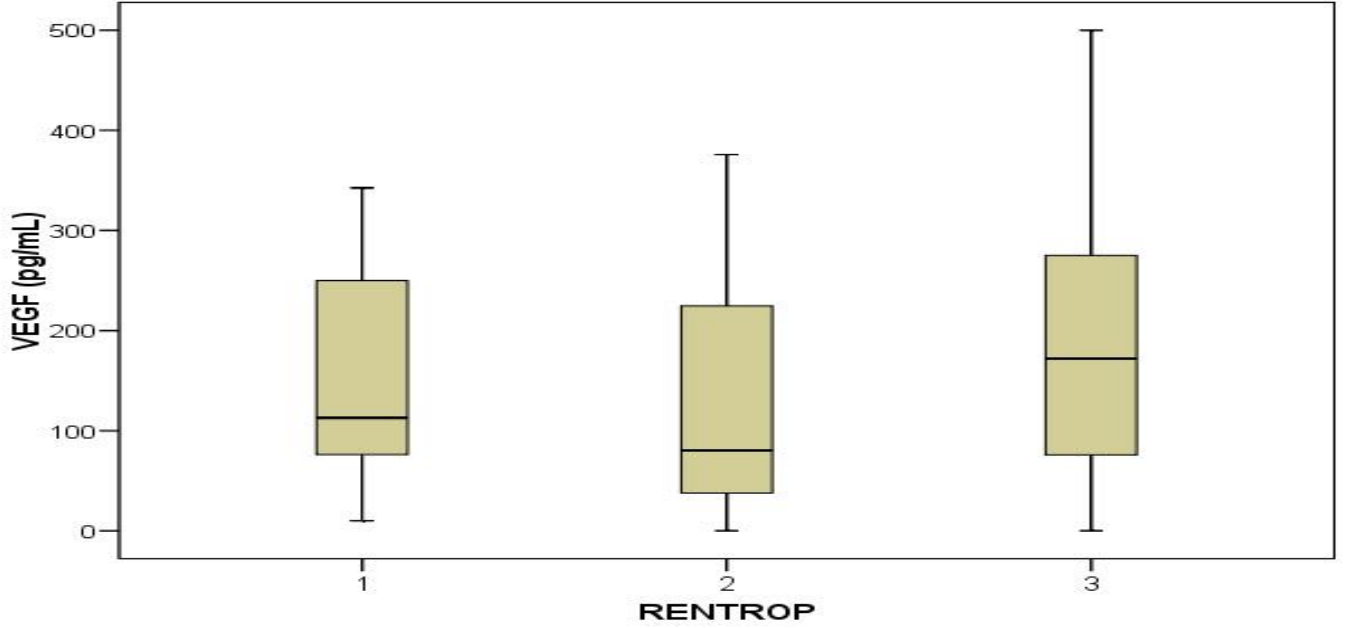
Kollaterali olan hastaların VEGF seviyeleri 0 ile 1000 pg/ml arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF değeri 187,6 pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastalarda VEGF seviyeleri 19 ile 800 pg/ml değerleri arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF seviyesi 163,9 pg/ml olarak saptandı. Kollaterali olmayan hastaların ortalama VEGF değerleri 0 ile 1012 pg/ml arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF seviyesi 175,1 pg/ml olarak saptandı. Kollaterali olanların ortalama VEGF değerleri diğer gruplardaki değerlere göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kotrollerin ortalama VEGF değerleri

	Kollateral (+)	Kollateral (-)	Kontrol	P
VEGF (pg/ml) ort.	187,6±199,8	175,1±163,1	163,9±152,2	0,821
min. ve mak.	(0 - 1000)	(0 - 1000)	(19 - 800)	
Median	109,5	151	155	

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Kollateral derecesi ile VEGF düzeyi değerlendirildiğinde Rentrop I kollaterali olanlarda VEGF düzeyi $195,9\pm 208,9$, Rentrop II kollaterali olanlarda $133,0\pm 123,0$, Rentrop III kollaterali olanlarda $239,3\pm 256,6$ pg/ml idi (Şekil 1). Rentrop sınıfları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p:0,205).



Şekil 1: Rentrop sınıfına göre hastaların ortalama VEGF düzeyleri

VEGF düzeyi ile yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, HT varlığı arasında ilişki saptanmadı. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre, hiperlipidemisi olanlarda da hiperlipidemisi olmayanlara göre VEGF değerleri düşük izlendi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6: VEGF düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki

		VEGF (pg/ml)	P
Cinsiyet	K	195,5±203,8	0,415
	E	183,5±180,7	
HT	Var	191,9±204,6	0,987
	Yok	182,6±170,0	
Sigara	Var	191,8±204,6	0,920
	Yok	183,6±177,4	
Alkol	Var	155,3±115,7	0,420
	Yok	193,3±196,3	
DM	Var	160,7±153,8	0,463
	Yok	198,7±200,2	
Hiperlipide mi	Var	137,5±123,02	0,062
	Yok	204,9±203,5	

HT:Hipertansiyon

DM:Diyabetes Mellitus

4.4.2. CD 34 düzeyleri

Ortalama CD 34 düzeyleri kollaterali olan hastalarda % 1,91±1,8 kollaterali olmayanlarda % 1,9±1,4, kontrol grubunda % 1,49±1,2 olarak bulundu. Hasta ve kontroller arasında anlamlı fark yoktu (p:0,410, Tablo 7).

Tablo7:Hasta ve kontrollerin CD34 düzeyleri

	Kollateral (+)	Kollateral (-)	Kontrol	P
CD34(%) ortalama	1,91±1,8	1,9±1,4	1,49±1,2	0,410
Min ve mak.	0,01-11,2	0,03-8,3	0,13-4,55	
Median	1,24	1,5	1,23	

Yaş, cinsiyet, DM, HT, hiperlipidemi öyküsü, sigara, alkol kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 8’ de hasta ve kontrollerin demografik özellikleri ve CD 34 düzeyleri arasındaki ilişki görülmektedir:

Tablo 8: CD 34 düzeyleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki

		CD34 (%)	P
Cinsiyet	K	1,65±1,78	0,388
	E	1,84±1,49	
HT	Var	1,79±1,77	0,927
	Yok	1,84±1,41	
Sigara	Var	1,87±1,38	0,626
	Yok	1,76±1,77	
Alkol	Var	1,73±1,7	0,171
	Yok	1,86±1,6	
DM	Var	1,86±1,30	0,795
	Yok	1,79±1,70	
Hiperlipide mi	Var	1,76±1,64	0,872
	Yok	1,95±1,49	

HT:Hipertansiyon

DM:Diyabetes Mellitus

Rentrop düzeylerine göre bakıldığında CD34 düzeyi Rentrop I de % 0,88, Rentrop II’de % 1,95 Rentrop III’de % 2,58 olarak bulundu. Kollateral düzeyi arttıkça hastalarda CD34 düzeyinin yükseldiği görüldü ($p:0,022$).

Tablo9: Rentrop sınıfına göre CD 34 düzeyleri

	Rentrop 1	Rentrop 2	Rentrop 3	p
CD34 (%)	0,88±0,58	1,95±1,61	2,58±2,39	0,022

4.4.3. Lipit profili, Homosistein ve Lp(a) düzeyleri:

Hasta ve kontroller arasında total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri bakımından fark saptanmadı ($p>0,05$). Homosistein düzeyleri her iki hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($12,4\pm3,3$ umol/L $p:0,043$). Lipoprotein (a) düzeyleri açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrollerin lipit profili, homosistein, lipoprotein (a) düzeylerinin karşılaştırılması

	Kollateral (+)	Kollateral (-)	Kontrol	P
Total kolesterol (mg/dl)	182,3±42	168,7±33,7	170,9±32,0	0,156
LDL (mg/dl)	111,8±35,5	99,5±23,8	103,4±31,5	0,063
HDL (mg/dl)	37,9±11	36,3±12,1	40,6±10,2	0,232
Trigliserit (mg/dl)	170,7±92,7	169,3±102,2	153,0±101,1	0,679
Homosistein (umol/L)	17,0±8,0	17,7±14,5	12,4±3,3	0,043
Lipoprotein(a) (mg/dl)	40,9± 29,9	34,4 ±29,8	32,6±26,3	0,329

