

## 1. GİRİŞ:

Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması ya da tıkanması sonucu oluşan hastalıklara, koroner arter hastalıkları denmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır(1). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Türkiye’de erişkin ölümlerinin %45’ni koroner arter hastalığı kaynaklıdır. Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası mevcuttur(2). Koroner arter hastalığının yol açtığı mortalite ve morbiditenin ciddi boyutlarda olması dikkatlerin bu hastalık üzerinde toplanmasına yol açmıştır. Bu nedenle sağlık gündeminin en önemli ve ilk sıralarını aterosklerotik kalp hastalıkları teşkil etmektedir.

Bu önemli sorunun tanısında gerek non-invaziv, gerekse invaziv çok sayıda yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında koroner anjiyografi, koroner arter hastalığının tanısında ‘altın standart’ olma özelliğini sürdürmektedir. Koroner anjiyografi, sadece koroner anatomi haritasını ortaya koymaz, aynı zamanda lezyon yerini, ağırlığını, lezyonun biçimini, karakteristiklerini, distal akımın durumunu ve önemini değerlendirmeyi mümkün kılar. Ayrıca distal damarların boyutunu, tutulan miyokard kitlesini, poststenotik koroner akım derecesini ve kollateral damarlarını durumunu gösterir(3). Ancak, invaziv bir yöntem olması, % 0,1’lik mortalite, % 1-5’lik morbidite oranları ve hastanın hastanede stabilizasyonununun gerekmesi en önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır(4).

Koroner arter hastalarında kimi zaman saptanabilen koroner kollateral damarların normal kalpte potansiyel kan damarları olarak bulunduğu kabul edilmektedir(5). Koroner arterlerde zamanla progresif şekilde ilerleyen ciddi darlıkların gelişmesi bu potansiyel alternatif damarsal yapıların gelişmesine ve belirginleşmesine neden olmaktadır(6). Bu nedenle koroner kollaterallerin, yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan nonfonksiyonel damarlar olarak tanımlanması daha doğru olacaktır(7). Çeşitli mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen, koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala

devam etmektedir. Büyüme faktörleri (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Fibroblast Büyüme Faktörü...) ile yapılan yeni çalışmalar koroner kollateral dolaşımı ve dolayısı ile neovaskülarizasyonu arttırmaya yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımları ilk olarak periferik arter hastalarında denenmiş ve daha sonra olumlu etkileri görüldüğünde iskemik kardiyomiyopati hastalarında çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar miyokardiyal perfüzyonun arttığını ve klinik rahatlama sağlandığını göstermiş ve bu olumlu etkiler miyokardiyal neovaskülarizasyonla ilişkilendirilmiştir (8).

Koroner kollateral dolaşım yoğun şekilde araştırılmakta olan bir alandır. Kollateral damarların varlığı ve artan kollateral dolaşım derecesinin sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir(9,10). Yapılan çalışmalar kollateral dolaşımın miyokardiyal iskemiye azalttığını, infarkt alanını azalttığını, sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu yönde arttırdığını, ventriküler anevrizma formasyonunu azalttığını ve hepsinden önemlisi sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir(11, 12). Benzer koroner arter hastalıklarında farklı kollateral arter gelişiminin altındaki mekanizmalar net anlaşılamamıştır.

Büyüme hormonları, ateroskleroz gelişiminde ve koroner anjiyoplasti sonrası gelişen restenoz gibi kardiyovasküler hastalıklarda hücrel proliferasyon, migrasyon ve apoptozisin regülesyonunu sağlayarak rol alırlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endotelial hücreler için güçlü bir mitojendir ve vasküler geçirgenliği arttırmaktadır. VEGF miyokard iskemisinde kollateral gelişiminde de rol almakta ve hasarlanmadan sonra doku onarımını hızlandırmaktadır (13, 14). Son yıllarda akut miyokard infarktüsünde, çok damar koroner arter hastalığında VEGF kan düzeyinin arttığını belirten bazı çalışmalar yayınlanmıştır (15, 16).

Günümüzde bir çok kardiyak hastalığın teşhisinde, risk derecelendirmesinde ve prognoz tayininde çeşitli biyokimyasal belirleyiciler yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok damar hastalığı ve çok damar hastalarının önemli bölümünde bulunabilen kollateral dolaşım durumlarında noninvaziv bazı testler ile önemli bilgiler sağlanabilmektedir. Ancak, bunların tanı değerleri bazı durumlarda sınırlı kalmaktadır. Bu sebepten, semptomlu, atipik yakınmalı veya asemptomatik

bireylerde, periferik kandan örnekleme yöntemi ile basitçe bakılabilecek, rekürren iskemik epizodlar ortaya koyabilen çok damar hastalığını ve daha spesifik olarak koroner kollateral gelişimini işaret edebilen bir biyokimyasal belirleyicinin varlığı, stabil KAH tanısında çok ciddi bir boşluğu doldurmuş olacaktır. Bu bağlamda, VEGF, test edilmeye değer bir maddedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI ve KOLLATERAL DAMAR GELİŞİMİ

#### 2.1.A.Koroner Arterlerin Anatomisi:

Epikardiyal koroner arterler sol ve sağ aortik sinüslerden (Valsalva sinüsleri) çıkarlar. Koroner ostiumlar Valsalva sinüsünün içinde veya aortanın sinotübüler birleşme kısmında bulunurlar. Bu yerleşim ventrikül diyastolü sırasında maksimum koroner kanlanmayı sağlar.

Sol ana koroner arter (LMCA) sol koroner orifisten çıkar ve ilk dalını verene kadar 1-4 cm seyrederek. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendiks arasından geçtikten hemen sonra 2 ana dala ayrılır: ‘sol ön inen arter (*left anterior descending artery, LAD*)’ ve ‘sirkumfleks arter (Cx)’. LMCA’nın gelişmediği nadir varyasyonlarda, LAD ve Cx ayrı ayrı veya aynı ostiumdan çıkabilirler. LAD, 10-13 cm uzunluğunda olup, interventriküler olukta seyrederek kalbin apeksini dolaşır. Her iki ventrikülün anterior duvarlarına, ventriküler septumun üst kısmına ve diagonal dalı ise sol ventrikülün anterolateral bölgesine kan sunumu sağlar. Genellikle 1. septal perforatör ve 1. diagonal dalları en büyük dallarıdır. Bu dalları verdikten sonra diğer diagonal ve septal perforatör dallarını verir.

Cx, LMCA’nın dalıdır ve sol atrial apendiks posteriorundan geçerek, sol atrioventriküler olukta ilerler. Seyri sırasında 1 ile 4 adet, sol ventrikül serbest duvarına uzanan ‘obtus marjinalis (OM)’ dallarını verir. En distalinden çıkan dalları ise genellikle posterolateral dal olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %10’unda Cx, posterior interventriküler oluk boyunca ‘arka inen arter (*posterior descending artery, PDA*)’ olarak devam eder. Ayrıca ‘atrioventriküler nod arterini’ verir. Bu dallanma paternine“sol dominant dolaşım” denir.

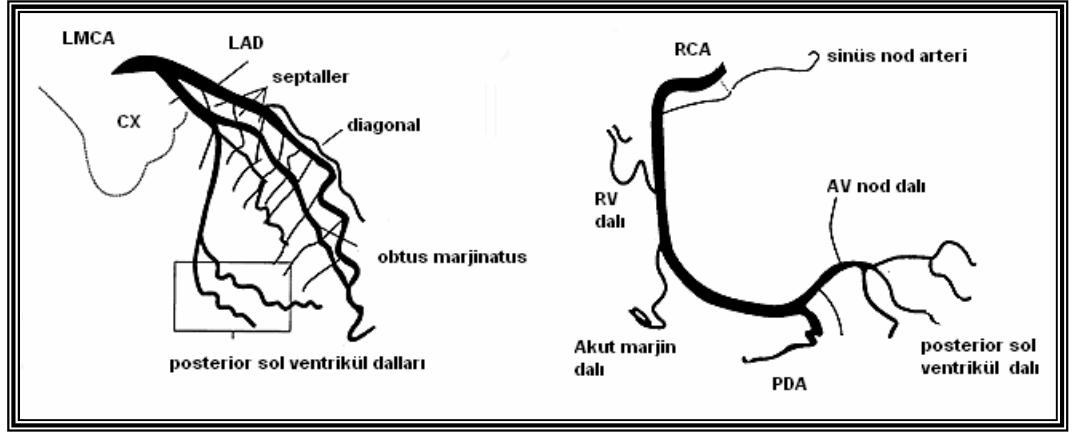
‘Sağ koroner arter (*right coronary artery, RCA*)’, sağ valsalva sinüsünden çıkarak sağ atriyal apendiks altına sağ atriyoventriküler oluk boyunca seyrederek ve kalbin arkasına dolanır. Atriyoventriküler olukta uzanırken Konus arteri, Sinüs nod arteri ve Akut marjinal dallarını verir. Sinüs nodu arteri toplumun %55-60’ında sinüs nod ve sağ atriyumun kanlanmasından sorumludur. Akut marjinal dallar ise sağ

ventrikülün kanlanması sağlar.(bkz. **resim1**)

RCA, atriyoventriküler oluktan kalbin arka yüzüne dönüp ‘Arka inen arter (PDA)’ dalını verir. Arterin dik açı ile dallanıp arka interventriküler oluğa girdiği noktaya ‘cruix’ adı verilir. RCA, eğer PDA’ya dallanırsa dominant olarak değerlendirilir. RCA, PDA’yı verdikten sonra crux sonrası devam eder ve ‘Posterior Ventriküler’ dallara ayrılarak sonlanır. Posterior ventriküler dallar sol ventrikülün inferior yüzünü besler. Sağ koroner arterin distalinden çıkan ‘AV Nodal arter’, 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. Nadiren PDA hem Cx hem RCA’dan beslenebilir, bu “*ko-dominant dolaşım*” olarak adlandırılır.

Koroner arterlerin anormal anatomisinin görülme sıklığı yaklaşık %1 civarındadır. Bu durum çoğu zaman klinik önem taşımaz. Hemodinamik açıdan önemli anormalliklere koroner fistüller ve ALCAPA (sol ana koroner arterin pulmoner arterden köken aldığı doğumsal koroner arter anomalisi) örnek gösterilebilir. Koroner anjiyografilerde % 0,5 sıklık ile en sık karşılaşılan doğumsal varyasyon, LAD ve Cx arterlerinin farklı ostiumlardan köken almasıdır(17).

Kalpde üç venöz sistem bulunur. Posterior A-V sulkusta yerleşen koroner sinüse sol ventrikül posterior venleri ve sol atrium oblik veni dökülür. Anterior interventriküler ven, interventriküler sulkusta bulunur. Büyük marjinal ve posterior sol ventriküler dallarla birleşerek koroner sinüsü oluşturur. Posterior interventriküler ven apeksin arkasından doğar PDA’nın yanında seyrederek sağ atrium ve koroner sinüse dökülür. Koroner sinüs, sağ atriuma inferoposteromedial kısmından dökülür. Sağ ventrikül anterior duvarından kaynaklanan 3-4 tane anterior kardiyak ven mevcuttur. Bunlar A-V sulkusu geçerek sağ atriuma direkt girerler. Sağ ventrikül ve sağ atriumdan kaynaklanan küçük venler kalbin sağ tarafını dolaşarak koroner sinüs veya sağ atriuma dökülürler.



Resim1. Normal koroner anjiografi

### 2.1.B. Koroner Dolaşım Fizyolojisi:

Miyokardiyal iskemi tam olarak anlamak için koroner vasküler yatak fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. Koroner kanlanımı ile oksijen ihtiyacı arasındaki kritik denge uzun süredir bilinmektedir. Basite indirgenir ise miyokardiyal oksijen ihtiyacı oksijen sunan koroner dolaşımın kapasitesini aşarsa iskemi oluşur.

Diğer kas dokularının aksine miyokard kendisine sunulan oksijenin hemen tamamını kullanır. Bu nedenle arteriyovenöz oksijen farkı yüksektir ve koroner venöz kan çok düşük oksijen içerir. Bu nedenle oksijen sunumunu artırmanın tek yolu koroner kan akımını arttırmaktır.

Koroner yatak, dinlenme halindeyken düşük akım ve yüksek rezistansa sahiptir. İhtiyaç arttığında lokal faktörler (adenozin dahil) arteriolar yatağın vazodilatasyonuna neden olup akımını artırır ve rezistansı düşürür. Kanlanmasının burada olduğu gibi dokunun ihtiyacına göre ayarlandığı durumlarda *otoregülasyon* mevcut demektir.

Koroner kan akımı asıl olarak diyastolde gerçekleşir. İntramusküler damarların sistol sırasında kompresyonu akımı sınırlar. Bu nadir özelliğin bilinmesi taşikardi ile diyastol süresinin kılmasını koroner akımın azalmasına yol açtığını anlamamızı sağlar.

Stabil koroner aterosklerozlu hastalarda iskemi daha çok aktivite veya emosyonel stresle oksijen ihtiyacının artmasına bağlıdır. Dinlenme halindeki akım

tıkanıklık %90'a ulaşmadan etkilenmez. Stenoz derecesini mikrovasküler tonüsde etkileyebilir ve stenoz distalinde arteriyal yatak basıncını düşürebilir. İskemik vasküler yatakta arteriyoller maksimal vazodilate iken, komşu bölgelerde daha fazla dilatasyon ve rezistans azalışı olursa koroner çalma (steal) gerçekleşebilir. Böylece daha fazla rezistansı düşürme imkanı olmayan iskemik bölgeden akım diğer bölgelere yönelir.

Akut koroner sendromların çoğunluğunda lümen çapı spazmla veya daha sık olarak trombozla ani olarak azalır. Aktif aterosklerotik plak sıklıkla anjiyografik olarak tespit edilecek özelliklere sahiptir. Ambrose ve arkadaşları stabil anjinalıların sıklıkla pürüzsüz ve konsantrik sınırlara sahip olduklarını bulmuşlardır(18). Ekzantrik ve düzensiz yüzeyler ise karakteristik olarak kararsız sendromlarda bulunur.

### **2.1.C. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi:**

Miyokardiyal iskeminin en önemli ve en sık nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz, mükümler arterlerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır. Yağ izleri aterosklerozun en\_erken bulgusudur. Mikroskopik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren intrasellüler lipidlerle dolu hücrelerin (foam cells) endotel altı bölgede toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin büyük bir kısmını lipidlerle yüklü makrofajlar oluşturur. Lipid yüklü hücreler zedelenmiş olan endotel hücrelerinin altında toplanarak fibröz plakların öncü lezyonunu oluşturur. Fibröz plaktaki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orjinlidir. Fibröz plaklar, lümente kan akımını ve damar bütünlüğünü bozan komplikasyonlar oluşturur. Fibröz plak komplikasyonları kalsifikasyon, trombüs oluşumu, plak hemorojisi, anevrizma oluşumu şeklinde sıralanabilir.

Akut transmural miyokard iskemilerinin %90'ından fazlasında sebep koroner tromboz olarak belirtilmektedir. Akut trombozun sebebi, aterosklerotik plakta gelişen ruptür olarak düşünülmektedir. İnfarktüs, ventrikülün bütün tabakalarını içine alabilir (Transmural İnfarktüs). Arteriyal oklüzyon total olmaz veya rekanalizasyon erken gelişir ise ya da kollateral kan akımı bir derece gelişmişse, hasar subendokardiyumda sınırlı kalabilir (Subendokardiyal İnfarktüs).

Subendokardiyal bölge, infarktüs için daha fazla risk altındadır. Miyokard hücrelerindeki ölüm, subendokardiyal bölgeden başlayıp transmural yayılım gösteren bir patern sergiler(19). Subepikardiyal dokunun korunması buradaki kan dağılımının düzenine ve kollateral dolaşıma bağlıdır. Tam tıkanmayı takiben gelişen Mİ'de kollateral dolaşım varsa kan akımı bütünüyle kesilmez ancak viabilite için gerekli minimal düzeyin altındadır. İnfarktüs dokusunun yaygınlığı tıkanmış damarla perfüze olan miyokard kitlesi, etkilenmiş bölgenin oksijen ihtiyacı, kollateral damarların yeterliliği, iskemik olayı değiştirebilen doku cevabının derecesi ile yakından ilişkilidir.

Stunning Miyokard; akut veya uzamış iskemiye maruz kalmış fakat nekroz gelişmemiş dokuyu işaret eder. Geçici olarak sistolik diskinezi ve duvar inceliğiyle seyreden kontraktıl bozukluklar gösterir. Fakat biyokimyasal değişiklikler irreversibl değildir. Metabolik sebep olarak ATP seviyesinde azalma görülmüştür. Diğer mekanizmalar serbest oksijen radikallerine bağlı hasar veya sarkoplazmik retikulumu anormal Ca++ transportudur.

Hiberne Miyokard ise kronik iskemik miyokardı işaret eder. Buna bağlı olarak intrasellüler kontraktıl proteinlerin ve glikojen depolarının kaybı izlenir. Klinik olarak anormal miyokard kontraksiyonu izlenen bölgede başarılı bir revaskülarizasyondan sonra belirgin iyileşme şeklinde tanımlanabilir. Tam iyileşme aylar alır.

