

KORONER KOLLATERALLERİN GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Fevzi ALO*, Mehmet ÖZAYDIN**, Yılmaz NIŞANCI***, Hüseyin OFLAZ***, Berrin UMMAN***, Deniz ACAR***, Dilek HÜNEREL***, Ebru TIRNAKSIZ***, Faruk ERZENİN***

ÖZET

Koronere kollaterallerin oluşumu üzerinde etkili çeşitli faktörler vardır. Çalışmamızda kollateral gelişimi ile ilgili faktörleri araştırmayı amaçladık. Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı ile takip edilen, koroner anjiyografisinde koroner arterinde $\geq 50\%$ darlık saptanan ve iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan 60 hasta ile (I. grup), koroner arterinde $\geq 50\%$ darlık tespit edilmekle birlikte iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olmayan 50 hasta (II. grup) çalışmaya alındı. Grup I'in 53'ü erkek (%89.8), 7'si kadın (%10.2) ve yaş ortalaması 55.9 ± 8.6 , grup II'nin 42'si erkek (%85.7), 8'i kadın (%14.3) ve yaş ortalaması 55.4 ± 7.9 idi. Univariate değişkenlerden hastanın miyokard infarktüsü geçirmiş olması ($p=0.0001$), total koroner oklüzyonu olması ($p<0.0001$) ve oklüzyon süresinin uzun olması ($p<0.0001$) iyi gelişmiş kollateral saptanması için prediktör olarak bulundu. Multivariate analizde ise, hastanın MI geçirmiş olması ($p=0.0001$), oklüzyon süresinin uzun olması ($p<0.0001$), kararsız angina varlığı ($p<0.0001$), trigliserid düzeyinin düşük olması ($p<0.0001$), ailede KAH anamnezinin olması ($p=0.0004$) ve erkek cinsiyet ($p=0.02$) iyi gelişmiş kollateral varlığı ile ilişkili bulundu.

Sonuç olarak miyokard infarktüsü geçirenlerde, oklüzyon süresi uzun olanlarda, kararsız angina ile müraaat edenlerde, trigliserid düzeyi düşük olanlarda, ailede KAH hikayesi olanlarda ve erkeklerde iyi kollateral gelişimi daha sık olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Koroner Kollateraller, Prediktörler

SUMMARY

The factors that effect the development of coronary collateral flow. Several factors influence the development of collateral flow in patients with coronary artery disease (CAD). The aim of the present study was to evaluate the factors predicting the well-developed coronary collaterals. Sixty patients with $\geq 50\%$ coronary stenosis (53 male; mean age 55.9 ± 8.6) and well-developed collaterals (group I) and 50 patients (42 male; mean age 55.4 ± 7.9) with $\geq 50\%$ coronary stenosis without well-developed collaterals (group II) were included. In univariate analysis, having past myocardial infarction (MI, $p=0.0001$), total coronary occlusion on coronary angiography ($p<0.0001$) and a longer duration of CAD ($p<0.0001$) have been found to be predictors of well-developed coronary collaterals. In multivariate analysis, having past MI ($p=0.0001$); a longer duration of CAD ($p<0.0001$); low blood-triglyceride level ($p<0.0001$); family history of CAD ($p=0.0004$); presenting with unstable angina pectoris level ($p<0.0001$) and male gender ($p=0.02$) have been found to be predictors of well-developed coronary collaterals.

Key words: Coronary Collaterals, Predictors.

GİRİŞ

Koronere arter hastalığı'nda (KAH) majör bir epikardiyal koroner arterin daralması nedeni ile damarlarda basınç gradyenti oluşmakta, bu durum da distal dilatasyon sonucu anji-

yografik olarak ya var olan anastomotik damarların büyümesi (vaskülogenez veya arteriogenez) ya da yeni damarların oluşması (anjyogenez) sonucu normalde anjiyografik olarak görüntülenemeyen kollateral damarların görüntülenmesine yol açmaktadır (2,12).

Miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalarda infarktüs öncesi angina pektoris varlığının iyi gelişmiş kollateral oluşumu için önemli bir faktör olduğunun gösterilmesine rağmen ⁽⁴⁾, kollateral gelişiminde etkisi olan faktörler tam olarak belirlenmemiştir. Çalışmamızın amacı, kollateral gelişiminde etkili faktörleri değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, fakültemiz kardiyoloji kliniğinde kronik KAH (KAH hikayesi en az 1 ay olmak üzere) nedeni ile koroner anjiyografisi yapılan ve ≥ 50 koroner arter darlığı saptanan, iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olan (grade 2 veya 3 kollateral) 60 hasta (grup I) ve ≥ 50 koroner arter darlığı olan ama iyi gelişmiş kollateral dolaşımı olmayan (grade 0 veya 1 kollateral) 50 hasta (grup II) kontrol grubu olmak üzere, toplam 110 hasta alındı. Grup I'in 53'ü erkek (%89.8), 7'si kadın (%10.2), yaş ortalaması 55.9 ± 8.6 , grup II'nin 42'si erkek (%85.7), 8'i kadın (%14.3), yaş ortalaması 55.4 ± 7.9 idi.

Hastaların angina derecesi Kanada Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre (CCS) değerlendirildi ⁽³⁾.

Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, miyokard infarktüsü (Mİ) geçirip geçirmediği, KAH süresi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon varlığı, ailesel KAH hikayesinin olması sigara kullanıp kullanmadığı ve lipid değerleri kaydedildi ve iki grup kendi arasında karşılaştırıldı.

Koroner anjiyografi

Hastalara Judkins tekniği ile standart koroner anjiyografi yapıldı.

Koroner arter lezyonları tecrübeli iki kardiyoloji uzmanı tarafından en az iki pozisyonda incelenerek darlık dereceleri bulundu ve lümeninde %50 ve üzerinde darlık olması fonksiyonel olarak anlamlı kabul edildi ⁽¹¹⁾.

Kollateral dolaşımın derecelendirilmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı ⁽¹³⁾:

0: Kollateral doluşun görülmemesi.

1: Epikardial koroner arterin yan dallarının retrograd doluşu. Örneğin sağ koroner arter (RCA) injeksiyonunda sol ön inen koroner arter (LAD)'nin sadece septal dallarının retrograd doluşunun görülmesi.

2: Epikardial koroner arterin parsiyel retrograd doluşu.

3: Epikardial koroner arterin retrograd tam doluşu.

İstatistikler

İstatistik hesaplar için 'SPSS for Windows' programı kullanıldı. Nümerik değerler ortalaması±standard sapma olarak ifade edildi. Nümerik değerler Student-t testi ile, kategorik değerler ise X^2 testi ile karşılaştırıldı. İyi gelişmiş kollateral varlığı ile ilişkili faktörleri araştırmak için "Multipl Regresyon Analizi" yapıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

İyi gelişmiş kollaterali olan ve olmayan gruplar arasında angina derecesi istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 1). Klinik tabloya bakıldığında (Tablo 2), geçirilmiş Mİ varlığı grup I'de daha sıkı ($p=0.0001$). Ayrıca grup I'de hem oklüzyon süresi daha uzundu hem de koroner anjiyografide total oklüzyon sıklığı daha fazla idi (her iki $p<0.0001$). Hastaların KAH risk faktörleri açısından yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 3). Univariate analiz sonuçlarına göre, oklüzyon süresinin uzun olması, geçirilmiş Mİ varlığı ve koroner anjiyografide total oklüzyon saptanması iyi gelişmiş kollateral varlığı ile ilişkili olan faktörlerdi.

Tablo 1. CCS'ye göre angina pektoris durumlarının karşılaştırılması

| Angina derecesi | Grup I | Grup II | P |
|---------------------|----------|----------|------|
| Sınıf I (n) | 19 (%32) | 12 (%24) | A.D. |
| Sınıf II (n) | 17 (%28) | 10 (%20) | A.D. |
| Sınıf III ve IV (n) | 24 (%40) | 28 (%56) | A.D. |

A.D.: Anlamlı değil, CCS: "Canadian Cardiovascular Society"

Tablo 2. Grupların klinik durumlarına göre karşılaştırılması

| | Grup I | Grup II | P |
|----------------------------|-----------|-----------|---------|
| Stabil angina (n) | 17 | 10 | A.D. |
| Kararsız angina (n) | 24 | 28 | A.D. |
| Geçirilmiş Mİ (n) | 53 | 26 | 0.0001 |
| CCS sınıfı | 2.08±0.85 | 2.32±0.84 | A.D. |
| Oklüzyon süresi (ay) | 12±3.3 | 1.5±0.5 | <0.0001 |
| Total koroner oklüzyon (n) | 47 | 9 | <0.0001 |