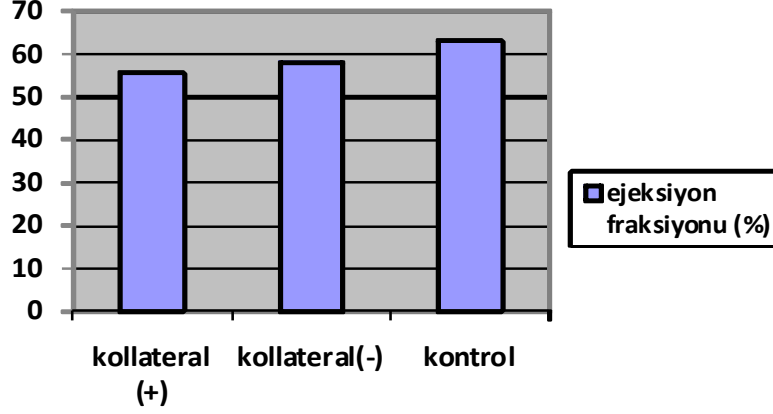
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

4.5. Sol Ventrikül Fonksiyonları

Kollaterali olan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması % $55,6\pm9,5$ olarak saptandı. Kollaterali olmayan hastalarda ortalama EF % $58,01\pm 9,8$ ve kontrol grubunda ortalama % $63\pm4,4$ olarak saptandı. Kontrol grubunda diğer iki gruba

kıyasla EF değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,001). Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre dağılımı şekil 2’de görülmektedir:



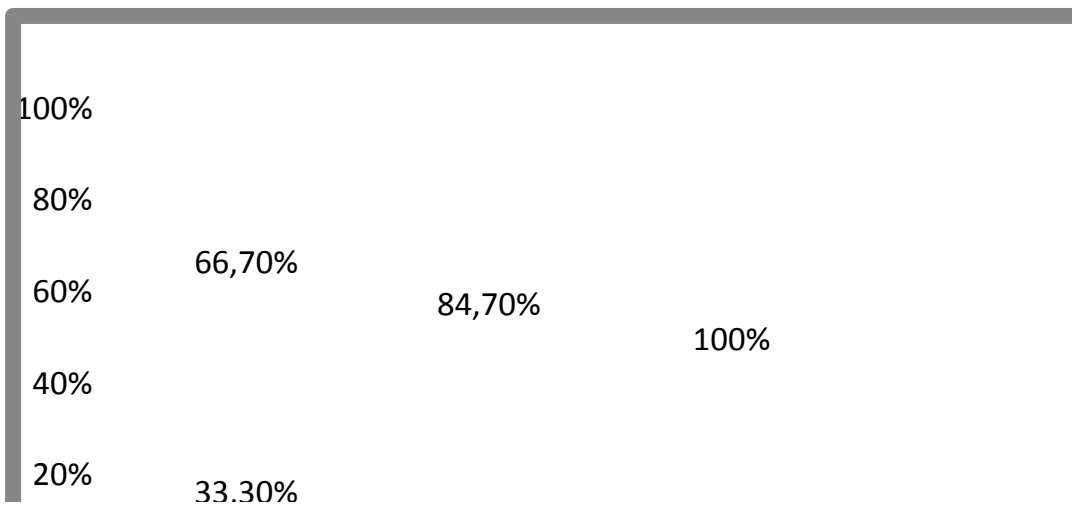
Şekil 2: Hasta ve kontrollerin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre dağılımları

Tablo 11’de hasta ve kontrollerin diyastolik fonksiyonlarına ait özellikleri görülmektedir:

Tablo 11 : Hasta ve kontrollerin diyastolik fonksiyonları

	Kollateral (+)	Kollateral (-)	Kontrol	P
E (cm/s)	57,6±13,1	61,7±13,2	67,8±14,1	0,004
A(cm/s)	83,2±18,9	80,3±15,9	81,1±15,7	0,445
DT (ms)	212,6±62,8	214,3±38,7	211,8±22,4	0,968
IVRT (ms)	118±26,8	114±16,8	110±14,6	0,255
S(cm/s)	16,8±4,3	17,8±3,5	17,3±3,5	0,426
E’(cm/s)	16,2±4,1	16±3,6	17±4,1	0,443
A’(cm/s)	24,6±6,6	24,8±5,2	21,1±6,1	0,012
E/A	0,7±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	0,001

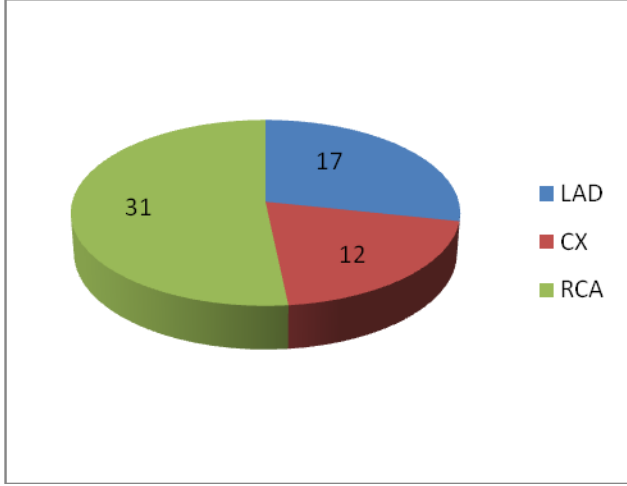
Kollaterali olan hastaların % 50,8 (n:30) , kollaterali olmayan hastaların % 27,6 (n:16)'sında duvar hareket bozukluğu mevcuttu (p:0,000). Kollaterali olan hastaların % 33,3'ünde (n:20) elektrokardiyografilerinde (EKG) geçirilmiş MI bulgusu olarak patolojik q dalgası mevcut iken, kollaterali olmayan hastaların % 15,3'ünde (n:9) EKG'de patolojik q dalgası saptandı (p:0,000) (Şekil 3).



Şekil 3: Hasta ve kontrollerde q dalgası görülme sıklığı

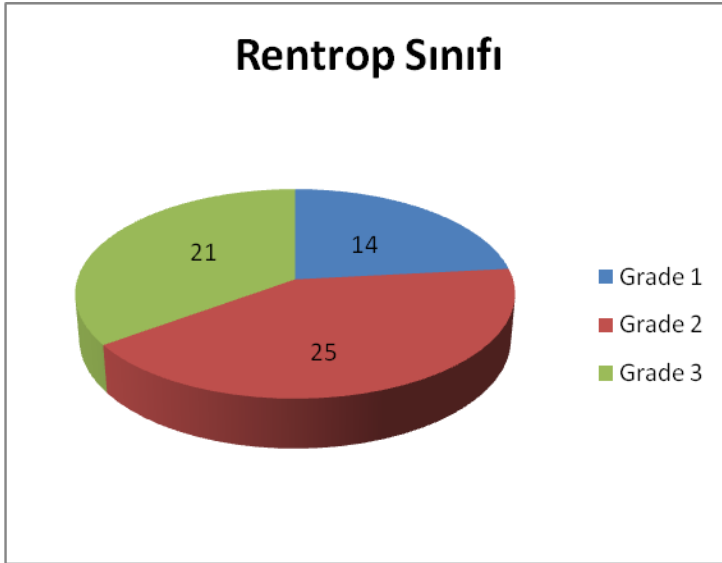
4.6. Anjiyografik Özellikler

Kollaterali bulunan gruptaki 60 hastanın 17'sinde sol ön inen damar (LAD), 31'inde sağ koroner arter (RCA), 12'sinde ise sirkümfleks (Cx) arter kollateral ile doluyordu (Şekil 4).



Şekil 4: Kollateral alan koroner arterin dağılımı

Bu hastaların 14'ünde Rentrop grade I, 25'inde grade II, 21'inde grade III kollateral izlendi (Şekil 5).



Şekil 5: Rentrop sınıfının dağılımı

Rentrop sınıfının yaş, cinsiyet, HT varlığı, sigara, alkol kullanımı, hiperlipidemi öyküsü ile ilişkisi bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 10) Rentrop III kollaterali olanların % 19'unda, Rentrop II kollaterali olanların % 40'ında, Rentrop I kollaterali olanların %