Sessiz İskemi, anjina olmadan miyokard iskemisinin görülmesidir. Kontraktıl disfonksiyon izlenir. Perfüzyon normalleştiğinde spontan iyileşme olur. (bkz. **Tablo-1**)

	<b>HİBERNASYON</b>	<b>STUNNING</b>	<b>SESSİZ İSKEMİ</b>
<b>KONTRAKTİL FONKSİYON</b>	Azalmış	Azalmış	Azalmış
<b>REVERSİBİLİTE</b>	Revaskülarizasyon	Spontan	Revaskülarizasyon
<b>MİYOKARD PERFÜZYONU</b>	Azalmış	Normal	Azalmış

**tablo 1 : İskemik miyokardın perfüzyonu, kontraktıl fonksiyonu ve reversibilitesi.**



### **2.1.D. Kronik Total Oklüzyonun Patofizyolojisi:**

Kronik total oklüzyonun gelişimi diğer okluzif olmayan aterosklerotik lezyonlardan oldukça farklıdır. Bir çok durumda kronik total oklüzyon gelişimi, hastalıklı koroner arter segmentinde plak ruptürünü takiben damarın iki ucuna doğru uzanan trombüs gelişimi ile başlar. Zaman içinde trombüsün büyük bir kısmının ve lipidden zengin kolesterol esterlerinin yerini kollajen yapıları ve kalsiyum birikimi alır(20, 21). Bu fibröz yapı özellikle lezyonun proksimal ve distal kısımlarında daha yoğun bir yapıdadır. Lezyon, organize trombus ve lipidden oluşan kısmen yumuşak bir çekirdek ve onun etrafında dirençli fibröz bir dokudan oluşmaktadır.

Aynı sistemik aterosklerozda ve akut oklüzyonda olduğu gibi bu oklüde segmentin neovaskülarizasyonunda da inflamasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Özellikle intimal plakta hücrel inflamasyonun bulunması, neovaskülarizasyonun gelişimi ile yüksek derecede ilişkilidir(21). Bununla birlikte epikardiyal oklüzyonu takiben kardiyomiyosit apoptozisi gelişebilmektedir. Damarın tıkanmasından haftalar sonra dahi hücrel ölümün devam etmesi, revaskülarizasyon gerekliliğini savunan açık arter hipotezini destekleyen bir bulgudur.

### **2.1.E. Koroner Aterosklerozun Klinik Semptomları:**

Aterosklerotik plak lümen çapının %50'sini daralttığında kan akımı dinlenme halindeki miyositlerin metabolizmasına yetecek kadar devam eder, fakat artmış fiziksel aktivitedeyken ihtiyacı karşılayamaz. Böylece egzersiz, emosyonel stres veya diğer uyarılar anında göğüste rahatsızlık hissi oluşur.

#### **A.Egzersiz Anjinası:**

Hastalar anjinayı tariflerken basınç hissi, sıkışma yanma, boğulma ve ağrı hislerinden bahsederler. Visseral bir ağrı olduğu için saplanma, kesilme, batma tarzı ağrılar daha çok kas-iskelet sistemine ait şikayetlerdir. Saatler süren göğüs ağrısında anjina için karakteristik değildir. Anjina tipik olarak retrosternal yerleşir, boyun, çene ve kollara yayılır. Ağrının merkezi prekordiyum ve daha az sıklıkla sağ göğüs, sırt ortası ve epigastrium olabilir.

Etkilenmiş arterde vazomotor tonüs değişiklikleri darlığın derecesini değiştirir. Soğuk havalarda bazı hastalarda ağrı eşiğinin düşmesinden vazomotor tonüsteki bu değişiklik sorumlu tutulur. Bazı hastaların sadece vazomotor tonüsün en yüksek olduğu sabahları erken saatlerde anjinası olur. Kararlı egzersiz anjinası olanlarda gece ağrılarından da vazomotor tonüs değişiklikleri sorumludur.

Anjina provakasyonuna birkaç faktör birlikte neden olabilir. Örneğin yemek sonrası splankik sahanın kanlanma ihtiyacı artar, kardiyak output da artar ve egzersiz kapasitesi düşer. Şiddetli anemi veya akciğer hastalıklarında hipoksi düşük efor kapasitesine neden olur ve hatta istirahat anjinası oluşturabilir.

Anjinalı hastaların efor kapasiteleri birkaç hafta veya ay sabit kalırsa *stabil anjina* söz konusudur. Oluşan kapasite azalmasını açıklamak için Kanada Kalp Birliği Sınıflaması yaygın olarak kullanılır (bkz **Tablo-2**). Tredmil efor testi ile bu kapasite azalmasının seviyesi ölçülebilir.

**Klas 1:** Olağan fiziksel aktivite ile rahatsızlık hissi olmaz (yürüme ve bir kat çıkmayla). Rahatsızlık daha ciddi aktivitelerde (hızlı yürüme, yokuş çıkma, yemek sonrası veya soğukta yürümeyle) oluşur.

**Klas 2:** Normal aktivitenin hafif kısıtlanması

**Klas 3:** Normal aktivitenin şiddetli kısıtlanması.

**Klas 4:** Normal aktivitenin semptomsuz sürdürülememesi ve sıklıkla istirahat anjinası ile birlikte olması

**Tablo 2: CCS( Canadian Cardiac Society) anjina sınıflaması**

### **B. Akut İskemik Semptomlar:**

Akut iskemik hastalıklar koroner arter hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturur. Çoğunlukla plak yırtılması ile tetiklenir.Endotel kaplı fibröz başlık içindeki lipid ve kollajen maddeler kanla karşı karşıya gelir.

Daha sonra oluşan trombüs, plağın yaptığı daralmayı ani olarak daha da arttırır. Yeni tıkanıklığın yeri ve derecesine göre, kollateral dolaşımın durumuna göre

klirik sendromlardan biri olur. Tıkanıklık miyositlerin istirahat halinde canlılığını sürdürecektir kadar akıma kısmen izin veriyorsa, tekrarlayan istirahat anjinaları olur. Yeni tıkanıklık çok şiddetli değilse veya kollateral dolaşım iyiyse hasta ilk kez efor anjinası hisseder veya eğer önceden anjinası varsa anjina için yapılan efor seviyesi düşer. Braunwald'ın kararsız anjina sınıflaması bu klinik sendromun ve prognostik öneminin anlaşılmasında oldukça faydalıdır (bkz. **Tablo- 3**) (22).

- |   |
|---|
| <p><b>Klas 1:</b> Yeni oluşan ( 2 aydan kısa sürede) şiddetli ( günde 3 veya daha fazla) veya artan (öncekinden daha sık ve daha az eforla gelen) anjina</p> <p><b>Klas 2:</b> İstirahat anjinası , fakat son 48 saat içinde olmayan</p> <p><b>Klas 3:</b> Son 48 saat içinde 1 veya daha fazla anjina nöbeti</p> |
|---|

**Tablo 3. Braunwald'ın kararsız anjina sınıflaması**

### **C.Vazospastik Anjina :**

Bu durumun günümüzde koroner vazospazma bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu segmentlerde sabit tıkanıklık hiç yoktur veya çok az vardır. Uyaran olduğunda vazokonstriksiyonla tam veya tama yakın tıkanma gerçekleşir. Bu nedenle semptomlar vazodilatatör uyarıların baskın olduğu egzersiz sırasında değil, vazomotor tonüsün baskın olduğu sabah saatlerinde ve istirahatte gerçekleşir.

Aterosklerozun bu hastalarda temel vasküler bozukluk olması muhtemeldir. Anjiyografi ile lezyon görülmesi de anormal vasküler reaktiviteye neden olacak seviyede olabilir. Birçok hasta hem efor anjinası hemde vazospastik semptomlar gösterebilir.

### **2.1.F. Kollateral Dolaşımın Genel Özellikleri:**

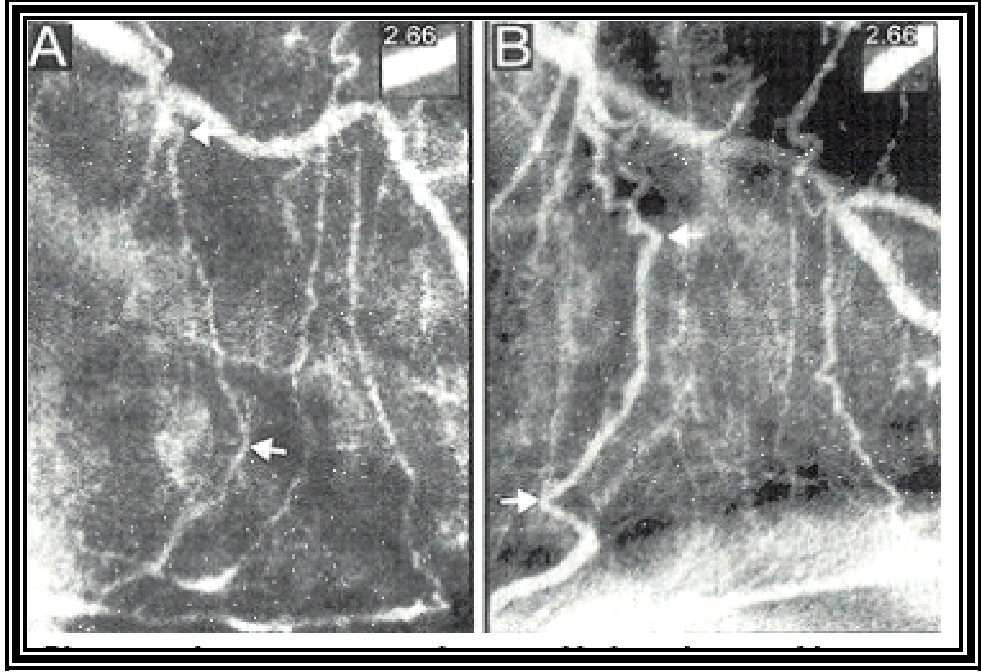
Kollateral damarlar olarak bilinen anastomoz yapan damarlar, kalbin iskemi karşısında geliştirdiği adaptasyon sonucu oluşurlar(23, 24). Koroner arterler arasında

bağlantı sağlayan anastomotik bir ağ olabileceği fikri ilk kez 1896 yılında Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır. Ardından yürütülen çalışmalar böyle bir vasküler yapının gerçekten de var olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Normal insan kalbinde major koroner arterlerin arasında 200 mikrometreden daha ince kalınlıkta anastomotik dallar bulunmaktadır. Bu ince damarlar normal kalp veya minimal lezyonlu kalplerde gösterilemezler. Eğer majör koroner arterlerde herhangi bir obstrüksiyon olursa trans-stenotik gradiyent artışı mevcut anastomotik oluşumlara yansiyarak volüm artışına ve progressif dilatasyona neden olacaktır. Bu durum anjiyografik olarak görüntülenebilen “kollateral kanalların” oluşumuna neden olur. Sonuç olarak kollateral damarlar okluzif koroner arter hastalığında jeopordize miyokard dokusuna kan desteği yapan alternatif bir kaynak oluşturur. Kollateral damarların oluşumu tüm hastalarda aynı hız ve etkinlikte değildir. Kollateral oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktör nativ damarın obstrüksiyon derecesi ve gelişim hızıdır(7). Diğer faktörler ise söz konusu damarın boyutu ve post-obstrüktif segmentin vasküler rezistansıdır(25). Yapılan gözlemsel bir çalışmada akut miyokard enfeksiyonundan 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(26). Bu sonuçlar kollateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir. Kollateraller genellikle majör koroner arterin çapının yaklaşık %90’ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilirler.

Totale yakın ya da total oklüzyonlarda iskemik miyokardiyumun perfüzyonu kollateral damarlar aracılığı ile sağlanır(27). Öncül kollateraller ince duvar yapıları 20-200 mikrometre çapında oluşumlardır. Kollateral damarların gelişim derecesi birçok farklı değişkene bağlıdır. Kobaylarda akut koroner oklüzyon, yaygın kollateral oluşumu nedeni ile infarkta neden olmaz. Köpeklerde ise orta derecede kollateral damar oluşumu mevcuttur. Domuz, rat ve tavşanlarda ise öncül kollateraller yoktur ve komplet akut koroner oklüzyon durumunda hızlı ve yaygın infarkt gelişimi olur(28). İnsanlarda kollateral oluşum domuz ve köpeklerin kombinasyonu şeklindedir. Kollateral damarlar insanlarda iki sınıf olarak tanımlanmıştır.

1- Kapiller damar genişliğinde kollateraller (*Capillary size collaterals*): Bunlarda düz kas hücreleri yoktur. Tüm miyokardiyum dokusunda gözlenebilir(29)(bkz. **Resim-2**)



**Resim 2:** septal kollateral damar ağının basal ve 10 yıl sonraki anjiyografik görüntüsü. Kollateral damarların büyük bir kısmının damar çapı zaman içinde artmış ve kan akım kapasitesi artmıştır

2-Geniş muskular kollateraller: Arteriyollerden gelişir, tipik olarak epikardiyumda bulunur (13). (bkz. **Resim- 3**)



**Resim 3: Koroner anjiyogramda atriyal arterden başlıyan geniş, uzun, tortüöz kollateral damar görülmektedir. Beyaz oklar kollateral damarın başı ve sonunu göstermektedir.**

### **2.1.G. Kollateral damarların Gelişim Mekanizması:**

Kollateral damar gelişiminin klinik ve patofizyolojik belirteçleri halen net anlaşılammıştır. Her ne kadar iskemi ile kollateral gelişim süreci başlatıldığı düşünülse de bazı hastalarda ciddi koroner arter hastalığı olmadan da kollateral perfüzyonu olduğu saptanmıştır(14). Öncül kollateraller insanlarda normalde kapalı ve nonfonksiyoneldir. Birbirlerini bağlayan arterler arasında basınç gradiyenti mevcut değildir(30). Koroner oklüzyon sonrasında distal basınç hızlıca düşer ve öncül kollateral damarlar tamamıyla açılmaya başlar. Bu üç basamakta gerçekleşmektedir.

#### **1. Başlangıç basamağı:**

İlk 24 saatte oluşur ve öncül kollaterallerin pasif genişlemesini içerir. İnternal elastik lamina ruptüre olarak içeriğini media tabakasına doğru yönlendirir.

#### **2. İkinci basamak:**

1 gün- 3 hafta arasında oluşur. İnflamasyon ve hücresel proliferasyon ile karakterizedir. Vasküler duvara monosit migrasyonu olur ve birçok sitokin ve büyüme faktörü salınımı gerçekleşir. Vasküler genişlemenin bu fazı endotelyum, düz kas hücreleri ve fibroblastları da içeren hücresel proliferasyon fazıdır. Haftalar sonra bu hücreler kendi aralarında sirküler ve longitudinal şekilde dizilirler. Bu ilk 2 fazda kollateral kanalların luminal çapı yaklaşık 10 kat kadar artış gösterir

### 3. Üçüncü Basamak:

3 hafta- 6 ay arasındaki dönemdir. Hücresel proliferasyonun artması ve hücre dışı matriks birikmesi ile damar duvar kalınlığı artar ve kollateral matürasyon tamamlanmış olur. Sonuçta transforme olan öncül kollateraller, 3 katmanlı, yaklaşık 1 mm luminal çapta, normal koroner arter büyüklüğünde yapılar haline dönüşür. Matür kollateraller, düz kas hücre yapısı olan, dilatasyon ve konstrüksiyonla cevap verebilen kalın duvarlı ve dar lümenli oluşumlardır. Bu anastomotik yapılar anjiyografide karakteristik olarak tırbüşon benzeri görünürler ve çok önemli fonksiyonlara sahiptirler.

#### **2.1.H. Rentrop Klasifikasyonu:**

Koroner kollateral damarlar geleneksel olarak selektif koroner anjiyografi ile değerlendirilir. Bu teknik 100 mikron çapını geçen damarları doğrudan değerlendirmek için önerilir(29,31). Rentrop ve Cohen stenotik lezyonlu vakalarda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut oklüzyon meydana getirip bilateral koroner anjiyografi ile kollateral dolaşımı evrelemiştirler (32,33). Buna göre;

**Evre 0:** Kollateral görünüm yok

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

**Evre 2:** Parsiyal kollateral akım mevcut. Kontrast madde geçişi var ancak epikardiyal damar tam olarak opasifiye edilemez.

**Evre 3:** Tam perfüzyon mevcut. Kontrast materyal kollateral damarlara geçer ve kollateraller tamamıyla opasifiye olur. Epikardiyal damarlar rahatlıkla gözlenebilir.

#### **2.1.I. Kollateral Oluşumunda Promotör Faktörler:**

Koroner oklüzyon sonrasında ilk saatler içinde kollateral damar genişliğine mekanik kuvvetler etki eder. Basınç gradiyenti öncül kollaterallerdeki kan akımını artırır ve shear stress etkisi meydana getirir. Bu etki ile endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyonu oluşur ve büyüme faktörü salınımı gerçekleşir. İskemi ve hipoksi

vasküler transformasyonu başlatır. Kimyasal uyarıcılar ise büyüme faktör çeşitleri ve protoonkojenlerdir(33). Bu faktörler koroner oklüzyon sonrası transkripsiyonel aktiviteyi artırırlar. Hipoksi ve anemi de kollateral gelişimine düzenleyici etki yapan faktörlerdendir. Lavric ve Woods Güney Afrika bantularında %75 oranında normal kalpte kollateralizasyon tespit ettiler. Bu durumu çocukluk yıllarında bantuların demir eksikliği veya megaloblastik anemi insidansındaki artışa bağladılar(34).