A.D.:Anlamlı değil, CCS: "Canadian Cardiovascular Society", Mİ: miyokard infarktüsü

Daha sonra, iyi gelişmiş kollateral varlığı ile ilişkisi olabilecek faktörlerden yaş, cinsiyet, CCS sınıfı, kararlı ya da kararsız angina varlığı, geçirilmiş Mİ varlığı, koroner anjiyografide total oklüzyon varlığı, KAH risk faktörlerinden diyabet, sigara içimi, hipertansiyon, aile anamnezi varlığı ayrıca trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri "Multipl Regresyon Analizi"ne sokuldu. Regresyon analizi sonucu, oklüzyon süresinin uzun olması ($p<0.0001$), kararsız angina varlığı ($p<0.0001$), geçirilmiş Mİ varlığı ($p=0.0001$), trigliserid düzeyinin düşük olması ($p<0.0001$), ailede KAH anamnezinin olması ($p=0.0004$) ve erkek cinsiyet ($p=0.02$) iyi gelişmiş kollateral varlığı ile ilişkili bulundu.

TARTIŞMA

Yapılan bir çalışmada (4), kollateral gelişmesiyle sadece Mİ öncesi angina olmasının ilişkili olduğu; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara gibi kol-

lateral gelişmesi ile ilgili olması beklenen faktörlerden hiçbirisi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ciddi koroner arter darlığı ve angina hikayesi iyi kollateral gelişimi için stimulus oluşturmakta ve bu hastalarda iyi gelişmiş kollaterallere daha sık rastlanmaktadır (4). Bizim çalışmamızda da Mİ geçirenlerde ve uzun süreden beri anginası olanlarda iyi gelişmiş kollateraller daha sık olarak tespit edildi.

Bazı çalışmalarda (6,7) kollateral gelişimi ile yaş, diyabet, hipertansiyon, sigara gibi KAH risk faktörleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda da hastanın yaşı, sigara içip içmemesi, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi varlığı ile iyi gelişmiş kollateral varlığı arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak ilginç olarak erkeklerde ve ailesel KAH anamnezi olanlarda iyi gelişmiş kollaterallere daha sık olarak rastlandı. Kollateral damarlar büyük oranda var olan arteriollerin genişlemesi (arteriogenezi), nadiren de yeni kapiller damarların oluşması (anjyogenezi) sonucu gelişmektedir. Arterioge-

Tablo 3. Risk faktörlerine göre iki grubun karşılaştırılması

| Risk faktörleri | Grup I | Grup II | P |
|------------------------|--------------|--------------|------|
| Diabet (%) | 10 (16.9) | 7 (14.3) | A.D. |
| Yaş | 55.9±8.6 | 55.4±7.9 | A.D. |
| Cinsiyet (%) | E :53 (89.8) | E :42 (85.7) | A.D. |
| Sigara (%) | 45 (%76.3) | 38 (%77.6) | A.D. |
| Hipertansiyon (%) | 16 (%27.1) | 16 (%32.7) | A.D. |
| Aile anamnezi (%) | 25 (%42.4) | 18 (%36.7) | A.D. |
| Kolesterol (mg/dl) | 215.2±44.1 | 218.3±47.5 | A.D. |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 139.5±35.4 | 135.3±40.1 | A.D. |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | 36.4±8.6 | 38.5±10.5 | A.D. |
| Trigliserid (mg/dl) | 189.9±94.7 | 209.3±113.6 | A.D. |

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, E: erkek, A.D.: anlamlı değil.

nez esnasında monositler genişleyen kollateral damarların içine girmektedir ⁽¹⁵⁾. Diabetes mellitusda monositlerin kollaterallere doğru olan bu migrasyonu bozuk olduğundan diabetik hastalarda kollateral gelişimi diabeti olmayan hastalara göre daha zayıftır ^(1,15). Çalışmamızda diabetik hastalarda kollateral gelişimi diabeti olmayanlardan farklı bulunmadı. Hasta sayısının az olması bu sonuca yol açmış olabilir.