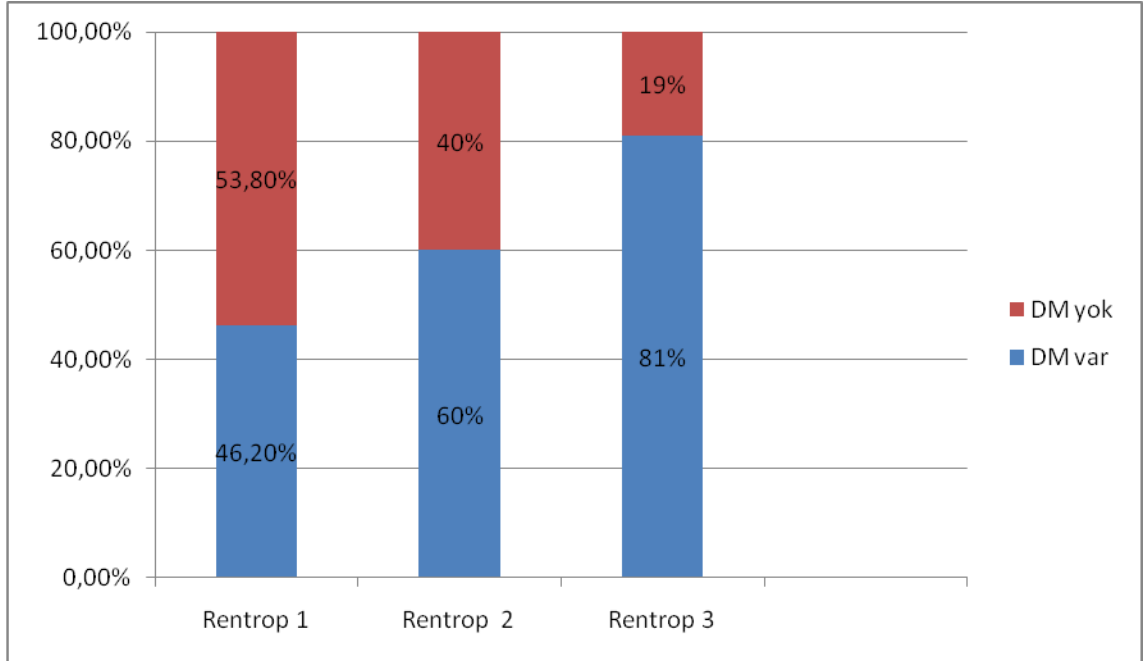
53,8'sinde DM mevcuttu (Şekil 6). Hastalarda Rentrop düzeyi arttıkça DM sıklığının azaldığı görüldü (p:0,035).

Tablo 12: Rentrop sınıfı ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	Rentrop 1	Rentrop 2	Rentrop 3	P
Cinsiyet (K/E)	4/10	7/18	8/13	0,872
Yaş	57,1±9,9	63,8±9,9	61,2±10,1	0,123
HT	7 (%53,8)	11 (%44)	9 (%42,9)	0,856
DM	6 (%46,2)	10 (%40)	4 (%19)	0,035
Sigara	7 (%53,8)	13 (%52)	11 (%52,4)	0,93
Alkol	1 (%7,7)	4 (%16)	2 (%9,5)	0,113
Hiperlipide mi	4 (%30,8)	11 (%44)	5 (%23,8)	0,148

HT:Hipertansiyon

DM:Diyabetes Mellitus



Şekil 6: Rentrop sınıfına göre DM sıklığı

Hastaların kullandıkları ilaçlar ve Rentrop sınıfı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 13)

Tablo13: Rentrop sınıfı medikal tedaviler arasındaki ilişki

	Rentrop 1 n (%)	Rentrop 2 n (%)	Rentrop 3 n (%)	P
Aspirin	6(%46,2)	14(%56)	11(%52,5)	0,867
Beta bloker	5(%38,5)	14(%56)	6 (%28,6)	0,296
ACE inhibitörü	5(%3,5)	10 (%40)	9(%42,9)	0,541
Statin	5(%38,5)	11(%44)	3(%14,3)	0,461
Nitrat	4(%30,8)	11(%44)	2 (%9,5)	0,126

Homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ile rentrop sınıfı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo14: Rentrop sınıfı ile homosistein ve lp (a) düzeyleri arasındaki ilişki

	Rentrop 1	Rentrop 2	Rentrop 3	P
Homosistein (umol/L)	19,7± 13,1	15,7± 5	17,3±6,8	0,608
Lipoprotein (a) (mg/dl)	33,6±21,8	44,2± 29,6	40,1 ±35,1	0,430

5.TARTIŞMA

İyi gelişmiş bir kollateral dolaşım miyokardı iskemik hasarlardan koruyarak koroner arter hastalığının prognozunu etkileyebilir.²³⁷ Klinik araştırmalarda benzer derecelerde darlığı olan koroner arter hastalarında kollateral gelişim derecelerinde farklılık olduğu gösterilmiştir.^{238,239} Ancak kollateral formasyonunu etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır.²⁴⁰

Yapılan çalışmalarda kollateral gelişimini etkileyen en önemli faktörlerin darlığın gelişim süresi ve ciddiyeti olduğu bildirilmiştir.^{125,128} Bunun dışında yaş, cinsiyet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve kalp hızı gibi bazı faktörler ile kullanılan ilaçların kollateral gelişimi üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir. Pohl ve arkadaşları yaptıkları çalışmada en az bir damar hastalığı olan 450 hastada kardiyovasküler risk faktörleri ve kullanılan ilaçlar ile kollateral akım indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, yüksek HDL düzeyinin daha yüksek kollateral akım indeksini ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.²⁴¹ Yakın dönemde Mouquet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada en az bir major koroner arterinde oklüzyon olan hastalardan metabolik sendromu olanlarda daha kötü kollateral gelişimi olduğunu göstermişlerdir.²⁴² Ayrıca kadın cinsiyet, sigara kullanımı ve hipertansiyonu zayıf kollateral gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili bulmuşlardır. Oral antiplatelet, beta bloker, ACE inhibitörü, statin ve kalsiyum kanal blokeri gibi kardiyovasküler ilaç kullanımı ile kollateral dolaşım arasında ilişki saptamamışlardır. Olijhoek ve arkadaşları ise çalışmalarında metabolik sendrom varlığı ile kollateral gelişimi arasında ilişki bulmamışlardır.²⁴³ Tatlı ve arkadaşları çalışmalarında tek damar oklüzyonu olan hastalarda kollateral gelişimi olan ve olmayanlar arasında yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara içiciliği ve beta bloker kullanımı açısından fark saptamamışlardır.²⁴⁴ Çalışmamızda kollaterali olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, DM, HT, hiperlipidemi, sigara, alkol kullanımı ile boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız, nabız basıncı gibi fizik muayene özellikleri arasında fark saptamadık. Aspirin, beta bloker, ACE inhibitörü, statin ve nitrat gibi kardiyovasküler ilaç kullanımı ile Rentrop sınıfı arasında ilişki bulmadık. Bu

konuda yapılan çalışmalardaki farklılıkların birçok nedeni olabilir. Bunlardan biri kollateral derecelendirmesinin yöntemidir. Bazı çalışmalarda sadece anjiyografik görüntüye dayanarak kollateral derecelendirilmesi yapılırken bazılarında kollateral akım indeksi hesaplanmıştır.^{241,242,243,244} Yine çalışmalardaki hasta popülasyonları da farklılık göstermektedir. Çalışmaların bir kısmında elektif perkutan koroner girişim için başvuran hastalar çalışmaya alınmış, bir kısmında q dalgalı MI geçirme öyküsü olanlar çalışma dışı tutulmuş, bir kısmında ise akut koroner sendromlu hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.^{241,242,243,244} Çalışmalara alınan hastaların kollateral gelişiminin farklı evrelerinde bulunmalarından dolayı kollateral gelişimi ile ilişkisi araştırılan faktörlerin de bu durum üzerindeki etkisi farklı olarak saptanabilir.

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), anjiyogenezde rol oynayan bir polipeptiddir. Yakın zamanda Van der Zee ve arkadaşları VEGF' nin doz bağımlı bir şekilde endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir²⁴⁵. NO ile ilgili yapılan daha önceki çalışmalarda bu molekülün anjiyogenezde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Sherman ve arkadaşları çalışmalarında koroner arter hastalarında iyi gelişmiş kollaterali olan ve kollateral gelişimi olmayan gruplar arasında periferik kan VEGF düzeyleri arasında fark saptamamışlardır.²⁴⁶ Briguori ve arkadaşları da tek koroner arterinde 24 aydan uzun süreli total oklüzyonu olan stabil anjinal hastalarda periferik kanda bakılan VEGF düzeylerini görüntülenebilir kollaterali olmayan ve iyi gelişmiş kollaterali olan gruplar arasında benzer, kötü gelişmiş kollaterali olan grupta diğer iki gruptan yüksek bulmuşlardır.²⁴⁷ Bizim çalışmamızda plazma VEGF konsantrasyonları açısından bakıldığında, kollateral damar gelişimi olan, kollateral damarları olmayan hastalar ve normal koroner arterlere sahip kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda kollateral damar gelişimi olan hastaların VEGF düzeylerinin diğer iki gruptan farklı olmamasının nedeni periferik kandaki VEGF düzeylerinin kollateral sistemdeki lokal VEGF düzeyini yansıtmamasından kaynaklanabilir. Ya da VEGF düzeyinin kollateral gelişimi sırasında yükselip, damar gelişimi tamamlandıktan sonra normal düzeye dönmesi dolayısıyla olabilir. Lambiase ve arkadaşları izole LAD tutulumu olan 30 hastada perkutan koroner girişim sırasında basınç teli kullanarak kollateral akım indeksi (CFI) hesaplamışlar.²⁴⁰ Yeterli kollaterali olan ve olmayan gruplar arasında aortik kök ve koroner sinüste VEGF düzeylerine bakmışlardır. Aortik kökteki VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark

bulmamalarına rağmen koroner sinüs kanındaki VEGF düzeylerini yeterli kollaterali olan grupta belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Bu durumun bir diğer açıklaması da iskemiye ve büyüme faktörlerine verilen yanıtın kişiler arasında genetik nedenler dolayısıyla fark göstermesidir. Scuhultz ve arkadaşları değişik derecelerde kollateral gelişimi olan koroner arter hastalarında hipoksiye yanıt olarak VEGF'yi indükleyebilme yeteneğini araştırmışlar ve normoksik şartlarda VEGF düzeyleri arasında fark olmamasına rağmen, hastaların hipoksik şartlarda VEGF indükleyebilme yetenekleri arasında farklılıklar olduğunu görmüşlerdir. Kollaterali olan hastaların monositlerinde hipoksi durumunda daha yüksek VEGF mRNA düzeylerinin olduğu bulunmuştur.²⁴⁸