Kollateral damar gelişimi üzerine fiziksel egzersizin rolü tartışmalı bir konudur. Koroner oklüzyon ya da stenoz yok iken egzersiz, öncül kollateral üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir ancak ciddi koroner stenoz mevcut ise düzenli fiziksel egzersizlerin koroner kollateral damar gelişiminde etkin bir rol oynayacağı ileri sürülmektedir. Bununla beraber, aksini savunan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda koroner arter hastalığı olan hastalarda anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir hayat tarzı arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır(35,36).

### **2.1.J. Obstrüksiyonun Derecesi ile Kollateral Gelişim İlişkisi**

Obstrüksiyonun ciddiyeti koroner kollateral kanal gelişiminde önemli bir role sahiptir. Köpeklerde koroner stenoz intraluminal çapın %80'ninden fazlasına ulaşmadıkça kollateral gelişimi stimüle edilemez. İnsanlarda ise stenotik çapın %70'lere ulaşması gerekir. Bu eşik değerler kollateral damar gelişiminin stenozun ciddiyeti ile direkt ilişkide olduğunu gösterir(32). Yapılan deneysel çalışmalarla kollateral damar gelişimi ve kollateral kan akımının derecesinin şu parametrelerden etkilendiği saptanmıştır(37,38) :

- Anjinanın uzun süre devam etmesi
- Fiziksel aktivite seviyesinin yüksek seviyelerde olması
- Lezyonun ciddiyetinin fazla olması
- Proksimal lokalizasyonlu lezyon olması
- Lezyon oklüzyonunun uzun zamandır var olması

### **2.1.K. Endojen Mediyatörler:**

Yapılan çalışmalarda prostasiklin ve nitrik oksit gibi endojen maddeler,



kollaterallerin dilate olduğu durumlarda fazlaca bulunmuşlardır(39). Aspirin ve indometazin ile prostaglandin sentezi inhihe edildiğinde kollateral akım önemli oranda azalmıştır. Bu iki endotele bağlı faktör, kollateral akım kapasitesinde majör rol oynar(40). Bununla birlikte bazı endotelyal ve düz kas hücre mitojenlerinin etkileri gösterilmiştir(41-43). Örneğin kararsız anjina pektoris nedeni ile hastaneye yatıp koroner arter bypass cerrahisine giden hastaların perikardiyal sıvılarında ‘basic fibroblast growth factor’ ( bFGF) seviyelerinin belirgin derece arttığı saptanmıştır(41). Bir başka çalışmada koroner arter hastalığı nedeni ile anjiyoplasti uygulanan hastaların intrakoroner bFGF ve ‘vascular endothelial growth factor’ (VEGF) konsantrasyonlarının, direkt ölçülen koroner akım indeksleri ile ilişkili olduğu ve VEGF seviyelerinin koroner aterosklerozun derecesinden etkilendiği gösterilmiştir(44). Buna ilaveten hayvan modellerinde akut miyokard infarktüsünde VEGF yapımında artma olduğu saptanmıştır(42). Akut miyokard infarktüsü nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda da, infarktüs geçirmeyenlere göre daha yüksek seviyelerde VEGF seviyeleri olduğu belirtilmiştir(16). Koroner kollateralizasyonun gelişiminde VEGF indüksiyon rolü alırken, aynı zamanda nitrik oksitin üretimine yardım eder. Nitrik oksit kollateral gelişimini stimüle ettiği gibi VEGF’nin uyarılmasına da aracılık eder. Metais ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan diyabetes mellituslu hastalarda nitrik oksit bağımlı VEGF’nin indüklediği mikrovasküler yatağın vasküler relaksasyonun azaldığını tespit etmişlerdir(45). Diyabetes mellitusta glikoz yüksekliği endotel hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastalarda kollateral gelişimi diyabeti olmayan hastalara nazaran daha zayıftır.

### **2.1.L. Kollaterallerin Fonksiyonel Kapasitesi**

Kollateral gelişiminin köpek modellerinde, epikardiyal koroner arterin kademeli oklüzyonu yeterli kollateral damar gelişimine sebep olduğu ve normal kan akımının yaklaşık %80’i kadar kan akımı sağladığı gösterilmiştir(46). Bu matür kollateral damarların istirahatte ve orta derecede egzersizde, kollaterale bağlı bölgeye yeterli miktarda perfüzyon sağladığı, bununla birlikte maksimal egzersizde özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kollaterale bağımlı akım azaldığı gösterilmiştir(47).

Yapılan alışmalar, kollateral dolaşımın insanlarda da çok önemli olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle ciddi miyokard iskemili ve infarktlı hastalarda koroner kollateral dolaşımın önemi açıktır. Bazı hastalarda majör koroner arter total oklüzyonunda miyokardiyal infarkt gösterilememiş ve istirahatte normal ventrikül fonksiyonları tespit edilmiştir. Anjiyografik olarak oklüde koroner arterin dağılım bölgesinde kollateral varlığının gösterilmesi durumunda kollateral dolaşımı olmayan miyokard bölgesine nazaran daha iyi kontraktil fonksiyon ve daha az fibrozis tespit edilmiştir(48). Bununla birlikte epikardiyal koroner arter oklüzyonundan sonra gelişen kollateral damarlar, miyokardiyumun istirahattaki ihtiyaını karşılayabilirken genelde egzersiz esnasında yetersiz kalmaktadırlar.

### **2.1.M. Kollateral Dolaşımının Klinik nemi:**

Anjiyoplasti yapılarak kısa aralıklarla koroner oklüzyon oluşturulduğunda, kollateral damar varlığının bölgesel miyokardiyal hipoperfüzyon şiddetini azalttığı miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ile yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir(49). Akut miyokard infarktüsü varlığında epikardiyal koroner arterin trombotik oklüzyonu miyonekroza 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.

İyi gelişmiş koroner kollaterallerin global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bildiren pek çok yayın vardır(9,10). Koroner kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki bu olumlu etkisini akut miyokard iskemisinin erken dönemlerinde dahi gözlemlemek mümkündür. Aynı zamanda kollateraller tarafından sağlanan perfüzyonun miyokard canlılığının (viabilite) sürdürülmesinde de faydası olmaktadır. Kollateral damar gelişimin klinik olaylar üzerine spesifik yararlı etkileri aşağıda zetlenilmiştir:

#### **1. İnfarkt alanını kcltr:**

Köpek modellerinde sol ön inen arterin elektrik stimulasyonu ile yapılan

trombozunda, infarkt alanları kollateralleri olan hayvanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (%4 değerine karşılık %11)(50). TIMI çalışmasında infarkt genişliği serum kreatinin kinaz (CK) seviyeleri ile tespit edildi. Kollateral damarları olan hastalarda kollateralleri olmayanlara göre daha düşük CK değerleri saptanmıştır (20.6 değerine karşılık 31.4 CK gram,  $p = 0.001$ )(11).

## 2. İnfarkt sonrası daha yüksek ejeksiyon fraksiyonu sağlar:

Bir dizi çalışmada trombolitik tedavi sonrası damar oklüzyonunun devam ettiği hastalarda, anjiyografik olarak tespit edilmiş önemli derecede kollateral akım varlığı infarkt sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir(9,10). Akut miyokard infarktüsü ile gelip geç dönemde trombolitik uygulanan hastalarda da infarktten sorumlu arterde kollateral damarların varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkilidir (48).

## 3. Rüptür riskini azaltır:

Kollateral damarların varlığı papiller kasların, miyokard serbest duvarının ve interventriküler septumun rüptür riskini azaltır (51)

## 4. Anevrizmal dilatasyonu azaltır:

Miyokard infarktüsünün ilk 6 saatinde trombolitik uygulanan 47 hastalık bir seride, başarılı reperfüzyon sağlanan hastaların %4'ünde sol ventrikül anevrizması gelişmiştir. Reperfüzyonun sağlanamadığı hastalar arasında, infarkt ilişkili damarda belirgin kollateralleri olanların anevrizma geliştirme yüzdesi kollateral damarları olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (%10 değerine karşılık %58)(52).

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda infarkt ilişkili arterde kollateral dolaşımın yokluğu belki de mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Matür koroner kollateral kan dolaşımının infarkt alanını sınırlandırmak, sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltmek, miyokard infarktüsü komplikasyonlarını azaltmak yoluyla, koroner mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Helfant ve arkadaşları, iyi gelişmiş kollateralleri bulunan hastaların %15'inin, bulunmayan hastaların ise

%22'sinin izlem sırasında öldüğünü bildirmektedir(35). Webster ve arkadaşları, 26 aylık takip sonucunda iyi gelişmiş koroner kollaterallerin 1 damar ve 2 damar hastalarında mortaliteyi azalttığını, 3 damar hastalarında ise etkilemediğini tespit etmişlerdir(53). Yine bir çalışmada angina pektoris ve iyi gelişmiş kollaterali olan hastaların prognozu, angina pektoris ve iyi gelişmemiş kollaterali olan hastalarınkinden daha iyi olduğu rapor edilmiştir(54). Primer perkutan koroner girişim yapılan 180 hastalık bir seride anjiyografik olarak kollateralleri gösterilen hastalarda hastane içi mortalitenin belirgin az olduğu gösterilmiştir (%8 değerine karşılık %23)(55).

İnfarktın erken dönemlerinde kollateral damarların koruyucu etkisi olmasına karşın, kollaterallerin reperfüzyondan sonra uzun dönemde koruyucu etkisi olmayabilir. Kollaterallerin varlığı infarkt ilişkili arterde yetersiz antegrad akımın varlığını ve residüel iskeminin varlığını işaret edebilir veya anjiyoplasti sonrası yeterli antegrad akım sağlanmış damarda kollateral damarların varlığının sürmesi önemli olmayabilir.

### **2.1. N . Kollateral Dolaşımın Tespitinde Kullanılan Tanı Modaliteleri**

Kollateral dolaşım tespitinde bir çok tanı yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin en başında koroner anjiyografi gelmektedir. Koroner anjiyografi kollateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, kalitatif bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Çünkü çoğu kollateraller küçük çaplı olduğundan (<100 mikrometre) anjiyografik olarak görüntülenemezler. Ayrıca kollateral yoğunluğu insanlarda epikarddan çok, subendokardiyal yerleşimlidir. Bu bölgeye olan kollateralizasyon anjiyografik olarak tespit edilememektedir. İntrakoroner basıncın, basınç teli yardımıyla ölçümü kantitatif ve doğru bilgi vermektedir(56). Bu yöntemle kollateral vasküler sirkülasyonun hemodinamik değişkenlerinin tespiti yapılabilmektedir. Yine balon anjiyoplasti sırasında Doppler ve basınç teli kullanılarak yapılan bir çalışmada intrakoroner akım hızı ve basıncı, dolayısıyla da kollateral fonksiyonunun kantitatif ve daha güvenilir olarak tespit edileceği gösterilmiştir (57).

Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi de koroner kollateralleri değerlendirmek için alternatif bir yöntemdir. Bu teknik ile kollateral damarların perfüze ettiği alan daha iyi değerlendirilir Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ve anjiyografi, kollateral damar yatağının fonksiyonel değerlendirmesi için farklı özelliklere sahiptir. Kronik total oklüde epikardiyal koroner arter hastalığı olan hastalarda anjiyografi ile kollateral damarlar iyi değerlendirilebilmekle beraber bölgesel duvar hareketleri net değerlendirilememektedir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, tam oklüde ancak kollateralleri olan koroner damarın beslediği miyokard duvarının hareket kusurlarını göstermede daha güvenilir(58). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi miyokardın kollateral damarlar ile revaskülarizasyonu sonucunda fonksiyonel düzelmeyi tahmin etmede de kullanılabilir.

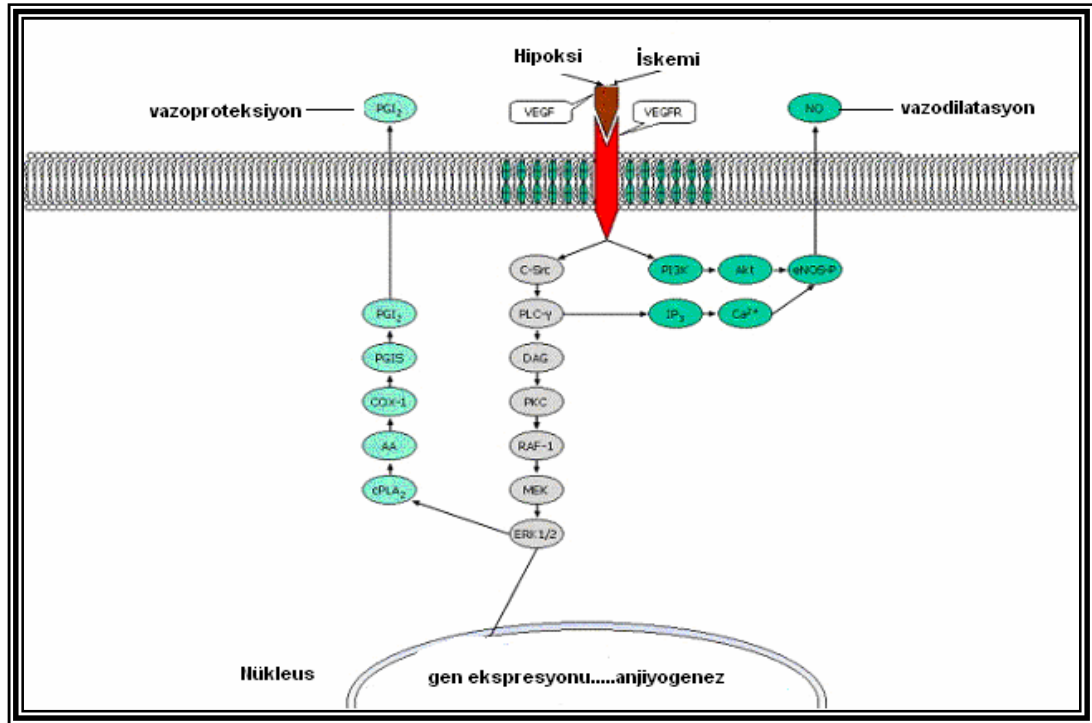
## **2.2 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü:**

### **2.2.A VEGF ve Alt Grubları:**

Büyüme hormonları kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar. Büyüme hormonları hücrenin proliferasyon, migrasyon, apoptozis basamaklarını regüle ederek ateroskleroz ve koroner anjiyoplasti sonrası istirahatlenoz gelişiminde rol alırlar(59,60). Bu nedenle sitokinler, interlökinler ve büyüme faktörleri koroner arter hastalığının tedavisi için gelecek vaad etmektedir. Bunların içinde son yıllarda üzerinde en çok durulan büyüme faktörü vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF).

VEGF (VEGF-A olarak isimlendirilebilmektedir), 38-46 kDa ağırlığında, bazik yapıda, heparine bağlanma özelliği olan homodimerik bir glikoproteindir. VEGF'nin 121, 145, 165, 189 ve 206 aminoasitten oluşan beş izoformu tanımlanmıştır; 165 aminoasitten oluşan VEGF165 majör izoformdur. Bu izoformların aktif formları disülfid bağlarıyla bağlı homodimerler şeklindedir. VEG121 heparine bağlanmayan tek izoformudur(61). VEGF ile ilişkili bazı büyüme faktörleri de tanımlanmıştır: "Placenta growth factor" (PIGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E, VEGF ile aminoasit benzerliği gösteren ve VEGF ile aynı reseptörleri paylaşan proteinlerdir(62).

VEGF üç esas spesifik reseptöre bağlanırlar. VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) ve VEGFR3 olarak isimlendirilir. VEGF-A, yeni kan damarı gelişimi (anjyogenezis) ve immatür kan damarlarının devamlılığını tirozin kinaz aktivitesine sahip VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'e bağlanarak sağlamaktadır. Her iki reseptör de damar duvarındaki endotel hücrelerinde eksprese edilmektedirler. VEGF bu reseptörlere bağlandığı zaman sinyal kaskadını başlatarak vasküler endotel hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu başlatmış olur. Tüm bunların sonucunda hedef hücrede gen transkripsiyonu etkilenir. Bu yolun şeması **şekil 1**'de gösterilmektedir.



**Şekil 1**

## 2.2.B. VEGF Etkileri :

VEGF, arter, ven ve lenfatik damarlardaki mikro ve makrovasküler endotel hücreleri için oldukça spesifik, etkin bir mitojen ve anjiyojenik büyüme faktörüdür. VEGF gen ekspresyonu hipoksi, bazı sitokinler ya da aktive onkogenlerin uyarısıyla arttırılabilir. VEGF endotel hücre proliferasyonunu arttırır, hücre göçünü uyarır ve apoptozisi inhibe eder(61). Küçük kan damarlarında vasküler geçirgenliği arttırıcı özelliği bulunmaktadır(63). 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 zıttı olarak kanserde görüldüğü gibi VEGF'ün yüksek seviyelerde bulunması damarsal yapıyı aşırı derecede geçirgen ve zayıf kılmaktadır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aynı zamanda endotel hücreleri için güçlü bir vazodilatördür. Çeşitli hücre tiplerinde, bunun içinde kardiyositler ve vasküler düz kas hücreleri de dahil olmak üzere, VEGF sentezininin olduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten megakaryosit, lenfosit, makrofaj, nötrofilde de VEGF sentezi saptanmıştır.