Kolesterol düzeyinin yüksek olması anjiyogenezi yavaşlatarak kollateral gelişimini bozar ⁽¹⁴⁾. Ancak literatürde kan trigliserid düzeyi ile kollateral gelişimi arasındaki ilişkiye değinen bir yayına rastlamadık. İlginç olarak çalışmamızda trigliserid düzeyinin yüksek olmasının iyi gelişmiş kollateral varlığı için negatif bir prediktör olduğunu bulduk. Belki trigliserid de tıpkı kolesterol ve diabet gibi anjiyogenez ya da arteriogenezi bozarak kollateral gelişimine engel olabilir.

Hipertansiyonda, kollateral gelişiminin daha iyi olduğu başka çalışmalarda gösterilmekle birlikte ⁽⁹⁾ çalışmamızda böyle bir sonuç saptanmadı.

Fulton ⁽⁵⁾, KAH nedeni ile ölen hastalarda klinik özellikleri ve otopsi bulguları arasın-

daki ilişkiyi araştırmış ve angina hikayesi 3 aydan kısa olanlarda kollateral gelişiminin daha az olduğunu tespit etmiştir. Jones ve arkadaşları ⁽⁸⁾, Mİ geçirmiş hastalarda iyi kollateral gelişiminin 8. haftadan sonra başladığını göstermişlerdir. İskemik uyarının süresi dışında şiddeti de kollateral gelişimine katkıda bulunur. Koroner arter hastalığının süresi uzun olduğu halde eğer koroner arterdeki darlık ciddi değilse ve antiiskemik tedavi ile iskemik uyarının şiddeti azaltılmışsa kollateral gelişimi daha az olabilir. Bizim bulgularımızda ise KAH'nın yaşı ile kollateral varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ve KAH süresi uzun olanlarda, iyi gelişmiş kollateraller daha sık bulundu.

Uzun süreli ve ciddi angina pectoris varlığı, iyi gelişmiş kollateral oluşumu için önemli bir faktördür ⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda da literatüre uygun olarak kararsız angina ile müracaat edenlerde ve oklüzyon süresi uzun olanlarda (uzun süreli anginası olanlar) iyi gelişmiş kollateraller daha sık olarak tespit edildi.

SONUÇ

Miyokard infarktüsü geçirenlerde, oklüzyon süresi uzun olanlarda, kararsız angina ile

müracaat edenlerde, trigliserid düzeyi düşük olanlarda, ailede KAH hikayesi olanlarda ve erkeklerde iyi gelişmiş kollateraller daha sık olarak tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al: Effect of diabetes mellitus on formation of collateral vessels. *Circulation*; 99:2239 (1999).
2. Altman JD and Buche RJ: The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* January-February (1997).
3. Compeau L: Grading of angina pectoris. *Circulation*; 54:522 (1975).
4. Fujita M, Nakae I, Kihara Y, et al: Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*; 22:595 (1999).
5. Fulton W: The time factor in the enlargement of anastomosis in coronary artery disease. *Scott Med J*; 9:18 (1964).
6. Iliä R, Carmel S, Cafri C, Gueron M: Coronary collaterals in patients with normal and impaired ventricular systolic function. *Int J Cardiol*; 63:151 (1998).
7. Iliä R, Carinci S, Gueron M: Patients with coronary collaterals and normal left ventricular systolic function: clinical, hemodynamic and angiographic characteristics. *Angiology*; 49:631 (1998).
8. Jones A: The functional role of intercoronary anastomosis. *Acta Cardiol*; 11(Suppl):30. (1965).
9. Kyriakidis Z, Kremastinos D, Michelacakis N, et al: Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol*; 67:687 (1991).
10. Nisanci Y, Sezer M, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu F, Ozsaruhan O. Relationship between pressure-derived collateral blood flow and diabetes mellitus in patients with stable angina pectoris: a study based on coronary pressure measurement. *J Invasive Cardiol*; 14:118 (2002).
11. Pepine CJ: Coronary angiography and cardiac catheterization. In: Topol EJ editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincoll-Raven,;1935 (1998).
12. Philip E, Newman MD, Denver Colo. The coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in isehemic heart disease. *Am Heart J*; 102:431 (1981).
13. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, et al: Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion. *New York University Reperfusion Trial. J Am Coll Cardiol*; 14:58 (1989).
14. Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al: Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation*; 96:2667 (1997).
15. Waltenberger J: Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*; 49:554 (2001).
16. Yves J, Nicolas D, Aiaın G, et al: Role of previous angina pectoris and collateral flow to preserve left ventricular function in the presence or absence of myocardial infarction in isolated total occlusion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol*; 65: 277 (1990).