Çalışmalar kemik iliği kaynaklı endotelial progenitör hücrelerin vasküler hasar sonrası endotelial rejenerasyon ve aterosklerotik plak progresyonunun inhibisyonunda önemli olduğunu göstermiştir. CD34+KDR+ hücreler olarak tanımlanan dolaşan EPC sayısının diyabet, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında azaldığı, sağlıklı insanlarda da endotel fonksiyonlarıyla EPC sayısı arasında negatif bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır.¹⁸⁰ Hayvan çalışmalarında EPC'lerin anjiyogenez ile postnatal vaskülogenezde rol oynadığı ve kemik iliği kaynaklı periferik kandan izole edilen otolog EPC'lerin intramiyokardiyal transplantasyonunun kollateral kanal gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Lev ve arkadaşları ST elevasyonsuz MI' dan 1 hafta sonra perkutan koroner girişim yapılacak 20 hastada kollateral gelişimi olanlarda EPC sayısını kollaterali olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır.²⁴⁹ Lambiese ve arkadaşları da izole LAD tutulumu olan hastalarda CD 34/ CD 133 pozitif EPC' ler ile kollateral akım indeksi arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulmuşlardır.²⁴⁰ Biz de yaptığımız çalışmada Rentrop sınıfı arttıkça CD 34 düzeyinin arttığını bulduk. Miyokart iskemisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda iskeminin kemik iliğinden EPC mobilizasyonunu indüklediği görülmüştür.²⁵⁰ Ayrıca bilinen koroner arter hastalığı olanlarda tek epizotluk egzersiz ilişkili iskeminin bile olayı takiben 24-48 saat boyunca periferik kandaki EPC sayısında geçici olarak yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.²⁵¹ Kollateral gelişiminde etkili olan en önemli faktörlerden biri de hipoksik stimülasyondur. Yaygın kollateral gelişimine neden olacak hipoksik stimülasyon aynı zamanda periferik kanda EPC sayısının artışına neden olabilir.²⁴⁹

Homosistein kardiyovasküler hastalıklar ve venöz tromboz için majör bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. 20 prospektif çalışmadan yapılan bir meta analizde homosistein seviyesindeki 5 mmol/L'lik artışın koroner arter hastalığı riskinde % 32 ve strok riskinde % 59 artışla ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁵² Homosistein sonrası hızlı bir şekilde endotel disfonksiyonunun başladığı ve homosisteinin endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Nagai ve arkadaşları yüksek homosistein düzeylerinin endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu bozarak anjiyogenezi inhibe ettiğini göstermişlerdir.¹⁵ Woo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı katılımcılarda homosistein düzeyi normal olanlar ile karşılaştırıldığında homosistein düzeyi yüksek olanlarda endotel fonksiyonlarında ve akım ilişkili brakial arter dilatasyonunda bozulma olduğu görülmüştür.⁴⁶ Sayar ve arkadaşları çalışmalarında tek damar oklüzyonu olan 56 koroner arter hastasında homosistein düzeyini kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlar, ancak tek damar oklüzyonu olup iyi ve kötü kollateral gelişimi olan gruplar arasında homosistein düzeyi arasında anlamlı fark bulamamışlardır.²⁵³ Bununla beraber Nagai ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada tek damar oklüzyonu olan koroner arter hastalarında kötü kollateral gelişimi olan grupta homosistein düzeyini iyi kollateral gelişimi olan gruba göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.²⁵⁴ Biz de çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde koroner arter hastalığı olanlarda homosistein düzeyini normal koroner arterlere sahip olan kontrol grubundan daha yüksek bulduk. Ancak homosistein düzeyi ile Rentrop sınıfı arasında ilişki saptamadık. Önceki çalışmalar kollaterali olan hastalarda çok damar hastalığının daha sık olduğunu göstermiştir^{241,255}. Kollaterali olan hastaların koroner arter lezyonlarının daha yaygın ve daha ciddi olması ve homosistein düzeyinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile paralel olması sonuçta etkili olabilir.

Lp(a)'nın endotel disfonksiyonu yaptığı bilinmekle beraber kollateral gelişimi ve Lp(a) arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Duan ve arkadaşları hiperkolesterolemik ratlarda kollateral damar formasyonu ve anjiyogenezin bozulduğunu göstermiştir.²²⁹ Hiperkolesterolemi ile ilişkili endotel disfonksiyonu olduğu ve endotel kaynaklı nitrik oksit salınımının azaldığını, bunun da anjiyogenezi bozduğunu ileri sürmüşlerdir. Yakın zamanda Wu ve arkadaşları yüksek Lp (a) düzeyinin normal total, LDL ve HDL kolesterolü olanlarda akım ilişkili brakial arter dilatasyonu ile ters ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.²⁵⁶ Morishita ve arkadaşları yüksek

serum Lp(a) konsantrasyonunun farelerde bozulmuş periferik kollateral gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁶ Lp(a)'nın anjiyogenik etkileri olan TGF- β inhibisyonu yolu ile veya VEGF sentez ya da salınımını ya da VEGF'nin anjiyogenik etkilerini engelleyerek anjiyogenezi inhibe edebileceği düşünülmüştür. Aras ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tek major koroner arterinde total oklüzyonu bulunan koroner arter hastalarında Lp(a) düzeyini kötü kollateral gelişimi olanlarda iyi kollateral gelişimi olanlara göre belirgin şekilde yüksek bulmuşlardır.²⁵⁷ Biz çalışmamızda kollaterali olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber diğer gruplara göre Lp(a) düzeyini daha yüksek olarak bulduk. Bu durum kollaterali olan hastaların koroner arter lezyonlarının daha ciddi ve yaygın olmasından kaynaklanabilir.²⁵⁵ Ancak her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının nedeni de aterosklerozun ve koroner kollateral gelişiminin patogenezinde lipoprotein (a)'nın tek başına etkili olmaması nedeniyle olabilir. Bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut miyokart enfarktüsünde koroner arterin 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. İyi gelişmiş koroner kollaterallerin global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildiren pek çok yayın vardır.¹⁴⁷ Kollateral arterler tarafından sağlanan perfüzyonun miyokard canlılığının sürdürülmesinde de faydası olmaktadır. Arat ve arkadaşları ise koroner anjiyografi yapılan 40 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada koroner kollateral damar gelişimi olanlarda kollateral gelişimi olmayan hastalara göre global sol ventrikül sistolik fonksiyonu daha düşük, sol ventrikül volümlerini daha büyük bulmuşlardır.²⁵⁸ Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte kollaterali olan ve olmayan hastalar arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonu açısından anlamlı fark yoktu. Ancak kollaterali olan grupta duvar hareket bozukluğunu, kollaterali olmayan gruba göre daha fazla bulduk. Bunun nedeni kollaterali olan hastaların koroner arter lezyonlarının kollaterali olmayan hastalara göre daha yaygın ve kritik olması olabilir.²⁵⁵ Ayrıca bu hastaların uzun dönemde daha fazla iskemik hasarlanmaya maruz kalmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Diyabeti ve koroner arter hastalığı olanlar diyabetik olmayanlara göre daha kötü klinik sonlanıma sahiptir. Bu hastalarda mortalite, kalp yetresizliği ve post MI anjina gibi MI ile ilgili komplikasyonlar daha sıktır. Diyabetiklerde riski arttıran bir diğer faktör de kötü kollateral gelişimidir. Abacı ve arkadaşları en az bir koroner arterinde % 70' in üzerinde darlık bulunan hastalardan diyabeti olan ve olmayanları karşılaştırmışlar ve diyabetik olanlarda kollateral skorunun diyabeti olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğunu görmüşlerdir.¹⁴¹ Islam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 36 diyabetik koroner arter hastasını 50 diyabetik olmayan hasta ile karşılaştırmış, diyabetik hastalarda kollateral gelişiminin daha zayıf olduğunu görmüşlerdir.²⁵⁹ Melinodis ve arkadaşları ise diyabeti olan 463 koroner arter hastasını diyabeti olmayan 227 hasta ile karşılaştırdıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda Rentrop III kollateral sıklığını diyabeti olmayanlara göre daha fazla bulmuşlardır.²⁶⁰ Biz de çalışmamızda Rentrop sınıfı arttıkça DM sıklığının azaldığını bulduk. Diyabetik hastalarda kötü kollateral gelişiminin birden çok açıklaması olabilir. Sodha ve arkadaşları koroner arter by pass cerrahisi yapılacak 10 diyabetik ve 11 diyabetik olmayan hastanın miyokart dokusu üzerinde yaptıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda endostatin ve anjiyostatin gibi antianjiyogenik proteinlerin arttığını ve bunların düzeylerinin de kollateral gelişimi ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.²⁶¹ Tchaikovski ve arkadaşlarının yakın zamanda diyabetik hastaların monositlerinde VEGF'ye direnç olduğunu bildirmişlerdir.²⁶² Diyabet ayrıca endotel disfonksiyonu yaparak, EPC sayı ve fonksiyonunu bozarak, direk olarak VEGF düzeyini ya da indirek olarak VEGF'nin etkinliğini azaltarak kollateral gelişimini bozabilir. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda VEGF düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşük olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bir çok çalışmada kollateral gelişimi ile farklı verilerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Literatürde klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin ayrı ayrı veya birlikte incelendiği çalışmalar mevcuttur. Tatlı ve arkadaşları obesite, Koerselman ve arkadaşları sigara ve alkol kullanımı, Islam ve arkadaşları DM varlığı ile kollateral gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Lambiese ve arkadaşları VEGF ve EPC, Nagai ve arkadaşları homosistein, Aras ve arkadaşları Lp(a) düzeylerinin kollateral gelişimi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Mouquet ve arkadaşları ise metabolik sendrom varlığı ile, hiperglisemi, insülin rezistansı ve plazminojen aktivatör inhibitör-1