VEGF, iskemik kalp hastalığında kollateral gelişimini arttırmakta (64-68) ve hasarlı dokunun onarımını hızlandırmaktadır(69). Matüre olmamış kan damarlarının gelişme döneminde ve bazı özel durumlarda VEGF etkileri gözlenmektedir. Bunlar yara iyileşmesi, kanser gibi anormal anjiyogenezisin görüldüğü durumlardır. VEGF gibi büyüme sinyalleri olmadığında, bu 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'e ihtiyacı bulunmamaktadır ve VEGF varlığından etkilenmemektedir. VEGF embriyoda, prekürsör hücrelerden yeni damar gelişmesinde, vaskülogenezisde ve post-natal damarların yeniden düzenlenmesinde rol alır(70). Hayvan modellerinde rekombinant VEGF uygulaması ile iskemik ekstremitelerde anjiyogenezisin ve doku perfüzyonunun arttığı gösterilmiştir(71).

VEGF aynı zamanda damar koruyucu ve anti-aterojenik özelliğide mevcuttur. Bunu nitrik oksit ( NO) ve prostasiklin (PGI2 ) sentezini arttırıp, endotel hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde anti-trombojenik ve anti-inflamatuar özellikleride bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda VEGF proteininin veya VEGF geninin uygulanması sonucunda re-endotelizasyonun hızlanması, intimal hiperplazide azalma, stent implantasyonu sonrası trombozsis riskinde azalma, periferel damarlarda iskeminin oluşturulduğu hayvan modellerinde anjiyogenezisinin indüklendiği gözlemlenmiştir (72-74). Öbür yandan VEGF'nin az miktarda pro-aterojenik özellikleride mevcuttur. Bunuda endotel hücrelerinde bulunan NF-κB yolu aracılığı ile adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak yapmaktadır(74,75). Bununla birlikte henüz VEGF'nin tüm özellikleri henüz tam 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(76,77). VEGF'nin hücresele 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(78). VEGF ailesinin üyelerinin her birinin farklı damarlar üzerine etkisi mevcuttur.



**Tablo-4**, bu ailenin üyelerinin başlıca tiplerini, etkileştiği reseptörleri ve biyolojik etkilerini özetlenmektedir.

VEGF aile üyeleri	Reseptörler	Fonksiyonları
VEGF (VEGF-A)	VEGFR-1, VEGFR-2,	Anjiyogenesis ve vasküler devamlılık
VEGF-B	VEGFR-1	Net gösterilemedi
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Lenfanjiyogenesis
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Lenfanjiyogenesis
VEGF-E (viral faktor)	VEGFR-2	Anjiyogenesis
PIGF	VEGFR-1,	Anjiyogenesis ve inflamasyon

**Tablo4: VEGF tipleri, etkileştiği reseptörler ve biyolojik etkileri**

### 2.2.C. Koroner Kalp Hastalığında VEGF'nin Rolü :

VEGF, kollateral damar gelişimini hızlandırır ve kollaterallerin bozulmuş endotel bağımlı relaksasyonunu düzeltir(79). VEGF tarafından koroner kollateralizasyonun düzenlenebilmesi için **nitrik oksid** ürününe gereksinim vardır. Bu, kollateral gelişiminde çok önemli düzenleyici bir rol oynar(80). Şu anki bilgilerimize göre akut miyokard infarktüsünde kısa bir periyod içinde VEGF seviyesi artmaktadır(79). İskemik doku HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ) salgılar bunun sonucunda VEGF geninin hipoksiye yanıt veren kısmı indüklenir ve VEGF

transkripsiyonu artar. VEGF reseptörleri de endotel hücrelerinde bulunmaktadır(80). VEGF, damarların daha fazla zarar görmesini engeller, aynı zamanda dilatasyona yol açarak miyokardiyuma ve diğer iskemik dokulara kan gidişini hızlandırır. Bu olay kompleks, dinamik bir olaydır ve sadece miyokard 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 miyokard infarktüsünde VEGF yapımında artma olduğu saptanmıştır(42). Akut miyokard infarktüsü nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda da, infarktüs geçirmeyenlere göre daha yüksek seviyelerde VEGF seviyeleri olduğu belirtilmiştir(16). VEGF seviyelerinin yükselmesinin akut koroner sendromun prognozu hakkında bağımsız bir gösterge olabileceği öne sürülmektedir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) yeni damar gelişiminin düzenlenmesinde önemli bir sinyal moleküldür. Son çalışmaların ışığında, 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 aynı zamanda damar koruyucu ve anti-aterojenik özelliğide mevcuttur. Bunu nitrik oksit ( NO) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentezini arttırıp , endotel hücresinin apoptozisini inhibe ederek yapmaktadır. VEGF'nin endotel hücrelerinde anti-trombojenik ve anti-inflamatuar özellikleride bulunmaktadır.

## 2.3.Koroner Arter Hastalığında Diagnostik Testler

Koroner arter hastalığı tanısında en önemli kriterlerden biri miyokard iskemisinin ortaya konmasıdır. Miyokard iskemisi hücresel düzeyde kan akımının gereksiniminin sağlanamamasından ortaya çıkar . Koroner arter hastalığını ortaya çıkarmayı amaçlayan gerek non-invaziv gerekse invaziv olan birçok yöntem vardır .

### 1.İstirahat ve Egzersiz EKG'si:

Koroner arter hastalığında non-invaziv tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Anjinası olan hastaların %25-40'nda istirahat elektrokardiyogramları tamamen normaldir(81). Anjinal ataklar arasında saptanabilen karakteristik EKG değişikliği, horizontal veya downsloping ST segment depresyonudur. T dalga düzleşmesi veya inversiyonuda gelişebilir. Daha az sıklıkla ST segment elevasyonu gözlenir. Bu bulgu ciddi transmural iskemiyi gösterir ve genellikle koroner spazmla birlikte dir.

Stres EKG'sinin amacı, kalp hızı, EKG ve kan basıncını devamlı gözlerken geçici miyokardiyal iskemisi oluşturmaktır. Standardize edilmiş egzersiz protokolü uygulanarak fonksiyonel kapasite, hemodinamik cevap ve elektrokardiyografik değişikliklerin tespiti hedeflenmiştir Günümüzde en sık kullanılan egzersiz testi, treadmill egzersiz testidir. Treadmill egzersiz testi daha önceden standardize edilmiş olan Bruce, Naughton, Weber, Balke, Ware, Cornell, Ramp isimlerini alan egzersiz protokolleri kullanılarak yapılmaktadır. En sık kullanılanı ve popüler olanı Bruce protokolüdür. Ayrıca egzersiz kapasitesi düşük olan hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-Balke protokolleri de önerilmiştir. Treadmill efor testinin sensitivitesi % 65, spesifisitesi ise % 90-95 olup, koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı arttıkça artış göstermektedir(81).

### 2.Ekokardiografi:

Kardiyak yapı ve fonksiyonların ayrıntılı şekilde incelememize yardımcı olan ultrasonografik dalgaların oluşturduğu EKO formundaki bilgilerin elde edilmesi yöntemidir. EKO ile LV ve diğer kalp boşlukları görüntülenir. İskemik veya geçirilmiş infarktüsü gösterebilen segmenter duvar hareket bozuklukları belirlenir. Ekokardiografi tetkiki dobutamin infüzyon eşliğinde de yapılabilir.

### 3.Dobutamin Stres Ekokardiyografi:

Dobutamin kuvvetli B-1 reseptör agonistliği yanında a-1 ve B-2 stimülasyon

etkiside olan sentetik sempatomimetik bir ajandır. Dobutamin miyokardta Beta-1 ve alfa-1 stimülasyonu sonucunda potent pozitif inotropik etki ve daha hafif olmak üzere pozitif kronotropik etki ortaya çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı olmayan kişilerde sol ventrikül duvar hareketlerinin hiperdinamik olmasına neden olur, koroner arter hastalığı olanlarda ise duvar hareket bozukluğuna yol açabilir.

Farklı protokoller kullanılmaktadır. En çok kullanılan protokollerden biri öncelikle bazal EKG kaydı, kan basıncı ve vazal ekokardiyografik kayıt alır. 5mikrogram/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu başlanır. Dobutamin dozu 3 dk aralarla 10,20,30,40 mikrogram/kg/dk şeklinde arttırılır. Her evrede EKG ve ekokardiyografi kaydı alınır. Kayıtlar istirahat, düşük doz, pik doz ve istirahat evrelerinde değerlendirilir.

#### 4.Koroner Anjiografi:

Selektif koroner anjiografi KAH için kesin diagnostik bir yaklaşımdır. Düşük mortalite (% 0,1) ve morbidite (% 1-5) ile uygulanabilir.

Endikasyonları :

- Koroner arter hastalığı kuşkusunun tanısal kesinleştirilmesi
- Bilinen koroner arter hastalığında hastalığın derecesinin saptanması,
- Tedavinin planlanması ve tedavi yönteminin seçimi
- Akut miyokard infarktüsüne sebep olan damarın saptanması ve terapötik girişim
- Koroner By-pass operasyonları sonrası greftin durumunun değerlendirilmesi
- Varyant anjina pectoris tanısı
- Perkütan translüminal koroner anjioplasti sonrası hastanın izlenmesi
- Belirgin iskemi bulgusu olmamasına karşın ciddi ventriküler aritmiler
- Cerrahi müdahale planlanan kalp kapak, periferik damar yada konjenital kalp hastalığı

Komplikasyonlar :

- Ölüm % 0,1
- Akut miyokard infarktüsü % 0,07
- Ciddi aritmiler (Ventriküler taşikardi, fibrilasyon (% 1), atrio-ventriküler blok )
- Kalp ve büyük damarların perforasyonu
- Vazovagal reaksiyon
- Serebrovasküler olaylar % 0,07

- Kontrast madde etkileri
- İşlem sonrası hematoma, infeksiyon, tromboembolizm, komşu sinir zedelenmesi
- Disseksiyon, pseudoanevrizma, arteriovenöz fistül, kanama, pirojenik reaksiyon
- % 5 olguda koroner damarlarda nitratlarla çözülen lokalize spazmlar

#### 5.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:

Koroner hastalığın varlığı, lokalizasyonu ve yaygınlığı hakkında bilgiler sağlanabilir Koroner anjiyografi baz alınarak yapılan çalışmalarda bulunan duyarlılık ve özgül değerler sintigrafik yöntemler için %80-92, egzersiz EKG'si için %64-82 olarak saptanmıştır(82). Koroner arter hastalığı şüpheli hastaların izlenmesinde non-invaziv yöntemlerle hastalığın yayılımını belirlemek varlığını veya yokluğunu araştırmaktan daha önemlidir. Üç damar hastası olan vakalarda sintigrafik bulgular bütün alanlarda hipoperfüze ise hastalığın yayılımını değerlendirmek güç olabilir. Bu amaçla Tl-201 ile yapılan birçok çalışmada duyarlılık değeri % 25-60 gibi düşük çıkmıştır .

Üç damar hastası olan vakaların % 95-98'inde bulgular üç damar hastalığını yansıtmasa da sintigrafik perfüzyon bozuklukları izlenmektedir. Bunlar içinde pulmoner retansiyon ve sol ventrikülün geçici dilatasyonu bulunmaktadır. Pulmoner retansiyon sebebi sol ventrikül disfonksiyonuna ve sol taraf doluş basıncının yükseldiğine işaret eder. Sol ventrikülün geçici iskemik dilatasyonu, sol ventrikül kavitesinin stres görüntülerinde istirahat görüntülerine göre daha geniş olmasını ifade eder.

Nükleer kardiyoloji uygulamaları arasında pratikte en sık kullanılan test miyokard perfüzyon sintigrafisidir. Teknesyum 99m ile işaretli katyonlar veya talyum 201'in intravenöz enjeksiyonu sonrası stistirahate ve dinlenme dönemlerinde yapılan çekimlerin karşılaştırılması ile fizyolojik önemi olan darlıklar yüksek duyarlılıkla saptanmaktadır. Sıklıkla yürüyüş bandı ile yapılan egzersiz stresin yanı sıra yürüyüş bandını kullanamayan veya öngörülen kalp hızının %85'ine ulaşamayan olgularda intravenöz dobutamin gibi Beta sempatik agonistler veya dipridamol/ adenozin gibi vazodilatör ajanlar kullanılarak farmakolojik stres uygulamaları yapılmaktadır. Bu stres testi esnasında hasta EKG ile takip edildiğinden hastalığa yönelik elektrofizyolojik değişiklikler de incelenebilmektedir.

Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) tercih edilen görüntüleme tekniğidir. Gama kameranın hasta çevresinde dönmesi ile 10-20 dk. süre içerisinde elde edilen planar projeksiyon görüntü setleri üç boyutta yeniden yapılandırılır ve elde edilen transaksiyal, yatay ve dikey kesitler yarı nicel ve görsel olarak değerlendirilir.

MPS ile olguların radyasyon maruziyeti konvansiyonel radyolojik tekniklere benzer veya koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında daha düşük düzeydedir.

MPS'nin eforlu EKG testi gibi rutin stres testlerine oranla tanısal doğruluğu daha yüksektir(83). Koroner arter hastalığı tanısında stres MPS'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %90 olarak bildirilmektedir. Fizyolojik önemi olan koroner arter hastalığı tanısında Talyum 201 veya teknesyum 99m işaretli ajanlarla gerçekleştirilen SPECT arasında tanısal doğruluk yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

#### Tc-99m işaretli ajanların Tl-201'le karşılaştırılması:

Tc-99m işaretli ajanlarda miyokard görüntüleri daha iyi uzaysal rezolüsyona ve yüksek sayım oranlarına sahiptirler. Yüksek sayım oranları sol ventrikül duvar hareketlerini ve duvar kalınlaşmasının incelenebildiği gated perfüzyon tomografilerinin elde edilmesine olanak tanır. Tl-201 ve Tc-99m işaretli miyokard perfüzyon ajanlarının biyolojik davranışları farklıdır. Tl-201'in kinetiği miyokardın canlılığını göstermeye daha uygundur(84,85). Tl-201 ve Tc-99m ile işaretlenen ajanların kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda, Tc-99m ile yapılan çalışmalarda görüntü kalitesi yüksek olmasına karşın tanısal değerinin Tl-201'den üstün olmadığı bulunmuştur(86,87). Tc-99m sestamibinin Tl-201'e göre üstün özellikleri; hastayı ışınlama dozunun düşük, görüntü rezolüsyonunun daha yüksek oluşudur. Kan dolaşımında yarılanması egzersiz ve istirahat sırasında 1-2 dakika içinde olur. Kapiller membrandan pasif diffüzyonla geçer. Miyokard hücre membranını elektropotansiyel gradiyent doğrultusunda Tl-201 'den daha yüksek bir permabilite ile geçerek mitokondride lokalize olur(88). Kandan çok hızlı temizlenip, tekrar salınmadığı için redistribüsyonu ilk uptake'inin % 10-15'i kadardır ve klinik olarak önem taşımaz. İlk geçiş sırasında kandan % 40-60 oranında temizlenir. Vücutta metabolize olmamaktadır. Böbrekler tarafından ve fekal yolla atılır.

### **3. AMAÇ:**

Tüm diagnostik amaçlı yapılan koroner anjiyografilerin yaklaşık üçte birinde total oklüde koroner arter saptanmaktadır. Her ne kadar perkütan revaskülarizasyon yöntemleri gün geçtikçe ilerlese de, invazif kardiyojide halen tam oklüde olup kollateraller damarlara sahip olan koroner damarların revaskülarizasyonu tartışmalı ve karar verilmesi güç bir konudur. Oklüde damarın beslediği miyokard bölgesinin iskemik veya viabl olması alınacak tedavi kararını önemli ölçüde değiştirmektedir.

Bu çalışma ile iskemik yakınması olan çok damar hastaları ile kollateral damarlarla distal akımı sağlanmış olan kronik tek damar total oklüde koroner arter hastalarında plazma VEGF seviyeleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek ve VEGF seviyelerinin kronik total oklüde hastalarda miyokardın canlılığını predikte etmede göz önüne alınacak bir kan parametresi olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

#### 4.GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya, Şubat 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve klinik sorgulaması, bulguları ile stabil anjina pektoris tanısı konan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. İstirahat elektrokardiyografisinde anlamlı iskemik değişiklikleri olan ve/veya serum kardiyak biyokimyasal belirteçlerinde (troponin I-TnI / kreatin kinaz-CK / kreatin kinaz MB-CKMB) sınır değerinin üzerinde değerler saptanan hastalar ise araştırma dışında tutuldular. Kararlı anjina pektoris tanısı konmuş hastalar, yapılan koroner anjiyografi işlemi sonucuna göre 3 grup oluşturacak şekilde incelenmiştir:

- Bir major epikardiyal koroner arter oklüzyonu olan ve oklüde damarın distal bölgesinde iyi gelişmiş kollateraller vasıtası ile akım izlenen hastalar, *kronik total oklüzyon (KTO) grubu*,

- İki veya daha fazla major epikardiyal koroner arterinde total oklüzyon ve kollateral gelişimi olmaksızın  $>70$  darlığı bulunan hastalar, *çok damar hastalığı (ÇDH) grubu*,

- Normal koroner anjiyografi ve ejeksiyon fraksiyonu saptanan hastalar, *kontrol grubu*.

Dışlanma Kriterleri:

1. İstirahat anjinası olması veya kardiyak nekroz belirleyicilerinde yükselme bulunması;
2. Son 2 ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olması;
3. Koroner arter köprüleme cerrahisi öyküsünün olması
4. Bilinen periferik arter hastalığı veya koroner dışı aterosklerotik damar hastalığı bulunması;
5. İnme geçirmiş olması;
6. Son 24 saat içinde heparin uygulanmış olması;
7. Neoplastik hastalığının bulunması;
8. Efor testi yapmasında sakınca olması veya ortopedik sorununun olması,



Hastaların tümünden koroner anjiyografinin yapıldığı gün periferik kan örneği alınmıştır. Hastalara son 24 saat içerisinde heparin uygulanmamış olmasına dikkat edilmiştir. Kan örnekleri EDTA'lı tüpe alınarak en geç 30 dakika içinde santrifüj edilmiştir. Santrifüj 15 dakika 3000 devir/dakikada yapılmıştır. Elde edilen EDTA'lı serum -70° C de saklanarak, çalışmanın sonunda toplu halde VEGF plazma düzeylerine bakılmıştır. Plazma VEGF seviyeleri 'enzyme linked immunosorbent assay'(ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) yöntemi ile bakılmıştır.

#### **4.1. Sintigrafik İşlemler:**

Kronik total oklüzyon grubundaki hastaların hepsine, anjiyografi işlemini takip eden ilk hafta içerisinde, oklüde damarın önceden beslediği miyokard alanının iskemi derecesini değerlendirmek için, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında aynı gün protokolüne göre istirahat-stress teknesyum-99m metoksi isobutil isonitril (Tc-99m MIBI) miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) uygulandı. Tetkikten 48 saat önce beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörü, en az 6 saat önce nitratlar, 24 saat önce kafein içeren ürünler kesildi. Hastalar bir gece öncesinden aç olarak sintigrafik tetkiklere geldiler. Tc-99 MIBI (CARDIO-SPECT, Medi-Radiopharma, Budapest, Hungary)'nin işaretlenmesi ve ardından kalite kontrol işlemleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. Tüm vakalarda işaretleme etkinliği % 97 ve üzerinde idi. İstirahat-stress Tc-99m MIBI sintigrafisi için, hastalara 8 mCi (296 MBq) Tc-99m MIBI istirahat halinde enjekte edildi, 1 saat sonra SPECT görüntüleme yapıldı. İstirahat enjeksiyonundan yaklaşık 2-3 saat sonra stress Tc-99m MIBI SPECT görüntüleme için hastalara önce Bruce protokolüne göre semptom sınırlı efor testi yapıldı. 22 mCi (814 MBq) Tc-99m MIBI pik egzersiz esnasında intravenöz olarak enjekte edildi ve egzersize enjeksiyon sonrası 1 dakika daha devam edildi. Hastalar 45 dakika sonra SPECT görüntülemeye alındı. İşlem sonunda, total oklüde damarın beslediği alanda iskemi, infarkt ve normal sintigrafik bulgular gösteren hastalar ayırt edildi.

Tc-99'de sabit defekt-infarkt tespit edilen hastalara, miyokard canlılığının değerlendirilmesi için istirahat-redistribüsyon Tl-201 MPS yapıldı. İstirahat halinde 3 mCi (111 MBq) Tl-201 injekte edildikten 5-10 dakika sonra istirahat, 3 saat sonra ise redistribüsyon değerlendirmek amacıyla SPECT görüntüleri elde edildi. Bu tetkik

sonucunda da hastalar miyokard canlılığı yönünden değerlendirildi ve sabit defekt alanında canlılık bulunanlar ve bulunmayanlar olarak ayırt edildi.

#### SPECT Görüntüleme Protokolü:

Hem Tc-99m MIBI MPS hem de Tl-201 MPS görüntüleme sirküler orbite sahip iki başlı gama kamera (Siemens MultiSPECT II) kullanılarak yapıldı. Tc-99m MIBI SPECT görüntülemesinde her bir istirahat görüntüsü için 30 saniye, stres görüntü için ise 20 saniye olmak üzere toplam 32 görüntü, 64x64 matrikste, 45° sağ anterior oblik projeksiyondan 45° sol posterior oblik projeksiyona olmak üzere elde edildi. Tl-201 SPECT görüntülemesinde istirahat görüntüleme için 30 saniye, redistribüsyon görüntüleme için ise 40 saniyeden olmak üzere Tc-99m MIBI MPS ile aynı koşullarda görüntüleme yapıldı. Hem Tc-99m MIBI SPECT hem de Tl-201 SPECT görüntüleme için düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanıldı. %20 pencere aralığı seçildi ve Tc-99m MIBI için 140 keV, Tl-201 için 70 keV e odaklandı. SPECT görüntülemenin tamamlanmasının ardından görüntülerin işlemlenmesinde Tc-99m MIBI için Butterworth filtre (cut-off değeri:0.40, power faktör 10), Tl-201 için Ramp-Hanning filtre kullanıldı. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmadı. Elde edilen oblik kesitler tekrar düzenlendi. Sol ventrikülün kısa ve uzun aks kesitleri elde edilerek değerlendirmede kullanıldı

#### SPECT Görüntü Analizi:

Tüm görüntüler, iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından klinik bilgiler ve anjiyografik sonuçlardan habersiz olarak değerlendirildi. Değerlendirmeler arasındaki uyumsuzluklar anlaşma ile çözümlendi. Tc-99m MIBI MPS için stres-istirahat görüntüleri kısa kesit, horizontal ve vertikal kesitler eşleştirilerek karşılaştırıldı. Tc-99m MIBI MPS değerlendirmede; 3 ayrı grup oluştu:

1. normal stres ve istirahat perfüzyon sintigrafisine sahip *normal grup*
2. Stres görüntülerinde perfüzyon defekti saptanıp, istirahat görüntülemesinde normal perfüzyon sintigrafisine sahip *iskemik grup*
3. Stres görüntülerinde izlenen ve istirahatte düzelme izlenmeyen sabit perfüzyon defekti bulunan *infarkt grubu*.

Tc-99 MIBI'de sabit defekt-infarkt saptanan hastalara, uygulanan istirahat-redistribüsyon Tl-201 MPS testi uygulanıldı Testin geç imajlarında saptanan defektli alanlar *skar dokusu* olarak değerlendirildi.

#### **4.2. VEGF Çalışma Yönteminin İlkeleri:**

Tüm periferik kan örnekleri Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalına ait merkez laboratuvarında çalışılmıştır. 'BioSource human VEGF', bir solid faz sandwich ELISA ölçümüdür. Bir poliklonal antikor, well'lere (plate üzerinde örneklerin yerleştirildiği çukurlar) yerleştirilmiştir. Örnek, kontrol ve standartlar bu well'lere pipetlenmiştir.

Birinci inkübasyon sırasında, örnekteki Hu VEGF antijeni, well duvarındaki immobilize (capture) antikora bağlanmıştır. Yıkama yapılmıştır; ardından Hu VEGF için spesifik, biyotinlenmiş monoklonal antikor eklenmiştir. İkinci inkübasyon sırasında bu antikor, immobilize Hu VEGF'ye bağlanmıştır. Aşırı antikorlar, ikinci yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Streptavidin-Peroksidaz enzimi eklenmiştir. Bu biyotinlenmiş antikora bağlanmıştır; böylece dört-üyelı sandoviç yapı oluşturulmuştur. Ardından, üçüncü yıkamadan sonra fazla enzim uzaklaştırılarak substrat eklenmiştir ve bağlı enzim aracılığı ile renkli ürün oluşmuştur. Oluşan rengin yoğunluğu Hu VEGF ile doğru orantılıdır. VEGF düzeyleri pg/ml olarak belirtilmiştir.

#### **4.3. İstatiksel Analiz:**

İstatiksel değerlendirmede SPSS yazılım programı kullanıldı (version 11; Chicago). Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında çoklu guruplarda Kruskal Wallis testi, ikili gurup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulandı. Değişkenler arası ilişkilerde 'Spearman' korelasyon analizi kullanıldı.

## 5. BULGULAR ve SONUÇLAR:

### 5.1. Hasta Özellikleri ve Demografi:

Araştırmaya 71 hasta dahil edilmiştir. Hastalar koroner anjiyografi sonuçlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Tek damarı kronik total oklüde 30 hasta *Kronik Total Oklüde (KTO)* grubunu, birden çok damarında ciddi koroner lezyonu olan 20 stabil koroner arter hastası *Çok Damar Hastalığı (ÇDH)* grubunu, normal koroner arterlere sahip 21 hasta da *Kontrol* grubunu oluşturmuştur.

Gruplar demografik özellikler açısından değerlendirildiğinde üç grup arasında yaş ortalaması, diyabetes mellitus varlığı ve hiperlipidemi varlığı yönlerinden fark yoktu ( $p>0,05$ ) KTO grubu ile ÇDH grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmazken ( $p:0,15$ ), normal koroner grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan kadın hasta hakimiyeti bulundu ( $p<0,05$ ). KTO grubunda, diğer gruplara kıyasla daha fazla sigara tüketimi saptandı ( $p<0,05$ ). ÇDH grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla oranda hipertansif hasta vardı ( kontrol grubu:12 (%57) hasta, ÇDH grubu: 18 (%90) hasta,  $p <0,05$  ) Grupların temel özellikleri ve yaş dağılımları, **tablo-5**'de görülmektedir.

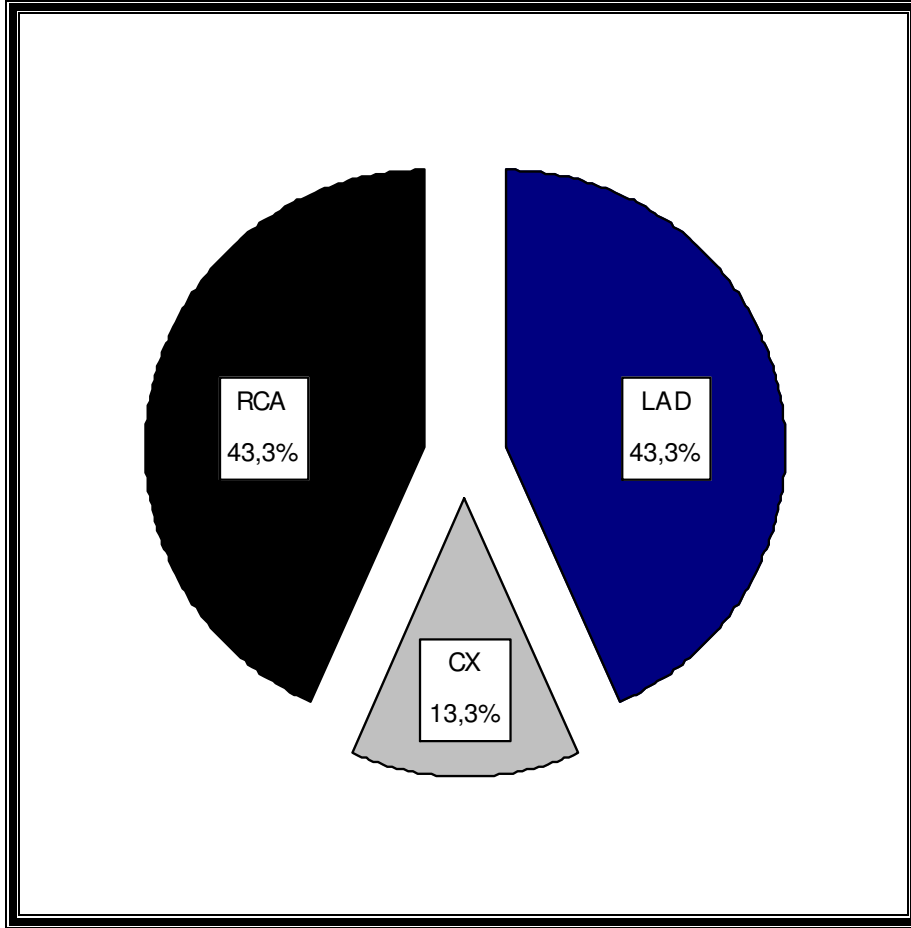
Demografik Veriler	KTO Grubu	Kontrol Grubu	ÇDH gurubu	p değerleri
Kadın cinsiyet	4 (%13)	13(%62)	6(%30)	0,02
Yaş (Yıl)	64 ±10,8	61±7,7	58,4±7,7	0,123
DM varlığı	9 (%30)	3 (%14)	8(%40)	0,180
HT varlığı	22 (%74)	12(%57)	18 (%90)	0,06
HL varlığı	19 (%63)	9 (%43)	13(%65)	0,256
Sigara içimi	20 (%66)	4(%19)	5(%25)	0,001

Tablo 5: tüm grupların temel özellikler bakımından karşılaştırılması

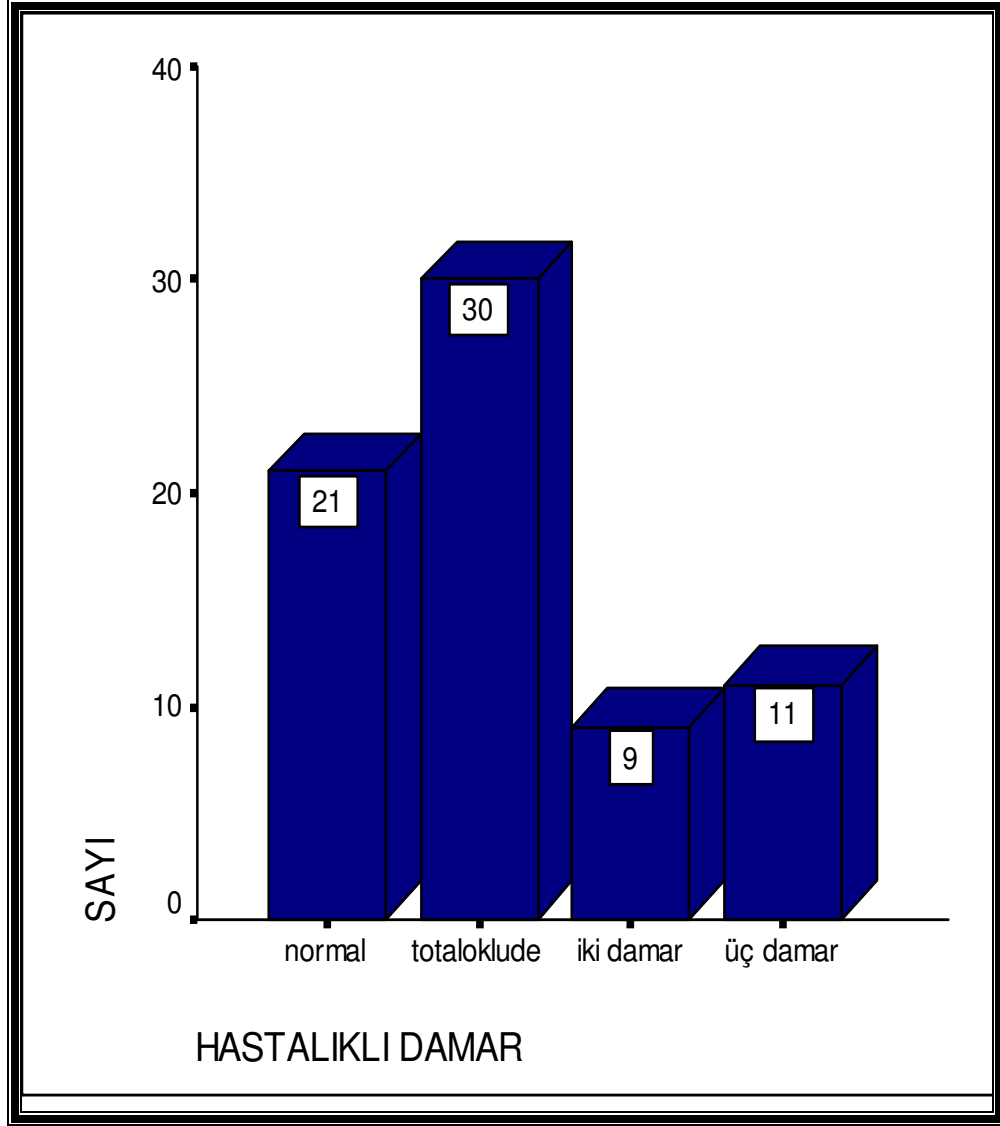
## 5.2. Grupların Anjiografik Özellikleri:

KTO grubundaki 30 hastanın 13'ünde sol ön inen damar (LAD), 13'ünde sağ koroner arter (RCA), 4'ünde ise sirkumfleks ( Cx) damarı kronik oklüde olarak saptandı. **Şekil-2'** de hastaların damar tıkanıklıklarına göre dağılımı görülmektedir.

ÇDH grubunda bulunan 20 hastanın 11'inde üç damarda, 9'unda iki damarda ciddi (>%70) koroner arter stenozu mevcuttu. **Şekil-3'**de hastalıklı damar sayısına göre hastaların dağılımı görülmektedir.