düzelelerinin kollateral gelişimi ile ilişkisini incelemişlerdir. En fazla sayıda parametre içeren çalışmalardan biri Pohl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Pohl ve arkadaşları yaş, cinsiyet, önceki MI öyküsü, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, aile öyküsü gibi kardiyovasküler risk faktörleri, vücut kitle indeksi, kan basıncı, kalp hızı, kullanılan ilaçlar, lipit profili, koroner anjiyografi bilgilerini içeren 32 parametrenin kollateral gelişimi ile ilişkisini incelemişlerdir. Biz de çalışmamızda aynı anda kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü), fizik muayene bulguları (boy, kilo, bel ve kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız), kullanılan ilaçlar gibi klinik özellikler, ekokardiyografik bulgular ve laboratuvar parametrelerinin (lipit profili, homosistein, Lp(a), VEGF, CD 34 düzeyleri) koroner kollateral gelişimi ile ilişkisini araştırdık. Kollateral gelişimi ile EPC sayısı arasında pozitif, DM varlığıyla negatif korelasyon saptadık. Ancak bu konuda daha çok sayıda hasta içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Hasta sayısının az olması çalışmanın anlamını sınırlandırmaktadır.
2. Kollateral derecelendirmesi anjiyografik değerlendirmeye göre yapılmıştır. Anjiyografi sadece 100 mikronun üzerindeki kollateral damarları göstermektedir.
3. Çalışmaya alınan hastalarda sadece periferik kan VEGF ve CD 34 seviyelerine bakılmıştır. Hastaların lokal VEGF ve CD 34 konsantrasyonları incelemek üzere koroner sinüs veya koroner arterden kan örneği alınması durumunda farklı sonuçlar elde etmek mümkün olabilirdi.

6. SONUÇLAR

1. Kardiyovasküler risk faktörleri, fizik muayene özellikleri ve kardiyovasküler ilaç kullanımı ile kolleteral gelişimi arasında ilişki bulunmamaktadır.
2. Anjiyografik olarak kollateral damarları olan ve olmayan koroner arter hastalarında plazma VEGF seviyeleri farklılık göstermemektedir.
3. Periferik kan CD 34 düzeyi koroner kollateral gelişimi ile pozitif ilişkilidir.
4. Homosistein düzeyleri koroner arter hastalarında yüksek olmakla birlikte kollateral gelişimi ile ilişkisi yoktur.
5. Lipoprotein (a) düzeylerinin koroner kollateral gelişimi ile ilişkisi yoktur.
6. Kollaterali olan hastalarda sol ventrikül duvar hareket bozukluğu kollaterali olmayanlardan fazladır.
7. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha kötü kollateral gelişimi mevcuttur.

Bu alışma Çukurova Üniversitesi Rektrlğ Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: TF2008LTF22)

KAYNAKLAR

1. **Rudd J , Daavies J, Weisberg P.** Topol Textbook of Cardiovascular Medicine. 3th Ed., Lipincot Williams Wilkins, **2008**.
2. **Schaper W, Ito WD.** Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* **1996**; 79:911-919.
3. **Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y,** SMART study Group. Prognostic significance of coronary collateral in patients with coronary heart disease having percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* **2005**; 96(3):390-4.
4. **Schaper W, Buschman I.** Collateral circulation and diabetes. *Circulation* **1999**; 99: 2224-2226.
5. **Urbich C, Dimmeler S.** Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular biology. *Circ Res* **2004**; 95:343-53.
6. **Shintani S, Murohara T, Ikeda H .** Mobilization of endothelial progenitor cells in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* **2001**; 103:2776–9.
7. **Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A.** Different signal transduction properties of *KDR* and *Flt1*, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* **1994**; 269:26988–26995.
8. **Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T.** Prevalance of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* **1989**; 79: 1180–1188.
9. **Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR.** Homocysteine-induced arteriosclerosis: The role endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* **1976**; 58: 731– 741.
10. **Loscalzo J.** Lipoprotein(a), A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* **1990**; 10:672–679.
11. **Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A.** Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middleaged men. *Am J Cardiol* **1996**; 7:1179–1184.
12. **Morishita R, Sakaki M, Yamamoto K, Iguchi S, Aoki M, Yamasaki K.** Impairment of collateral formation in lipoprotein(a) transgenic mice: therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* **2002**; 105:1491–1496.
13. **Tepper OM, Capla JM, Galiano RD, Ceradini DJ, Callaghan MJ, Kleinman ME, Gurtner GC.** Adult vasculogenesis occurs through in situ recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood* **2005**; 105:1068-1077.
14. **Carmeliet P.** Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* **2000**; 6:389–395.
15. **Nagai Y, Tasaki H, Takatsu H, Nihei S, Yamashita K, Toyokawa T.** Homocysteine inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Comm* **2001**; 281: 726– 731.
16. **Morishita R, Sakaki M, Yamamoto K, Iguchi S, Aoki M, Yamasaki K.** Impairment of collateral formation in lipoprotein(a) transgenic mice: therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* **2002**; 105:1491–1496.

17. **Wilson PW.** Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* **1994**; 7:7-12.
18. **Lee, AJ, Price, JF, Russell, MJ.** Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* **2004**; 110:3075.
19. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* **2002**; 106:3143.
20. **Cooper, R, Cutler, J, Des vigne-Nickens, P.** Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* **2000**; 102:3137.
21. **Murabito, JM, Evans, JC, Larson, MG.** The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* **2003**; 163:1939.
22. **Cooper, R, Cutler, J, Des vigne, Nickens, P.** Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* **2000**; 102:3137.
23. **Mitchinson MJ.** The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* **1994**; 48:149-51.
24. **Noll G, Lüscher TF.** Influence of lipoproteins on endothelial function. *Thromb Res* **1994**; 74:45-54.
25. **Lerman A, Burnett JC.** Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* **1992**; 86:12-19.
26. **Davies MG, Ramkumar V, Geetys T.** The expression and functional of Gprotein in experimental intimal hyperplasia. *J Clin Invest* **1994**; 94:1680-89.
27. **Irani K, Herzlinger S, Finkel T.** RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1994**; 202:1252-58.
28. **Westerbond A, Mýlls J, Marek JM.** Immunocytochemical determination of cell type and proliferation rate in human vein graft stenosis. *J Vasc Surg* **1997**; 25(1):64-73.
29. **Faruqi RM, Di Corleto PE.** Mechanism of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* **1993**; 69:19-29.
30. **Loscalzo J.** The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* **1992**; 86:95-9.
31. **Libby P, Li H.** Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* **1993**; 92:538-9.
32. **Lawrence R, Chang L, Seibenlist U.** Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF-KB-like activity. *J Biol Chem* **1994**; 46:28913-8.