Şekil-2: Kronik oklüde damarların sıklık dağılımı

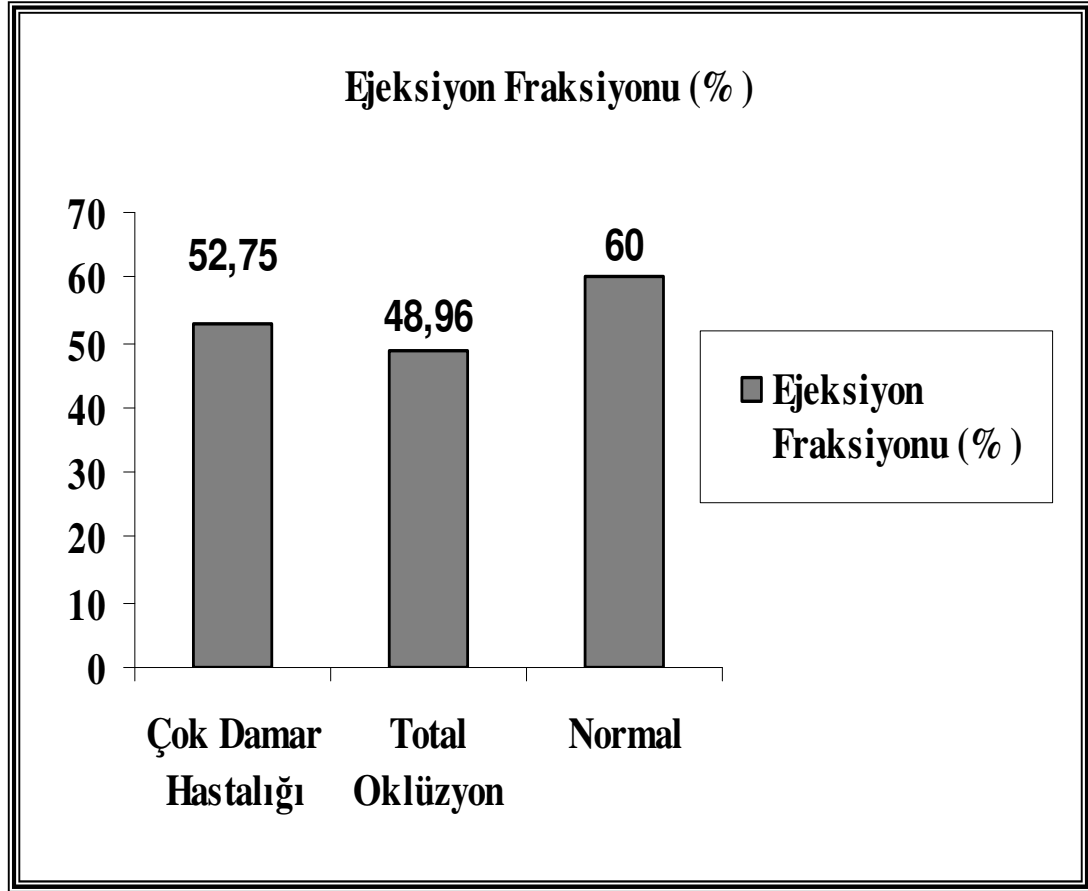


Şekil-3: Çalışmaya katılan tüm hastaların , hastalıklı damar sayısına göre dağılımı

### 5.3.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları:

KTO grubundaki hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması  $48,9 \pm 12$  olarak saptandı. Hastaların 24'ünde (%80) sol ventrikül sistolik fonksiyonları %40 ve üstünde, saptandı. ÇDH grubunda ortalama EF  $52,7 \pm 8,6$  ve hastaların 19 tanesinde ejeksiyon fraksiyonu %40 üstündeydi. Kontrol grubunda hastaların hepsinin EF değerleri normal sınırlar içinde idi. KTO grubu ile ÇDH grubu arasında EF değerleri arasında istatistiki anlama ulaşan bir fark izlenmezken ( $p > 0,05$ ), kontrol grubunda her iki gruba kıyasla EF değerleri, anlamlı derecede

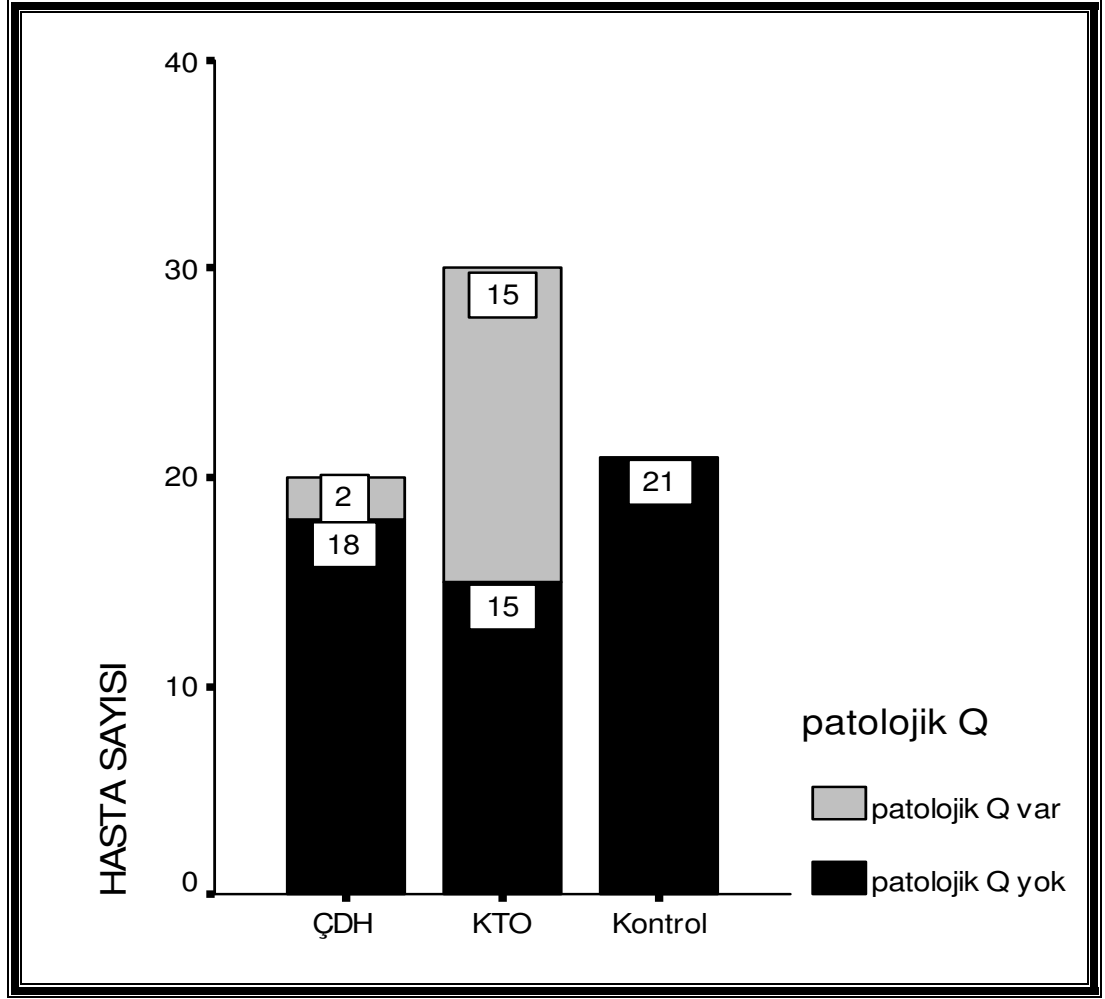
yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre dağılımı **şekil-4**'de görülmektedir.



**Şekil 4:** Hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına göre dağılımı

#### **5.4. Elektrokardiyografide Miyokard İnfarktüs Bulgusu:**

KTO hastalarının 15'inde (%50) elektrokardiyografilerinde (EKG) geçirilmiş MI bulgusu olarak patolojik q dalgası mevcut iken, diğer yarısında EKG'de patolojik q dalgası saptanmadı. Patolojik q dalgası bulunan hastaların 13 tanesinde MPS de infarkt ve/veya iskemi saptanırken 2 tanesi normal olarak yorumlandı. Q dalgalı hastaların ventrikülograflerine bakıldığında 14'ünde bölgesel duvar hareket kusuru saptandı. **Şekil-5** 'de patolojik q dalgasının varlığı ile hastaların dağılımı görülmektedir.

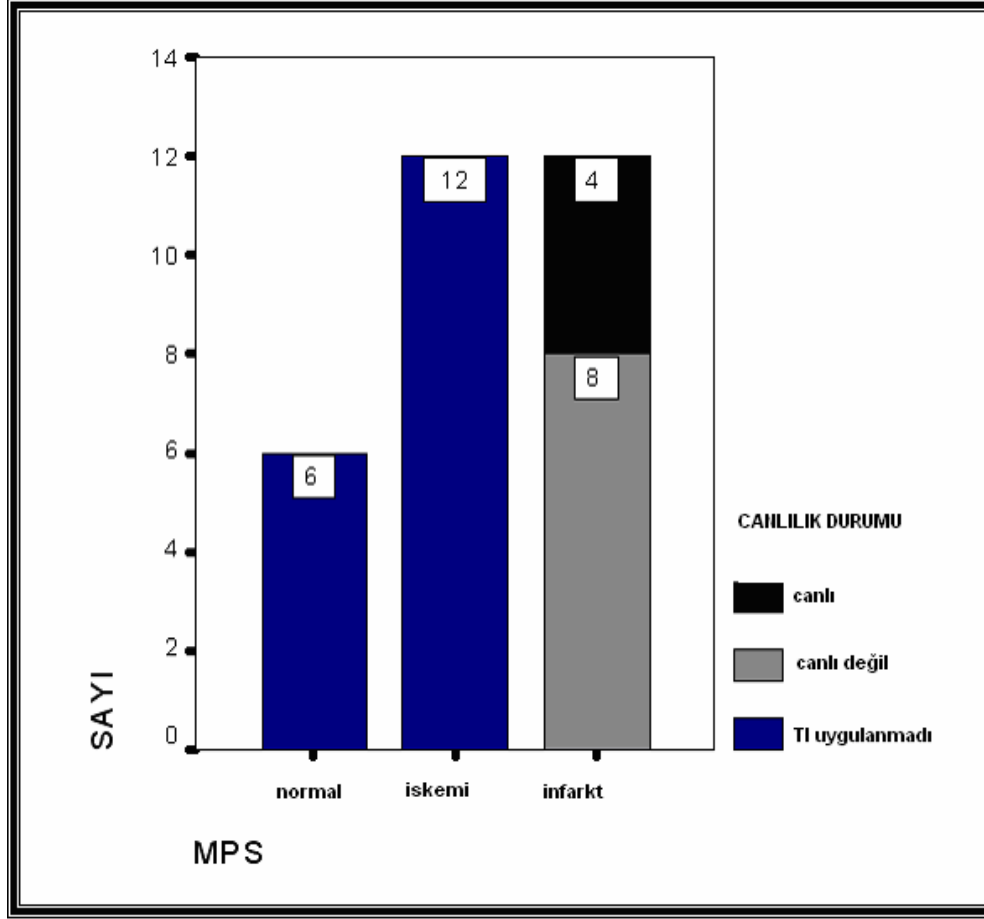


Şekil-5: Hastaların EKG'lerinde patolojik q dalgası varlığı

### 5.5.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Sonuçları:

Total oklüde grubundaki hastaların tümüne miyokard perfüzyon sintigrafisi testi uygulanmıştır. Sintigrafi sonucunda ilgili miyokard bölgesinde infarktüs saptanan 12 hastaya talyum 201 viabilite testi takip eden günlerde uygulanmıştır. Total oklüde grubun miyokard perfüzyon sintigrafisi ve miyokard viabilite (canlılık) testi sonuçlarına göre dağılımı **şekil-6'**da gösterilmiştir.



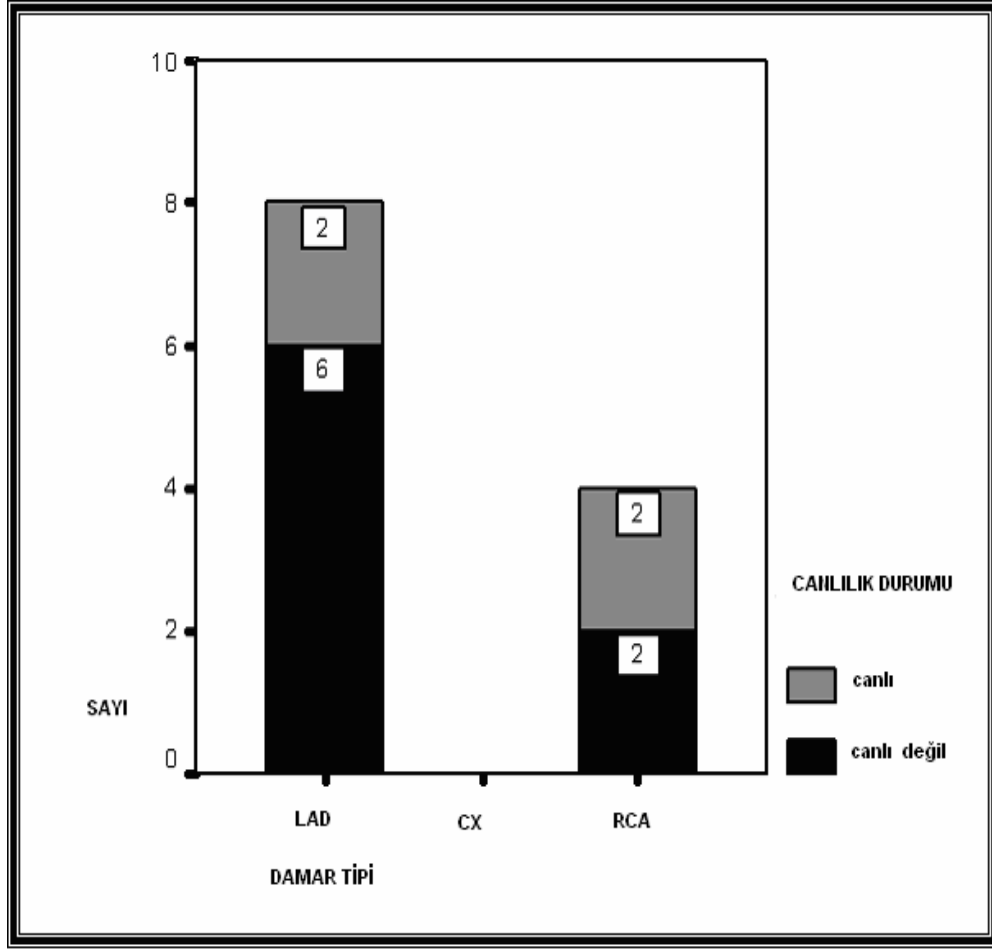


şekil-6: MPS ve talyum sonuçlarına göre total oklüde hasta grubunun dağılımı

Tıkalı olan damar tipine göre miyokard perfüzyon sintigrafi sonuçları dağılımı **tablo-6'**da, viabilite (canlılık) testi sonuçları ile damar dağılımı **şekil-7'**de gösterilmiştir.

	DAMAR TİPİ			TOPLAM
	LAD	CX	RCA	
MPS SONUCU NORMAL	2	1	3	6
İSKEMİ	3	3	6	12
İNFAKKT	8	0	4	12

Tablo-6: MPS sonuçları ile oklüde damar tipi dağılımı



şekil-7: Viabilite (canlılık ) testi sonuçları ile oklüde damar tipi dağılım

### 5.6. Plazma VEGF konsantrasyonları:

KTO grubundaki hastaların plazma VEGF seviyeleri 0 ile 44,9 pg/ml arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF değeri  $6,2 \pm 9,1$  pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastalarda plazma VEGF seviyeleri 0 ile 30,4 pg/ml değerleri arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF seviyesi  $6,1 \pm 7,6$  pg/ml olarak saptandı. ÇDH grubundaki hastaların ortalama plazma VEGF değerleri 0 ile 81pg/ml arasında değişmekteydi. Ortalama VEGF seviyesi:  $13,4 \pm 23,7$  pg/ml olarak saptandı. Gruplara göre ortalama VEGF değerlerini **tablo-7'**de gösterilmektedir. ÇDH grubundaki değerler diğer gruplardaki değerlere kıyasla daha yüksek olmakla beraber aradaki

fark anlamlı bulunmadı (p:0,2). ÇDH grubu, diğer gruplar ile tek tek karşılaştırıldığında da anlamlı fark gözlenmedi (ÇDH grubu – KTO grubu: p=0,3 , ÇDH – kontrol grubu:p=0,5).

KTO grup, MPS sonuçlarına göre ayrıca tasnif edilip VEGF seviyelerine göre karşılaştırma yapıldı. MPS sintigrafisinde sadece infarkt saptananlar(n=12) ile normal+iskemi (n=18) saptananlar karşılaştırıldığında VEGF plazma konsantrasyonlarında istatistiksel anlama ulaşan bir fark izlenmedi.(p:0,46) Yine, KTO grubundaki hastaların MPS sonucunda sadece infarkt saptananları (n=12 ) viabilite (canlılık) yönünden canlı olan ve canlı olmayan şeklinde ayırıp VEGF düzeylerine göre karşılaştırıldığında, canlı olan (n=4 ) ve olmayan(n=8) gruplarda bu bakımdan bir fark tespit edilememiştir. (canlı olanlarda VEGF: 4,2±2,8 pg/ml , canlı olmayanlarda VEGF:6,2±8,1 pg/ml, p=0,93)

KTO grubundaki hastalardan EKG'sinde patolojik Q bulunanlar, infarkt bulgusu olmayanlar ile VEGF seviyeleri yönünden karşılaştırıldı. Anlamlı farklılık gözlenmedi.(EKG de patolojik Q olanlarda (n=15) VEGF: 9,3±12 pg/ml , olmayanlarda (n=15 ) VEGF: 3,1±2,7 pg/ml, p= 0,5)

	<b>VEGF seviyesi (pg/ml)</b>	<b>Minimum değer (pg/ml)</b>	<b>Maksimum değer (pg/ml)</b>
<b>Total oklüde grubu</b>	6,2± 9,1	0	44,9
<b>Normal koroner grubu</b>	6,1±7,6	0	30,4
<b>Çok damar grubu</b>	13,4± 23,7	0	81

**Tablo7: Hastaların VEGF değerleri**

VEGF seviyelerinin çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi değişkenler ile ilişkisi çok değişkenli analiz yöntemi ile incelendiğinde diğer değişkenler için anlamlı bir bağlantı saptanmazken

sigara tüketimi ile anlamlılığa yakın negatif korelasyon saptandı (p:0,065). VEGF ile değişkenler ile bakılan korelasyon analizi **tablo-8**'de sunuldu.

VEGF/DEĞİŞKEN	p DEĞERLERİ	r Değeri
VEGF/CİNSİYET	0,54	0,07
VEGF/DM	0,73	0,04
VEGF/HT	0,62	0,06
VEGF/HL	0,81	-0,03
VEGF/Sigara tüketimi	<b>0,065</b>	<b>-0,22</b>
VEGF/patolojik q varlığı	0,53	0,07
VEGF/EF değerleri	0,32	0,12

**Tablo-8:** VEGF seviyesinin değişkenler ile korelasyon analizi

### 5.7.Klinik İzlem:

Kronik total oklüde 30 hastamıza yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucunda toplam 12 hastada infarkt saptanması üzerine klinik izlemlerinde tedavilerinin planlanması amacı ile talyum viabilite testi uygulandı. Hastaların 4'ünde kronik oklüde damarın sorumlu olduğu miyokard alanı canlı saptanırken, 8 hastada ilişkili miyokard alanı tamamen cansız olarak bulundu.

Hastaların anjiyografik bulguları, klinik şikayetleri ve miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçları göz önüne alınarak tedavileri çalışmamızdan bağımsız olarak düzenlenmiştir. Otuz-hastanın 13'üne (%43) tıbbi izlem, 11'ine (%36) perkutan anjiyoplasti ,6'sına (%20) bypass cerrahisi kararı alınmıştır. Anjiyoplasti uygulanan hastalarımızın 4'ünde işlem başarısız olmuştur. Başarısız anjiyoplasti olan bu 4 hastanın 2'sine tıbbi izlem, diğer 2 hastaya bypass cerrahisi kararı alınmıştır. Sonuç olarak toplam 8 hastaya bypass kararı alınmıştır. **Tablo-9**'da hastalarda uygulanan tedavi ile oklüde damar tipi arasındaki dağılımı gösteren tabloyu görmekteyiz.

Çok damar hasta grubunda ise 8 hastaya CABG kararı alınırken , 12 hastaya PTCA planlanmıştır.

<b>Uygulanan Tedavi ( hasta sayısı)</b>	<b>LAD</b>	<b>CX</b>	<b>RCA</b>	<b>Toplam</b>
<b>Tıbbi İzlem</b>	4	2	7	13 (%43)
<b>PCI</b>	5	1	5	11 (%36)
▪ <b>Başarılı anjiyoplasti</b>	2		5	
▪ <b>Başarısız anjiyoplasti</b>	3	1		
<b>CABG</b>	4	1	1	6 (%20)

**Tablo-9: Kronik total oklüde grupta uygulanan tedavi**

## 6. TARTIŞMA:

Bu çalışmada, miyokard iskemisi varlığında, periferik kandan basitçe bakılabilecek VEGF'nin, hipotetik olarak yüksek seviyede olması beklenen çeşitli KAH alt gruplarındaki kan seviyeleri incelenmiştir. Anjiyografik kollateralli total oklüzyonu olan hastalarda ve iskemik çok damar hastalarında VEGF seviyelerinde artış olması hipotezi test edilmiştir. Sonuçlar, bu hipotezi destekler nitelikte değildir. Periferden alınan kan örneklerinde bakılan VEGF seviyelerinin, bahsedilen ciddi koroner arter hastalığı anjiyografik alt gruplarını öngördürücü değeri saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda plazma VEGF konsantrasyonları açısından bakıldığında, kollateral damarları olan KTO grubu, normal koronerlere sahip kontrol grubu ve ÇDH grubunda herhangi bir fark saptanmadı.( KTO grubu VEGF:  $6,2 \pm 9,1$  pg/ ml , kontrol grubu VEGF:  $6,1 \pm 7,6$  pg/ml ,ÇDH grubu VEGF :  $13 \pm 24$  pg/ml (p 0,2 ). Bu sonuçlar Soeki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir(89). Soeki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da eski MI hikayesi olan koroner arter hastaları ile normal koroner damarlara sahip hastaların periferik kan VEGF düzeyleri arasında farklı sonuç çıkmamıştır. Bununla beraber Nakajima ve arkadaşları plazma VEGF konsantrasyonlarının ciddi çok damar koroner arter hastalığında arttığını göstermişlerdir ve VEGF artışının ciddi çok damar hastalığının işareti olabileceğini öne sürmüşlerdir(15). Bizim çalışmamızda da VEGF seviyeleri bahsi geçen çalışmayı destekler nitelikte daha yüksek bulunmasına karşın, bu farklılık istatistiki anlamlılık seviyesine ulaşmadı.

Total yada totale yakın koroner oklüzyonlarda iskemik miyokardiyumun perfüzyonu kollateral damarlar aracılığı ile sağlanır. Öncül kollateraller ince duvar yapılı 20-200 mikrometre çapında oluşumlardır. Oklüzyonu takiben gelişen klinik ve anjiyografik bazı değişkenlerin kollateral akımın artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu değişkenler arasında: anjinanın uzun süre devam etmesi, lezyonun ciddiyetinin fazla olması, proksimal lokalizasyonlu lezyon olması ve lezyon oklüzyonun uzun zamandır var olması bulunmaktadır.

İskeminin, koroner kollateral damar gelişimini hangi mekanizma ile etkilediği henüz netlik kazanmamıştır. Çeşitli endotelial ve düz kas hücre mitojenlerinin anjiyogenezde rol aldığı belirtilmektedir(90,91). Takeshita ve arkadaşları in vivo

ortamda vasküler endotelial büyüme faktörünün(VEGF), kollateral damar oluşumunu arttırdığını göstermişlerdir(92). Aynı şekilde Matsunaga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kollateral damar gelişimini indükleyenler arasında VEGF'nin önemli bir rol aldığı saptanmıştır(93). Hayvan modellerinde VEGF'nin güçlü anjiyogenik etkilerinin olduğu ve iskemik miyokardiyumda ve iskemik ekstremitelerde kollateral kan akımını arttırdığı gösterilmiştir(93,94). Bizim çalışmamızda kollateral damarları gelişmiş olan KTO grubundaki plazma VEGF değerlerinin, diğer gruplarda saptanan VEGF seviyelerinden farklı olmamasının nedeni sirkulasyondaki VEGF konsantrasyonunun, kollateral damar sisteminde bulunan lokal VEGF değişikliklerini tam olarak yansıtamadığı şeklinde yorumlanabilir. Ya da kollateral damar gelişimini tamamlamış hasta grubunda VEGF seviyelerinde normalleşme olması nedeni ile plazma VEGF değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık elde edilememiş olabilir. Ancak çalışmamız az sayıda hasta ile yapıldığından bulgularımız kısıtlı değere sahiptir.

Günümüzde perkütan revaskülarizasyon yöntemlerinde hem teknik hem de tecrübe açısından belirgin ilerlemeler sağlanmış olmasına karşın, kronik total oklüde koroner artere müdahale halen tartışmalı bir konudur. Koroner arter hastalığına sahip hastaların yaklaşık üçte birinde en az bir damarda kronik oklüde koroner damar saptanmaktadır. Ancak, bu hastaların sadece %8 kadarına perkütan anjiyoplasti (PCI) uygulanmaktadır(95). Örneğin EAST çalışmasında bypass cerrahisine gönderilen hastaların büyük çoğunluğunu kronik total oklüde hastalar oluşturmaktaydı(96). Gelişmiş merkezlerde dahi tüm anjiyoplasti vakalarının maksimum %20 kadarını total oklüde damara yapılan müdahaleler oluşturmaktadır. Kronik total oklüzyonda bu kadar düşük oranda anjiyoplasti yapılmasının olası nedenleri arasında, normal anjiyoplastilere kıyasla daha çok zaman alması, daha fazla radyasyona maruziyet, işlemin başarı oranının daha düşük olması, klinik yarar beklentisinin daha düşük olması sayılabilir. Her ne kadar kronik total oklüde damarlarda uygulanmak üzere üretilmiş yeni aletler olmasına karşın bunların henüz yaygın kullanılabilirliği ve tecrübesi kısıtlıdır. Bu nedenle invazif kardiyologların büyük bir kısmı tek damarı kronik oklüde hastaları genellikle medikal izleme veya bypass cerrahisine verme eğiliminde olmaktadır.

2005 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti, o zamana kadar yayınlanmış

çalışmaların doğrultusunda kronik total oklüde damarların revaskülarizasyonun yararlı olacağını tavsiye etmiştir(97). Çok damar diyabetik hastalarda ve korunmamış ana koroner lezyonu bulunan hastalar dışında revaskülarizasyon yöntemi olarak perkütan anjiyoplasti önerilmektedir. Yine aynı klavuza göre (2005 ESC PCI klavuzu) kronik total oklüde koroner damar aşağıdaki 3 maddeyi karşılıyorsa anjiyoplasti yapılması tavsiye edilmektedir:

- Oklüde damarın hastanın semptomlarından sorumlu olması veya miyokardın büyük bir kısmını risk altına alan sessiz iskemi varlığı,
- Oklüde damarın sorumlu olduğu miyokard bölgesinin canlı olması,
- İşlem başarısının %60 üstünde, ölüm ve miyokard infarktüsü gelişme riskinin sırası ile %1 ve %5'in altında olması.

Bu çalışmada kronik total oklüzyonu bulunan hastalarda tedavi kararı klinik, anjiyografik bulgular ve miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları göz önüne alınarak verilmiştir. KTO grubundaki toplam 30 hastanın tümüne Tc 99m ile miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi uygulanmıştır. 12 hastada testin stres görüntülemelerinde oklüde damarın ilişkili olduğu miyokard bölgesinde iskemi, 12 hastada ise ilgili miyokard bölgesinde infarkt tespit edildi. İlginç olarak 6 hastada stres esnasında miyokard dokusunda herhangi bir perfüzyon defekti saptanmamıştır. MPS testi ile kronik total oklüzyon altındaki miyokard dokusunun iskemik ve canlı olma durumu incelenmiştir. Bu durumlarda plazma VEGF konsantrasyonlarının fayda sağlayıp sağlamayacağıda test edilmiştir. Ancak iskemi, infarkt ve canlı (viabl) olmayan durumlar arasında VEGF konsantrasyonları arasında bir fark görülmemiştir (p:0,46).

Kollateral damarları olan hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan daha önceki çalışmalarda kollateral damarların istirahatte miyokardiyal kan akımını sağladıklarını ama stres esnasında yeterli kan akımını sağlayamadıkları gösterilmiştir(98). Bununla beraber Talyum 201 sintigrafisi yöntemi ile yapılan bazı çalışmalarda kollateral kan akımının stres esnasında da miyokardiyumda iskemi gelişmesini engelliyebileceği gösterilmiştir(99,100). PET yöntemi ile planar talyum miyokard sintigrafisi sonuçları arasındaki bu fark neden ileri geldiği bilinmemektedir. Çalışmamıza dahil olan aynı derecede kollateral damar gelişimi olan total oklüde hastalardan 6'sının normal miyokardiyal perfüzyon sintigrafisine



sahip olmasının birkaç açıklaması olabilir:

- Anjiyografik olarak kollateral damarların hepsinin gösterilmesi kısıtlıdır. Bu görüntüleme yöntemi ile damar çapı >100 mikrometreden büyük olan kollateral damarlar gösterilebilir(12). Bu nedenle normal MPS testine sahip hastalarda anjiyografik olarak değerlendirilenden daha iyi kollateral damar gelişimi olabileceği düşünülmüştür.
- Sintigrafik olarak, değerlendirilmesi ve patolojisinin gösterilmesi diğer bölgelere nazaran biraz daha zor olan kalbin inferior duvarının iskemisi hafif derecede ise test yanlış negatif olarak yorumlanabileceği düşünülmüştür.

Elektrokardiyografi, koroner arter hastalığı tanısında basit fakat çok önemli yeri olan tanı yöntemidir. EKG'de özellikle patolojik Q dalgası varlığı bize hastanın geçirmiş olduğu koroner arter hastalığı hakkında bilgi vermektedir. Miyokard infarktüsünü takiben EKG bulgularının tamamen normalleşmesi nadir ama karşılaşılabilecek bir durumdur. Özellikle küçük infarktlarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve bölgesel duvar hareket kusurunda düzelme olan hastalarda normal elektrokardiyografi bulgularına rastlanılabilir. Yine spontan rekanalize veya kollateral dolaşımı iyi olan hastalarda EKG'de patolojik Q dalgasına rastlamayabiliriz. Ciddi koroner arter hastalığı olan ve önceden geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı azalmış sol ventrikül fonksiyonları olan hastaların EKG'lerinde patolojik Q dalgasına rastlanmayabilir. Pirwitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ciddi koroner hastalığını tanımlamada EKG'de patolojik Q dalgasının varlığı %57 duyarlılık, %80 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir(101). Patolojik Q dalgasının varlığı oklüzyonun süresi, kollateral damarların miyokard viabilitesini sağlaması ve esas olarak infarktın büyüklüğüne bağlı olarak gelişir. Bununla beraber Q dalgası gelişimi ile transmural miyokard infarktüsü arasındaki ilişki halen tam olarak açıklanamamıştır. Moon ve arkadaşlarının, EKG ile patolojik bulguları karşılaştırdıkları bir çalışmada transmural infarktlerin Q dalgası olmadan da gelişebileceği ve subendokardiyal iskemilerinde nadiren Q dalgasına yol açtığı gösterilmiştir(102). Kardiyak MRI ile yapılan bu çalışmada EKG'de Q dalgasının varlığı veya yokluğu infarktın transmural olmasından daha çok miyokard

infarktüsünün büyüklüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda tek damarı total oklüde olan 30 hastamızın sadece 15'nin EKG 'sinde patolojik Q dalgasına rastlanılmıştır. Total oklüde koroner damar olmasına rağmen EKG'de patolojik Q dalgasının olmamasını birkaç mekanizma ile açıklayabiliriz. Hastaların infarktüsünün nispeten küçük olması, infarkt alanının elektriksel olarak sessiz olması, Q dalgasının zamanla rezolüsyona uğraması, iyi gelişmiş kollateral damarlar ile miyokard dokusunun viabl kalması bu mekanizmalar arasında sayılabilir. Çalışmaya katılan hastalarda olduğu gibi istirahat EKG'sinde özellik bulunmayan ve kliniğini iyi tarif etmeyen veya sessiz iskemik ama ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkili olabilecek biyokimyasal bir belirtecin saptanması ayırıcı tanıda hekimlere oldukça yardımcı olacaktır. Bu nedenle çalışmamızın alt grup analizlerinde KTO grubunda patolojik Q dalgasına sahip olan hastalar ile olmayanlar arasında plazma VEGF değerleri yönünden karşılaştırdık. EKG de patolojik Q olanlarda VEGF:  $9,3 \pm 12$  pg/ml, olmayanlarda VEGF:  $3,1 \pm 2,7$  pg/ml olarak saptandı. VEGF seviyeleri patolojik Q dalgası olanlarda daha yüksek bulunmasına rağmen bu farklılık istatistiki anlamlılık seviyesine ulaşmadı ( $p:0,5$ ).

Sigara tüketimi vasküler hastalıklar yönünden önemli bir risk faktörüdür. Önlenebilir bir risk faktörü olmasına karşın toplumumuzda tüketimi oldukça fazladır. Bizim çalışmamızda da KTO grubunda anlamlı derecede fazla sigara tüketimi bulunmaktadır ( $p:0,001$ ). Bazı klinik çalışmalarda sigara içiminin VEGF plazma seviyelerini arttırabileceği belirtilmiştir(103). Belgore ve arkadaşları ise sigara içen ve içmeyenler arasında plazma VEGF seviyeleri arasında fark saptamamışlardır(104). Henüz VEGF seviyeleri ile sigara tüketimi arasındaki ilişkiyi net ve ikna edici olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda VEGF değerlerinin, koroner risk faktörleri ile arasında yapılan korelasyon analizlerinde sigara tüketimi ile VEGF seviyeleri arasında anlamlılığa yakın negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0,065$ ,  $r=-0,22$ ). Kollateral damar gelişiminde önemli bir yeri olduğu bilinen VEGF plazma seviyelerinin sigara tüketim ile azalması hastaların kollateral damar gelişimini ve koroner arter hastalığının prognozunu olumsuz yönde etkileyeceğini öngörmektedir. Bu nedenle özellikle dökümanente koroner arter

hastalığı olan hastalarda sigara tüketiminin sonlandırılması çok önem kazanmaktadır.

## **7. SONUÇ:**

Anjiyografik olarak kollateral damarları olan ve olmayan koroner arter hastalarında plazma VEGF seviyeleri normal bireylerden farklılık göstermemektedir. Plazmadan bakılan VEGF değerinin iskemik kalp hastalığı tanısında değeri olmadığı düşünülmüştür.

Kollateral damarları iyi gelişmiş tek damar koroner arter oklüzyonlarında ilişkili miyokard dokusunda iskemi veya infarktüsü ön görmede plazma VEGF değerinin klinisyene yol gösterici olmadığı düşünülmüştür.