33. **Porreca E, Febbo C, Reale M.** MCP-1 is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* **1997**; 34(1):58-65.
34. **Rosenfeld ME, Yáa-Herttuala S, Lipton BA.** Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* **1992**; 140:291-300.
35. **Clinton SK, Libby P.** Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med* **1992**; 116:1292-300.
36. **Jovinge S, Nilson A, Rengstrom J.** TNF α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler-Thromb* **1997**; 17(3):490-7.
37. **Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A.** Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. *Am J Hypertens* **1994**; 7:661-74.
38. **Lindner V, Reidy MA.** Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against bFGF. *Proc Natl Acad Sci USA* **1992**; 88:3739-43.
39. **Border WA, Noble NA.** Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* **1994**; 330:1431-38.
40. **Fosyth EA, Aly HM, Najjar SF.** TGF β inhibits the proliferative effect of insulin vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* **1997**; 23(5):432-6.
41. **Yamashita J, Itoh H, Ogawa Y.** Opposite regulation of Cx43 homeobox expression by Ang II. *Hypertension* **1997**; 29(1):381-7.
42. **Anggard E.** Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. *Lancet* **1994**; 343:1199-206.
43. **Meyer GR, Herman AG.** Vascular endothelial dysfunction. *Prog-Cardiovasc Dis* **1997**; 39(49):325-42.
44. **Pencera P, Minuz P, Rossi L.** Post ischemic hyperemia is subject with lower limbs obstructive arteriopathy: role of PGI₂ and ET. *Angiology* **1997**; 48(2):149-55.
45. **Wilson, PW.** Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* **1994**; 7:7S.
46. **Wilson, PW, D'Agostino, RB, Levy, D.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* **1998**; 97:1837.
47. **Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**; 364:937.
48. **Greenland, P, Knoll, MD, Stamler, J.** Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* **2003**; 290:891.
49. **Jousilahti, P, Vartiainen, E, Tuomilehto, J.** Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* **1999**; 99:1165.

50. **Kannel, WB, McGee, DL.** Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* **1979**; 59:8.
51. **Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG.** Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* **1996**; 93:450.
52. **Mora, S, Otvos, JD, Rifai, N.** Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* **2009**; 119:931.
53. **Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **2002**; 360:1903.
54. **Wilking, SVB, Belanger, AJ, Kannel, WB.** Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* **1988**; 260:3451.
55. **Sipahi, I, Tuzcu, EM, Schoenhagen, P.** Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 48:833.
56. **Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **2000**; 342:145.
58. **Nissen, SE, Tuzcu, EM, Libby P.** Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* **2004**; 292:2217.
59. **Al-Delaimy, WK, Merchant, AT, Rimm, EB.** Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* **2004**; 116:236.
60. **Vaccaro, O, Eberly, LE, Neaton, JD.** Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* **2004**; 164:1438.52. 59
61. **Sasso, FC, Carbonara, O, Nasti, R.** Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA* **2004**; 291:1857.
62. **Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY.** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* **2005**; 353:2643.
63. **Shepherd, J, Cobbe, SM, Ford, I.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* **1995**; 333:1301.
64. **Downs, JR, Clearfield, M, Weis, S.** for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* **1998**; 279:1615.
65. **Roncaglioni, MC, Santoro, L, D'Avanzo, B.** Role of family history in patients with myocardial infarction: An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* **1992**; 85:2065.

66. **Sesso, HD, Lee, IM, Gaziano, JM.** Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* **2001**; 104:393.
67. **Lloyd-Jones, DM, Nam, BH, D'Agostino RB, Sr.** Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* **2004**; 291:2204.
68. **Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG.** Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* **1996**; 93:450.
69. **Myers, J, Prakash, M, Froelicher, V.** Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* **2002**; 346:793.
70. **Wei, M, Gibbons, LW, Mitchell, TL.** Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* **2000**; 101:2047.
71. **Wolk, R, Berger, P, Lennon, RJ.** Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* **2007**; 28:292
72. **Rexrode KM, Carey VJ, Henekens CH:** Abdominal adiposity and coronary heart disease in women *JAMA* **1998**; 280: 1843
73. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle age men *JAMA* **2001**; 288:2486
74. **Wilhelmsson, C, Vedin, JA, Elmfeldt, D.** Smoking and myocardial infarction. *Lancet* **1975**; 1:415.
75. **Wilson, PW, Bozeman, SR, Burton, TM.** Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* **2008**; 118:124.
76. **Camargo, CA, Stampfer, MJ, Glynn, RJ.** Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation* **1997**; 95:577.
77. **Donahue, RP, Abbott, RD, Reed, DM.** Alcohol and hemorrhagic stroke: The Honolulu Heart Program. *JAMA* **1986**; 255:2311.
78. **Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, R.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **2002**; 288:321.
79. **Grady, D, Herrington, D, Bittner, V.** Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* **2002**; 288:49.
80. **Ridker, PM, Buring, JE, Shih, J.** Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* **1998**; 98:731.
81. **Dhingra, R, Sullivan, LM, Fox, CS.** Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* **2007**; 167:879.
82. **Foley, RN, Collins, AJ, Herzog, CA.** Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* **2009**; 20:397.

83. **Wong, TY, Klein, R, Sharrett, AR.** Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* **2002**; 287:1153.
84. **Danesh, J, Wheeler, JG, Hirschfield, GM.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:1387-70. 161
85. **Zhang, R, Brennan, ML, Fu, X.** Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* **2001**; 286:2136.
86. **Ridker, PM, Rifai, N, Stampfer, MJ, Hennekens, CH.** Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy Men. *Circulation* **2000**; 101:1767.
87. **Pai, JK, Pischon, T, Ma, J.** Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* **2004**; 351:2599.
88. **Blankenberg, S, Tiret, L, Bickel, C.** Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* **2002**; 106:24.
89. **Blankenberg, S, Rupprecht, HJ, Bickel, C.** Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2001**; 104:1336.
90. **Greenland, P, Daviglus, ML, Dyer, AR.** Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* **1999**; 149:853.
91. **Hill, JM, Zalos, G, Halcox, JP.** Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* **2003**; 348:593.
92. **Thum, T, Tsikas, D, Stein, S.** Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46:1693.
93. **Cooke, JP.** Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* **2004**; 109:1813.
94. **Kissel, CK, Lehmann, R, Assmus, B.** Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* **2007**; 49:2341.
95. **Schnabel, R, Blankenberg, S, Lubos, E.** Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* **2005**; 97:e53.
96. **Boger, RH, Sullivan, LM, Schwedhelm, E.** Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* **2009**; 119:1592.
97. **Garza, CA, Montori, VM, McConnell, JP.** Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82:159.
98. **Smeeth, L, Thomas, SL, Hall, AJ.** Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* **2004**; 351:2611.
99. **Stec, JJ, Silbershatz, H, Tofler, GH.** Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation* **2000**; 102:1634.

101. **Danesh, J, Lewington, S, Thompson, S.** Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* **2005**; 294:1799.
102. **Whincup, PH, Danesh, J, Walker, M.** von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* **2002**; 23:1764.
103. **Barker, DJP.** Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* **1995**; 311:171.
104. **Barker, DJ, Osmond, C, Simmonds, SJ, Wield, GA.** The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* **1993**; 306:422.
105. **Hakonarson, H, Thorvaldsson, S, Helgadóttir, A.** Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* **2005**; 293:2245.
106. **Agmon, Y, Khandheria, BK, Meissner, I.** Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: A population-based study. *Circulation* **2000**; 102:2087.
107. **Yamanaka O, Hobbs RE.** Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc. Diagn.* **1990**;21;28
108. **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.
109. **Fujita, M, Sasayama, S, Ohno, A.** Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* **1987**; 57:139.
110. **Newman PE.** The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* **1981**; 102:431-45.
111. **Altman JD, Bache RJ.** The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* **1997**; 17-21.
112. **Levin, DC.** Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* **1974**; 50:831.
113. **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.
114. **Kanazawa T.** Coronary collateral circulation- its development and function. *Jpn Circ J* **1994**; 151:65.
115. **Schaper, W.** Collateral vessel growth in the human heart: Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation* **1996**; 94:600.
116. **Wustmann, K, Zbinden, S, Windecker, S.** Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* **2003**; 107:2213.
117. **Kurotobi, T, Sato, H, Kinjo, K.** Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44:28.
118. **Schaper W.** Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* **1967**; 23:595-6.
119. **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.