İstirahat EKG sinde patolojik Q dalgası olmayan ciddi koroner arter hastalarının tanısında biyokimyasal bir parametre olarak plazma VEGF bakılmasının yeri olmadığı saptanmıştır.

## **8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı vaka sayısının her grupta az olmasıdır.

Çalışmaya alınan hastalarda sadece plazma VEGF seviyelerine bakılmıştır. Hastaların lokal VEGF konsantrasyonları incelemek üzere koroner sinüs, aorta veya koroner damardan kan örneği alınmamıştır. Gelecek çalışmaların buna yönelik yapılması planlanabilir.

## 9. ÖZET

### KOLLATERAL DAMARLARI OLAN KRONİK TEK DAMAR TOTAL OKLÜDE HASTALARDA VEGF DÜZEYİ İLE MİYOKARD İSKEMİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

#### **Giriş ve amaç:**

Koroner kollateral damar gelişimi, temelde miyokardiyal iskeminin indüklediği ve büyük oranda Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün (VEGF) aracılık ettiği bir süreçtir. Miyokardiyal iskemi epizodları yaşayan çok damar hastalığı veya kollateralli total oklüzyonu bulunan hastalarda plazma VEGF seviyelerinin yüksek bulunması, iskemi tanısında değerli bilgiler sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı iskemik yakınması olan çok damar hastaları ile kollateral damarlarla distal akımı sağlanmış olan kronik tek damar total oklüde koroner arter hastalarında plazma VEGF seviyeleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

#### **Gereç ve yöntem:**

Çalışmaya, koroner anjiyografide distal akımı kollateral damarlarla sağlanmış tek damar kronik total oklüzyonu bulunan 30 hasta ( KTO grubu), birden çok koroner arterinde anlamlı darlığı olan 20 hasta (ÇDH grubu) ve kontrol grubu olarak normal koroner arterlere sahip 21 hasta olmak üzere toplam 71 hasta alındı. Kalp dışı aterosklerotik hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. KTO grubundaki hastalara koroner anjiyografiyi takip eden 1 hafta içinde iskemi araştırması için Tc-99m miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) uygulandı. MPS sonucunda infarkt saptanan hastalarda Talyum-201 ile miyokard canlılığı yönünden değerlendirildi. Bütün hastalarda, anjiyografinin yapıldığı gün alınan periferik kan örneklerinden plazma elde edildi. ELISA yöntemi ile VEGF plazma düzeyleri değerlendirildi.

#### **Bulgular:**

Gruplar, bazal hasta özellikleri açısından benzerdi. Sadece normal koroner

arterlere sahip grupta, KTO grubuna kıyasla daha az sigara tüketimi mevcutdu ve daha fazla kadın hasta bulunmaktaydı. Total oklüde grupta ortalama VEGF değeri  $6,2 \pm 9,1$  pg/ml, normal kontrol grubunda  $6,1 \pm 7,6$  pg/ml, çok damar kontrol grubunda ise  $13,4 \pm 23,7$  pg/ml olarak saptandı. Her üç grup arasında VEGF değerleri yönünden fark saptanmadı ( $p=0,2$ ). KTO grubunda MPS ile iskemi saptanan hastalar ( $n=12$ ), infarkt saptanan hastalarla ( $n=12$ ) karşılaştırıldığında VEGF düzeyleri açısından fark saptanmadı ( $p=0,5$ ).

### **Sonuç:**

Periferik kandan bakılan VEGF seviyeleri, anjiyografik kollaterali olan veya olmayan koroner arter hastalarında ve normal bireylerde farklılık göstermemektedir. Dolayısıyla plazma VEGF seviyelerinin iskemik kalp hastalığının tanısında bir değeri olmadığı düşünülmüştür.

## **10.SUMMARY**

### **RELATION BETWEEN THE VEGF LEVEL AND MYOCARD ISCHEMIA IN PATIENTS WITH COLLATERAL VESSELS AND SINGLE-VESSEL CHRONIC TOTAL OCCLUSION**

#### **Introduction and aim:**

Coronary collateral vessel growth is a process which is mainly induced by myocardial ischemia and contributed largely by Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). High level of plasma VEGF in patients with multi-vessel disease or chronic total occlusion and suffering from myocardial ischemia episodes may provide valuable information about the diagnosis of ischemia. The aim of this study is to search the relation between the plasma VEGF levels and the diseases in patients with multi-vessel diseases and ischemic complaints and chronic single-vessel coronary artery patients provided with distal flow by collateral vessels.

#### **Material and method:**

Totally 71 patients, 30 of whom with single-vessel chronic total occlusion in which distal flow has been maintained by means of collateral vessels in the coronary angiography (CTO group), 20 of whom with significant narrowness in more than one coronary artery (MVD group) and 21 of whom with normal coronary artery as a control group were examined. Patients with non-atherosclerotic disease were excluded from the study. Tc-99 m myocard perfusion scintigraphy was applied to the patients in the CTO group for the ischemia study. Patients who were found to have infarct after MPS were studied in terms of myocard activity by Tallium 201. Plasma was obtained from peripheric blood samples in all patients in the day following angiography. VEGF plasma levels were examined with the ELISA method.

#### **Findings:**

The groups were similar in terms of basal patient characteristics. Only the group with normal coronary artery had less cigarette consumption than CTO group

and there were more female patients in the first than the latter. The average VEGF value was detected as  $6,2 \pm 9,1$  pg/ml in the total occlusion group,  $6,1 \pm 7,6$  pg/ml in the normal control group and  $13,4 \pm 23,7$  pg/ml in the multi-vessel control group. No difference was found among the three groups in terms of VEGF values ( $p=0,2$ ). When those who were detected to have ischemia by MPS ( $n=12$ ) and those who were detected to have infarct ( $n=12$ ) in the CTO group were compared, no difference was found in terms of VEGF levels. ( $p=0,5$ ).

**Conclusion:**

VEGF levels obtained from peripheric blood showed no difference in coronary artery patients with or without angiographic collateral and in normal individuals. Therefore, plasma VEGF levels were found to have no value in the diagnosis of ischemic heart disease.



## 11. KAYNAKLAR

1. Farmer J.A., Gotto A.M, Risk Factors for Coronary Artery Disease. Braunwald E. Heart Disease Saunders Company Philadelphia.
2. Onat A.(Editör), TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul,2000.
3. Ross Jr, Guidelines for coronary angiography. A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on assestment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures.Circulation 1987;76 (4):963A-977A
4. Korkmaz Ş. Tedaviyi yönlendirmede koroner anjiografinin yeri. Kalp Hastalıklarının Tedavisinde Yemlikler. Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1990, 12-17
5. Philip E.The coronary collateral circulation Determinance and functional significance in ischemic heart disease. Am Heart J.1981;102: 431-435
6. Sasayama S, Masatoshi F. Recent insights into coronary collateral circulation.Circulation 1992; 85:1197-1201
7. Levin, DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. Circulation 1974; 50:831
8. Pohl, T, Seiler, C, Billinger, M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1872.
9. Blanke, H, Cohen, M, Karsch, Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 5:827
10. 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.
11. Habib, GB, Heibig, J, Forman, SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans: Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Circulation 1991; 83:739.
12. Hirai, T, Fujita, M, Nakajima, H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction.

Circulation 1989; 79:791

13. Schaper, W. Collateral vessel growth in the human heart: Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation* 1996; 94:600.
14. Wustmann, K, Zbinden, S, Windecker, S, et al. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries?. *Circulation* 2003; 107:2213
15. Nakajima K, Tabata S, Yamashita T, Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with multivessel coronary artery disease, *Clin Cardiol.* 2004 May;27(5):281-6.
16. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:968–973.
17. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc. Diagn.* 1990;21;28
18. Ambrose JA, Winters SL, Stren A. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 5:609, 1985
19. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM. et al : The wave-front phenomenon of ischemic celi death: L Myocardial infarct size vs. Duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794
20. Suzuki T,Hosokawa H,Yokoya K . Time-dependent morphologic characteristics in angiographic chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 2001;88:167-169
21. 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
22. Braunwald E.Unstable Angina : A classification. *Circulation* 80:410.1989
23. Fujita, M, Sasayama, S, Ohno, A, et al. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987; 57:139.
24. Tayebjee, MH, Lip, GY, MacFadyen, RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *QJM* 2004; 97:259.
25. Newman PE.Coronary collateral circulation: Determinants and functional

- significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-436
26. 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
- 28.Schaper, Gorge G. Winkler B.The collateral circulation of the heart.*Prog.Cardiovasc.Dis.* 1988; 31: 57-63
29. 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.
30. Marcus ML, HarrisonDG; Physiologic basis for myocardial perfusion imaging.A companion to Braunwald's Heart disease.Philadelphia.WB.Sounders Co.1991;8-23
31. Gensini, GG, Bruto da, Costa BC. The coronary collateral circulation in living man. *Am J Cardiol* 1969; 24:393
32. Rentrop KP, Thornton JC,FeitF: Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61 : 677-681
- 33 Magel T, Resnick N, Atkinson W Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J.Clin.Invest* 1994; 94:885-887
34. Zoll P, Wessler S,Schlesinger M: Interarterial coronary anastomes in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation* 1951; 4: 797-803
35. Helfant RH, Vokonas PS,Gorlin R, Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N. Engl. J.Med* 1971; 284:1277-1281
36. Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1977;136-141
37. Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001; 104:2784
38. Piek JJ, van Liebergen, Koch KT, et al. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:275

39. Frank MW, Haris KR, Ahlin KA. Endothelium derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 658-661
40. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol*. 1992; 263:H 752-758
41. Fujita, M, Ikemoto, M, Kishishita, M, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94:610
42. Shweiki, D, Itin, A, Neufeld, G, et al. 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.
43. Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Protamine inhibits coronary collateral development in a canine model of repetitive coronary occlusion. *Am J Physiol* 1995; 268:H720.
44. Fleisch M, Billinger M, Eberli FR, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1- to 3-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100:1945.
45. Metais C, Li J. Effects of coronary artery disease on expression and microvascular response to VEGF, *Am J Physiol*. 1998; 275: H 1411-1418
46. Foreman BW, Dai XZ, Bache RJ. Vasoconstriction of canine coronary collateral vessels with vasopressin limits blood flow to collateral-dependent myocardium during exercise. *Circ Res* 1991; 69:657.
47. Bache RJ, Schwartz JS. Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. *Am J Physiol* 1983; 245:H131.
48. Rentrop KP, Feit F, Sherman W. 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.
49. Sand NP, Rehling M, Bagger JP. Functional significance of recruitable collaterals during temporary coronary occlusion evaluated by <sup>99m</sup>Tc-sestamibi single-photon emission computerized tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:624
50. Cheirif J, Narkiewicz-Jodko JB, Hawkins HK. Myocardial contrast echocardiography: relation of collateral perfusion to extent of injury and severity of

contractile dysfunction in a canine model of coronary thrombosis and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:537.

51. Mann JM; Roberts WC. Rupture of the left ventricular free wall during acute myocardial infarction: analysis of 138 necropsy patients and comparison with 50 necropsy patients with acute myocardial infarction without rupture, *Am J Cardiol* 1988 Nov 1;62(13):847-59.

52. 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

53. Webster J, Moberg C, Rincof G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol* 1974;33: 195-199

54. Hansen JF: Coronary collateral circulation: Clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117: 290-292

55. 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.

56. Spain D, Brades J, Iral P, Intercoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation* 1963; 27:12-15

57. Lavine P, Zbigniew F, Najmi M, Clinical and hemodynamic evaluation of coronary collateral vessels in coronary artery disease. *Am Heart J* 1974; 84: 343-349

58. Vernon SM, Camarano G, Kaul S, et al. Myocardial contrast echocardiography demonstrates that collateral flow can preserve myocardial function beyond a chronically occluded coronary artery. *Am J Cardiol* 1996; 78:958.

59. J. Waltenberger, Modulation of growth factor action: implication for the treatment of cardiovascular diseases. *Circulation* 1997, pp. 4083–4094

60. Ross, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, pp. 801–809.

61. Ferrara N, Smyth TD, The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997 18(1):4-25

62. Clauss M, Molecular biology of the VEGF and VEGF receptor family. *Semin*

Thromb Hemost 2000, 26(5):561-569

63. Ericsson A, Cao R, Roy J. Small GTP-binding protein rac is an essential mediator of vascular endothelial growth factor-induced endothelial fenestrations and vascular permeability. *Circulation* 2003;107:1532-1538

64. 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(89) pp. 2183–2189

65. Pearlman JD, Hibberd MD, Chuang ML. Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis. *Nature Med* 1 (1995), pp. 1085–1089

66. Harada K, Friedman M, Lopez J, Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1996,(270) pp. H1791–H1802

67. Yanagisawa-Miwa, Uchida Y, Nakamura F., Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992(257), pp. 1401–1403

68. Lazarous D, Shou M, Scheinowitz M., Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. *Circulation* 1996,(94) pp. 1074–1082

69. Brown L, Yeo K, Berse B. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992(176), pp. 1375–1379

70. Ferrara N, Houck H, Jakeman L. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins, *Endocr. Rev.* 1992(13), pp. 18–32.

71. Takeshita S, Zheng L.P, Kearney M, Therapeutic angiogenesis: a single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994(93), pp. 662–670

72. Zachary I: Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol* 2001(280)C1375-C1386

73. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S and Poltorak Z: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999,13:9-22

74. Lemström KB, Krebs R, Nykänen AI: Vascular endothelial growth factor enhances cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* 2000(105) 2524-2530
75. Kim I, Moon SO, Kim SH: Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001(276): 7614-7620.
76. Yokoyama M, Hirase T. Harmonic interplay of angiogenic growth factors in the development of coronary blood vessels, *Circ. Res.* 2001(88), pp. 1099–1101
77. Ueda H, Nakamura T, Matsumoto K, A potential cardioprotective role of hepatocyte growth factor in myocardial infarction in rats, *Cardiovasc. Res.* 2001(51), pp. 41–50
78. Zachary I, Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001(280), pp. 1375–1386
79. 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), pp. 105–111
80. Othuyse, Moons L, Storkebaum E et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration, *Nat. Genet.* 2001(28), pp. 131–138
81. Goldschlager N, Goldman M.J :Principles of Clinical Electrocardiography. Lange Medical Publications. East-Norwalk. 1989, 312-316
82. Rozanski A, Berman DS: Efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. *Sem NuclMed* 1987; 27:104
83. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta- analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-920
84. Bonow RO, Dilsizian V: Assessing viable myocardium with thallium-201. *Am J Cardiol* 1992;70:E10-E17
85. Maublant JC, Lipiecki J, Citron B, et al : Reinjection as an alternative to istirahat imaging for detection of exercise-induced ischemia with thallium -201 emission

- tomography. *Am Heart J* 1993; 125:330-335
86. Kiat H, Maddahi J, Roy L T, et al : Comparison of technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium-201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods: *Am Heart J* 1989; 17:1-11.
87. Seldin DW, Johnson LL, Blood DK, et al: Myocardial perfusion imaging with technetium -99m SQ 30217; comparison with thallium-201 and coronary anatomy. *J Nucl Med* 1989;30:312-2139
88. Piwnica-Worms D, Kronauge J , Chiu M. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence .*Circulation* 1990;82: 1826-1838
89. Soeki t, Tamura Y, 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
90. Fujita M; Ikemoto M; Kishishita M; Otani H; Nohara R; Tanaka T; Tamaki S; Yamazato A; Sasayama S. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina *Circulation* 1996;94(4):610-3
91. Shweiki D; Itin A; Neufeld G; Gitay-Goren H; Keshet E . 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 (5):2235-43
92. Takeshita S; Isshiki T; Ochiai M; Endothelium-dependent relaxation of collateral microvessels after intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation* 1998 Sep 29;98(13):1261-3.
93. Rakue H, Nakajima H, Katoh T, Usui M et al. Low dose basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor for angiogenesis in canine acute hindlimb insufficiency. *Jpn Circ.* 1998 J.62:933-939
94. Asahara T, Bauters C, Zheng LP et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation* 1995, 92:II-365-II-371
95. Srinivas VS, Borrrks MM, Detre KM, Contemporary percutaneous coronary



intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease. A comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002; 106:1627-1633

96. King SB, Lembo NJ et al. for the Emory angioplasty versus surgery Trial investigators. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med* 1994; 331:1044-1050

97. Silber S, Albetsson P, Aviles FF. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Apr; 26(8):804-47

98. Vanoverhelde JI, Wijns W, DePre C et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*, 1993; 87:1513-1523

99. Patterson RE, Horowitz SF. Coronary collateral function during exercise. *Circulation*, 1982; 66:309-316

100. Wainwright RJ, Maisey MN, Edwards AC, Sowton E. Functional significance of coronary collateral circulation during dynamic exercise evaluated by thallium 201 myocardial scintigraphy. *Br Heart J* 1980; 43:47-55

101. Pirwitz, MJ, Lange, RA, Landau, C, et al. Utility of the 12-lead electrocardiogram in identifying underlying coronary artery disease in patients with depressed left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77:1289

102. Moon JC; De Arenaza DP; Elkington AG; Taneja AK; John AS; Wang D; Janardhanan R; Senior R; Lahiri A; Poole-Wilson PA; Pennell DJ. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Aug 4; 44(3):554-60

103. Conklin BS, Zhao W, Zhong DS. Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial

growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol.* 2002 Feb; 160(2):413-8.

104. Belgore FM, Lip GY, Blann AD. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci.* 2000; 57(3):207-13.