120. **Chillian WM, Mass HJ, Williams SE.** Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol* **1990**; 25:1103.
121. **Marcus ML, Harrison DG.** Physiologic basis for myocardial perfusion imaging. A companion to *Braunwald's Heart disease*. Philadelphia: W B.Sounders Co, **1991**:8-23
122. **Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J.** The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* **1988**; 31:57.
123. **Schapper W and Buschmann I.** Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* **1999**; 43:835-7.
124. **Ganz P, Braunwald E.** Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: *Braunwald E (Ed.). Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. 6th Ed., WB Saunders Company, **1997**;Chapter 34:1087-108.
125. **Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R.** Determinant of collateral filling observed during sudden controlled coronary arter occlusion in human subject. *J am Coll Cardiol* **1989**; 13:297-303.
126. **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.
127. **Piek JJ, Van Leiberger RA, Koch KT, Peters RJ, David GK.** Clinical, angiografik and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J am Coll Cardiol* **1997**; 29:275-82.
128. **Fulton WF.** The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* **1964**; 9:18-23.
129. **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.
130. **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.
131. **Hojo, Y, Ikeda, U, Zhu, Y.** Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 35:968.
132. **Isner JM.** Angiogenesis. In: *Topol EJ (Ed), Textbok of cardiovascular Medicine*, Lippincott-Raven Publishers **1998**: 2491-518.
133. **Lazaraus DF, Scheinowitz M, Shou M.** Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* **1995**;91:145.
134. **Ganz P, Braunwald E.** Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: *Braunwald E Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. Six edition WB Saunders Company **1997**: Chapter 34:1087-108.
135. **Schaper W.** Influence of physical exercise on coronary collateral blood flow in chronic experimental two-vessel occlusion. *Circulation* **1982**; 65:905-12.
136. **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

137. **Fabre, JE, Rivard, A, Magner, M.** Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis In vivo. *Circulation* **1999**; 99:3043.
138. **Zbinden, S, Brunner, N, Wustmann, K.** Effect of statin treatment on coronary collateral flow in patients with coronary artery disease. *Heart* **2004**; 90:448.
139. **Meier, P, Zbinden, R, Togni, M.** Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* **2007**; 49:15.
140. **Tanaka, T, Fujita, M, Makae, I.** Improvement of exercise capacity by sarpogrelate as a result of augmented collateral circulation in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 32:1982.
141. **Abaci, A, Oguzhan, A, Kahraman, S.** Effect of diabetes mellitus on formation of collateral vessels. *Circulation* **1999**; 99:2239.
142. **Waltenberger, J, Lange, J, Kranz, A.** Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* **2000**; 102:185.
143. **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.
144. **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.
145. **Mills, JD, Fischer, D, Villanueva, FS.** Coronary collateral development during chronic ischemia: serial assessment using harmonic myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 36:618.
146. **Sabia, PJ, Powers, ER, Ragosta, M.** An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* **1992**; 327:1825.
147. **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 infarction. *J Am Coll Cardiol* **1985**; 5:827.
148. **Habib, GB, Heibig, J, Forman, SA.** Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *Circulation* **1991**; 83:739.
149. **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.
150. **Rentrop, KP, Feit, F, Sherman, W, Stecy, P.** Late thrombolytic 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.
151. **Hirai, T, Fujita, M, Nakajima, H.** Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* **1989**; 79:791.

152. **Elsman, P, van 't, Hof AW, de Boer, MJ**. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* **2004**; 25:854.
153. **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.
154. **Takeshita S, Zheung LP, Brogi E**. Theroeutic angiogenesis A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hindlimb model *J Clin Invest* **1994**; 93:662.
155. **Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R**. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of ph VEGF 165 in patient with ischemic limb. *Lancet* **1996**; 348:370.
156. **Scuhammer B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T**. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* **1998**; 97: 645.
157. **J. Waltenberger**. Modulation of growth factor action: implication for the treatment of cardiovascular diseases. *Circulation* **1997**, 4083–4094.
158. **Bikfalvi A**. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* **2004**; 68:1017-21.
159. **Thomas KA**. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* **1996**; 271:603-6.
160. **Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ**. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* **2004**; 87:95-104.
161. **Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H**. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 35:968–973.
162. **Ambrose JA, Winters SL, Stren A**. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* **1985**; 5:609.
163. **Suzuki T, Hosokawa H, Yokoya K**. Time-dependent morphologic characteristics in angiographic chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* **2001**; 88:167-169.
164. **Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM**. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions. Influence of occlusions duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* **1997**; 29:955-963.
165. **Tayebjee, MH, Lip, GY, MacFadyen, RJ**. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM* **2004**; 97:259.
166. **Ortega N, L'faqih F-E, Plouet J**. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell* **1998**; 90:381-390.
167. **Ferrara N, Smyth TD**. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* **1997**; 18(1):4-25.
168. **S. Banai, M.T. Jaklitsch, M. Shou**. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* **1994**; 2183–2189.
169. **Ferrara N, Houck H, Jakeman L**. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr. Rev* **1992**; 13:18–32.

170. **Zachary I.** Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol* **2001**; 280:1375-C1386.
171. **Neufeld G, Cohen T, Gengrinovich S and Poltorak Z.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* **1999**; 13:9-22.
172. **Lemström KB, Krebs R, Nykänen AI.** Vascular endothelial growth factor enhances cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* **2000**; 105: 2524-2530.
173. **Soeki, Tamura T, Shinohara H.** Role of circulating vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* **2000**; 15:105–111.
174. **Othuyse, Moons L, Storkebaum E.** Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat. Genet* **2001**; 28: 131–138.
175. **Shweiki, D, Itin, A, Neufeld, G.** Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J Clin Invest* **1993**; 91:2235.
176. **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.
177. **Lyngbaek S, Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP.** Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart. *Basic Res Cardiol* **2007**; 102: 101–114.
178. **Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Phippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA.** Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* **2003**; 108:457–463.
179. **Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S.** Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* **2001**; 89:E1–E7.
180. **Fadini G P, Kreutzenberg S, Coracina A, Baesso I.** Circulating CD341 cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *European Heart Journal* **2006**; 27: 2247–2255.
181. **Lyngbaek S, Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP.** Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart. *Basic Res Cardiol* **2007** ; 102: 101–114.
182. **Urbich C, Dimmeler S.** Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* **2004**; 95:343–353.
183. **Heeschen C, Lehmann R, Honold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S.** Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* **2004**; 109: 1615–1622.
184. **Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G.** Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* **2005**; 353:999–1007.
185. **Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH.** Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* **2003**; 108: 457–63.

186. **Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A.** Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* **2001**; 89:E1–7
187. **Scheubel RJ, Zorn H, Rolf-Edgar S.** Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* **2003**; 42:2073–80.
188. **Edelberg JM, Tang L, Hattori K, Lyden D, Rafii S.** Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function. *Circ Res* **2002**; 90:e89–e93.
189. **Rivard A, Berthou-Soulie L, Principe N.** Age dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity. *J Biol Chem* **2000**; 275:29643–7.
190. **Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA.** Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest* **1996**; 98:899–905.
191. **Laufs U, Werner N, Link A.** Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* **2004**; 109:220–6.
192. **Rehman J, Li J, Parvathaneni L.** Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 43:2314–8.
193. **Sandri M, Adams V, Gielen S.** Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* **2005**; 111:3391–9.
194. **Hill JM, Zalos G, Halcox JP.** Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* **2003**; 348:593–600.
195. **Imanishi T, Hano T, Matsuo Y, Nishio I.** Oxidized low-density lipoprotein inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial progenitor cell differentiation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2003**; 30:665–70.
196. **Imanishi T, Hano T, Nishio I.** Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens* **2005**; 23:97–104.
197. **Imanishi T, Hano T, Nishio I.** Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens* **2005**; 23:97–104.
198. **Loomans CJM, deKoning EJP, Staal FJT.** Endothelial progenitor cell dysfunction. A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type I diabetes. *Diabetes* **2004**; 53:195–9.
199. **Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al.** Human endothelial progenitor cells from type II diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* **2002**; 106:2781–6.
200. **Krankel N, Adams V, Linke A.** Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2005**; 25:698–703.
201. **Kondo T, Hayashi M, Takeshita K.** Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2004**; 24:1442–7.
202. **Chen JZ, Zhu JH, Wang XX.** Effects of homocysteine on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *J Mol Cell Cardiol* **2004**; 36:233–9.

203. **Heeschen C, Lehman R, Honold J.** Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* **2004**; 109: 1615–22.
204. **George J, Goldstein E, Abashidze S.** Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J* **2004**; 25:1003– 8.
205. **Shintani S, Murohara T, Ikeda H.** Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **2001**; 103:2776 –9.
206. **Thum T, Fraccarollo D, Galuppo P.** Bone marrow molecular alterations after myocardial infarction: impact on endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* **2006**; 70:50–60.
207. **Assmus B, Urbich C, Aicher A.** HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* **2003**; 92:1049 –55.
208. **Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y.** HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* **2001**; 108:399–405.
209. **Dimmeler S, Aicher A, Vasa M.** HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* **2001**; 108:391–7.
210. **Assmus B, Urbich C, Aicher A.** HMG-CoA reductaseinhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* **2003**; 92:1049 –55.
211. **Bahlmann FH, deGroot KD, Mueller O, Hertel B, Haller H, Flisser D.** Stimulation of endothelial progenitor cells. A new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* **2005**; 45:526 –9.
212. **Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX, Hui ZJ, Peng SY.** Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* **2004**; 18:203–9.
213. **Strehlow K, Werner N, Berweiler J.** Estrogen increases bone marrow–derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* **2003**; 107:3059–65.
214. **Iwakura A, Luedemann C, Shastry S.** Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase–dependent mobilization of bone marrow–derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation* **2003**; 108:3115–21.
215. **Butzal M, Loges S, Schweizer M.** Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res* **2004**; 300:65–71
216. **Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U.** PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* **2005**; 183:163–7.
217. **Bahlmann FH, DeGroot K, Duckert T.** Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney Int* **2003**; 64:1648 –52.
218. **Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE.** Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* **1998**; 49: 31– 62.
219. **McCully KS.** Vascular pathology of homocystinemia: Implications for the development of arteriosclerosis. *Am J Pathol* **1969**; 56: 111 –128.

220. **Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D.** A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* **1992**; **268**: 877–881.
221. **McCully, KS.** Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* **1969**; 56:111.
222. **Poddar, R, Sivasubramanian, N, DiBello, PM.** Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* **2001**; 103:2717.
223. **Majors, A, Ehrhart, LA, Pezacka, EH.** Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**; 17:2074.
224. **Al-Obaidi, MK, Philippou, H, Stubbs, PJ.** Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* **2000**; 101:372.
225. **Woo, KS, Chook, P, Lolin, YI.** Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for endothelial dysfunction in humans. *Circulation* **1997**; 96:2542.
226. **Title, LM, Cummings, PM, Giddens, K.** Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 36:758.
227. **Ingrosso, D, Cimmino, A, Perna, AF, Masella, L.** Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinaemia in patients with uraemia. *Lancet* **2003**; 361:1693.
228. **Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R.** Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1994**; 91: 6369– 6373.
228. **Chambers JC, Mc Gregor A, Jean Marie J, Obeid OA, Kooner JS.** Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: An effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* **1999**; 99: 1156– 1160.
229. **Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T.** Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2000**; 20: 2579– 2585.
231. **Steyrer, E, Durovic, S, Frank, S.** The role of lecithin:cholesterol acyltransferase for lipoprotein(a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest* **1994**; 94:2330.
232. **Loscalzo, J, Weinfeld, M, Fless, GM.** Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* **1990**; 10:240.
233. **Genest, JJ, Martin-Munley, SS, McNamara, JR.** Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* **1992**; 85:2025.
234. **Grainger, DJ, Kemp, PR, Liu, AC.** Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* **1994**; 370:460.
235. **Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa K, Sumiyoshi T, Hosoda S.** Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 26:1242–1250.

236. **Morishita R, Sakaki M, Yamamoto K, Iguchi S, Aoki M, Yamasaki K.** Impairment of collateral formation in lipoprotein(a) transgenic mice: therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* **2002**; 105:1491–1496.
237. **Hansen J.** Coronary collateral circulation: clinical significance on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* **1989**; 117:290–5.
238. **Levin DC.** Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. **1974**; 50:831–837. **Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere P PTh.** Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation*. **2003**; 107:2507–2511.
239. **Wustmann K, Zbinden S, Windecker S.** Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* **2003**; 107:2213–2220.
240. **Pier D, Lambiase, PhD, Richard J, Salman Rahman, Y. Gloria Meng, Clifford A. Bucknall, Simon R. Redwood, Jeremy D. Pearson, Michael S. Marber.** Circulating Humoral Factors and Endothelial Progenitor Cells in Patients With Differing Coronary Collateral Support *Circulation* **2004**; 109:2986-2992.
241. **Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H.** Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: Functional collateral channel measurements in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 38: 1872– 1878.
242. **Mouquet F, Cuilleret F, Susen S.** Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *European Heart Journal* **2009**; 30, 840-849.
243. **Olijhoek J, Koerselman J, Jaegere P .** Presence of the Metabolic Syndrome Does Not Impair Coronary Collateral Vessel Formation in Patients With Documented Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* **2005**; 28; 683-639.
244. **Tatlı E, Yıldız M, Gül C.** Effect of obesity on Coronary Collateral Vessel Development in Patients with Coronary Artery Disease. *Angiology* **2005**; 56:657.
245. **Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C.** Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* **1997**; 95:1030–1037.
246. **Jonathan A. Sherman, MDa,b, Amy Hall, BSb, David J. Malenka, MDa, Ebo D. De Muinck, MD, PhDa,b, and Michael Simons, MD.** Humoral and Cellular Factors Responsible for Coronary Collateral Formation. *Am J Cardiol* **2006**; 98:1194 –1197.
247. **Carlo Briguori, Ugo Testa, Antonio Colombo, Eleonora Petrucci, Gerolama Condorelli, Flavio Airoldi, Cesare Peschle, Gianluigi Condorelli.** Relation of Various Plasma Growth Factor Levels in Patients With Stable Angina Pectoris and Total Occlusion of a Coronary Artery to the Degree of Coronary Collaterals *Am J Cardiol* **2006**; 97:472– 476.
248. **Aylit Schultz, Lena Lavie, Irit Hochberg, Rafael Beyar, Tzachi Stone, Karl Skorecki, Peretz Lavie, Ariel Roguin, Andrew P. Levy.** Interindividual Heterogeneity in the Hypoxic Regulation of VEGF Significance for the Development of the Coronary Artery Collateral Circulation. *Circulation* **1999**; 100:547-552

249. **Eli I. Lev, Neal S. Kleiman, Yochai Birnbaum, David Harris, Martin Korbling, Zeev Estrov.** Circulating Endothelial Progenitor Cells and Coronary Collaterals in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction *Journal of Vascular Research* **2005**; 42:408-414
250. **Perera D, Kanaganayagam G, Marber M.** Stem cells in unstable angina: the dynamic duo. *Eur Heart J* **2004**; 25:999-1000.
251. **Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G, Hambrecht R.** Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2004**; 24:684-690.
252. **Wald DS, Law M, Morris JK.** Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* **2002**; 325: 1202– 1206.
253. **Nurten Sayar, Sait Terzi, Tuba Bilsel, Hale Yaka Yilmaz.** Plasma homocysteine Concentration in Patients With Poor or Good Coronary Collaterals, *Circ J* **2007**; 71: 266–270
254. **Yoshitaka Nagai, Hiromi Tasaki, Masaharu Miyamoto, Shun-ichi Nihei, Kengo Kobayashi, Kazuhito Yamashita, Masato Tsutsui, Ryouji Kouzuma, Masahiro Okazaki, Yasuhide Nakashima.** Plasma Level of Homocysteine is Inversely-Associated With the Development of Collateral Circulation in Patients With Single-Vessel Coronary Artery Disease. *Circ J* **2002**; 66: 158 –162.
255. **Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, van Dijk D, Stella PR, Plokker TH.** Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol* **2006**; 98: 31 – 35
256. **Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, Di Tullio MR.** High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 43:1828–1833.
257. **Aras D, Geyik B, Topaloglu S, Ergun K, Ayaz S, Maden O, Yıldız A, Balci M, Ozeke O, Korkmaz S.** Serum level of lipoprotein (a) is inversely associated with the development of coronary collateral circulation. *Coron Artery Dis* **2006**; 17(2):159-63.
258. **Arat N, Öcal A, Güray Ü, Sabah İ.** Koroner kollateral dolaşımın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2004**; 4:57.
259. **Islam MM, Ali A, Khan NA, Rahman A, Majumder AS, Chowdhury WA, Faruque GM, Faruque M, Jalaluddin M.** Comparative study of coronary collaterals in diabetic and nondiabetic patients by angiography. *Mymensingh Med J.* **2006**;15(2):170-5.
260. **Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretso E, Hadanis S, Hajissavas I, Tsatsoulis A, Foussas S.** Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardio.* **1999**; 22(7):465-71.
261. **Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, Xu SH, Laham RJ, Bianchi C, Sellke FW.** Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *Am Physiol Heart Circ Physiol* **2009**; 296(2):H428-34.
262. **Tchakovski V, Olieslagers S, Böhmer FD, Waltenberger J.** Diabetes mellitus activates signal transduction pathways resulting in vascular endothelial growth factor resistance of human monocytes. *Circulation* **2009** ; 120(2):104-5.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zehra SÜMBÜL
Dogum Tarih ve Yeri : 04/09/1981, Kadirli
Medeni Durumu : Evli
Adres : Damar Arıkoğlu Bulvarı, Esen Apt. No:12
Telefon : 05056166339
Faks : -
E. posta : drtanersu@yahoo.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : 3
Görev Yerleri : -
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce