

Koroner Kollateral Gelişimi ile Endotel Fonksiyonları Arasındaki İlişki

Relationship Between Endothelial Function with Coronary Collateral Development

¹Şahin Kaplan, ²Şükrü Çelik

¹KTÜ, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye

²Ahi Evren Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon, Türkiye

Özet

Brakiyal arterden ölçülen, endotel fonksiyonunun göstergesi olan akımla ilişkili vazodilatasyon (AİD) kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. AİD ile koroner kollateral oluşumu arasındaki ilişki günümüze dek incelenmemiştir. Çalışmamızda bu ilişkiyi araştırdık. Çalışmaya yaş ortalaması 59±11 olan toplam 91 hasta (12 kadın, 79 erkek) alındı. Koroner arterlerinden herhangi birisinde %90 ve üzeri darlık bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Koroner kollateral varlığı anjiyografik olarak Rentrop sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar iyi gelişmemiş kollateraller (Rentrop 0-1; 42 hasta) ve iyi gelişmiş kollateraller (Rentrop 2-3; 49 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalarda yüksek rezolüsyonlu ultrason ile AİD ve nitrogliserine bağlı vazodilatasyon ölçüldü. AİD iki grup arasında farklı bulunmadı (4.55±0.69 vs 4.52±0.64, p=0.83). Sonuç olarak bu çalışmada, brakiyal arterden ölçülen AİD'nin bozulması ile zayıf kollateral oluşumu arasında bir ilişkinin olmadığı tesbit edildi. Bunun nedeni kollateral damar oluşumunda birçok faktörün rol alıyor olması olabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner kollateraller, akımla ilişkili vazodilatasyon, endotel fonksiyonu

Abstract

Flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery, which is indicative of endothelial function is correlated with cardiovascular risk factors. The relationship between FMD and collateral formation in patients with coronary artery disease (CAD) has not been investigated up to date. In our study, we investigated this relationship. The study enrolled 91 (12 female, 79 male) patients with a mean age of 59±11. In patients with at least one coronary artery stenosis of %90 or greater were included in the study. In the presence of angiographic coronary collateral classification was made according to Rentrop. Patients were divided into 2 groups as patients with poor collaterals vessels (Rentrop grade 0 or 1; 42 patients) and good collaterals vessels (Rentrop grade 2 or 3; 49 patients). Using high-resolution ultrasound, both the FMD and sublingual nitroglycerin-induced vasodilation in the brachial artery were measured in all patients. FMD was not significantly different between the two groups (4.55±0.69 vs 4.52±0.64, p= 0.83). In conclusion, in this study, lack of association between an impairment of FMD in the brachial artery and the presence of poor collaterals was observed. The reason for this, collateral formation is a complex phenomenon consisting of several distinct processes.

Key words: Coronary collaterals, flow-mediated dilation, endothelial function

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada en sık mortalite ve morbidite nedenidir. KAH'da kollateral damar gelişiminin önemi uzun zamandır bilinmektedir. KAH'da oluşan koroner kollateral damarlar anjiyografik olarak görüntülenebilir. Yeterli koroner kollateral damar gelişimi, iskeminin şiddetini azaltabilir, akut miyokard infarktüsü sırasında kan akımının önemli bir bölümünü sağlayabilir (1). Böylece infarktün büyüklüğü azalır ve sol ventriküle anevrizma oluşumu engellenir. Bu da daha iyi bir yaşam süresi beklentisi ile birliktedir (1). Kollateral damar gelişiminde darlığın derecesi, shear stress, inflamasyon, hipoksi, doku büyüme ve inhibitör faktörleri, koroner risk faktörleri ve egzersiz gibi pek çok faktör rol oynar (2-12). Kollateral damarların gelişiminde fibroblast büyüme faktörü (FBF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) önemli role sahiptir (2-12). Koroner kollateral damar gelişiminde endotel önemli bir role sahiptir. Endotel fonksiyonları birçok yöntemle değerlendirilebilir. Bunlardan birisi de brakiyal arterden ölçülen akımla ilişkili vazodilatasyon (AİD) yöntemidir (13). AİD, endotel fonksiyonlarının

değerlendirilmesinde brakiyal arterden ölçülen kolay uygulanabilen noninvaziv ve ucuz bir yöntem olup, 1990'lardan beri uygulanmaktadır (13). Çalışmamızda, anjiyografik olarak iyi koroner kollateral gelişen olgulardaki endotel fonksiyonlarının, zayıf koroner kollateral gelişen olgulardan farklı olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında koroner anjiyografileri yapılmış, yaş ortalaması 59±11 olan, 79'u erkek, 12'si kadın toplam 91 hasta alındı. Kateterizasyon laboratuvarına alınan hastaların kararlı anjinası, şüpheli miyokardiyal iskemi yada son 2 haftada da kararlı anjinası vardı. Öncesinde kararsız anjina, son 3 haftada geçirilmiş miokard infarktüsü (MI), geçirilmiş koroner arter bypass greft operasyonu ve koroner anjioplasti, orta ve ileri kapak hastalıkları, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon ve/veya belirgin endokrin, renal, hepatik ya da inflamatuvar hastalığı olan ve ekokardiyografik görüntü

kalitesi optimal olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara ait temel klinik özellikler tablo 1'de özetlenmiştir.

Koroner Anjiyografi

Çalışmaya alınan bütün hastalar bir gün öncesinden kardiyoloji servisine yatırıldı. Ertesi sabah hastalar sedatize edildikten sonra koroner anjiyografi ünitesine alındı. Lokal anestezi uygulandıktan sonra Judkins veya Sonos yöntemi ile çoklu görüntüler alınarak koroner anjiyografileri yapıldı. Çalışmaya en az bir koroner arterinde %90 ya da daha fazla darlık olan hastalar alındı. Koroner kollateral dolaşım, Rentrop sınıflamasına göre semikantitatif olarak 0-3 arası sınıflandırıldı (14). Bu değerlendirme koroner anjiyografide uzman iki kişinin görüşü alınarak yapıldı. Kararsız kalınan olgularda üçüncü bir kişiye danışıldı. Hastalar kollateral damar oluşum derecelerine göre 2 gruba ayrıldı. İyi gelişmemiş kollateral grup; Rentrop 0 ve 1, iyi gelişmiş kollateral grubu ise; Rentrop 2 ve 3 olan hastalardan oluşturuldu. Çalışma protokolü lokal etik kurul tarafından onaylandı.

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonları, ultrasonografik olarak 7.5 MHz lineer transducerli ultrason cihazı (SONOS 5500 Hewlett Packard Company, Andover, Massachusetts) kullanılarak brakial arter görüntülendi. Çalışma sırasında dilaltı nitratlar dışında bütün ilaçlar 24 saat öncesinden kesildi. Ayrıca 6 saat öncesine kadar hiçbir hasta dilaltı nitrat almadı. Tüm hastalarda ilk görüntü 15 dakika dinlenme sonrası yatar pozisyonda alındı. Bu ölçümler sabah saat 09.00 ile 12.00 arasında yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar çalışmadan 8 saat öncesine kadar alkol, kafein, tütün veya bunları içeren yiyecekler almadı. Hastaların sağ koluna iyi görüntü alınabilmesi için, uygun bir pozisyon verildi. Bütün hastalarda optimal brakial arter görüntüsü antekubital fossadan 2-10 cm proksimalden longitudinal düzlemde sağlandı. Bu durumda yeterli ve uygun görüntü bulunduğu cilt işaretlendi ve o pozisyonda sağ kol fiks edildi. Tüm görüntüler VHS video kasetine kaydedildi. İlk olarak iki boyutlu görüntülerle arter iç çapı, pulse wave doplerle, arter velositesi ölçüldü ve kaydedildi. Sonra aynı bölgeden 250-300 mmHg basınçlı pnömotik turnike ile 5 dakika kan akımı engellendi. Turnike indirildikten

60-90 saniye içinde temel ölçülen işaretli bölgeden AİD cevabı değerlendirildi. Aynı arter iç çapı ve velositesi ölçülerek kaydedildi. Cuff serbestleştirildikten 15 dakika sonra brakial arter ilk halindeki temel değerlerine döndü. Sonra 0.3 mg dilaltı nitroglicerinin sprey uygulanarak 5 dakika sonra brakial arter iç çapı ve velositesi değerlendirildi. Arter çapı diyastol sonu (elektrokardiyogramda R dalgasının tepesinde) elektronik ölçerlerle ölçüldü. Bu ölçümlerde 4 kardiyak siklus analiz edilip ortalaması alındı. Akıma bağlı arter çapı, yüzde artışı hiperemi döneminde ölçülen çapla temelde ölçülen istirahat çapı hesaplanarak karşılaştırıldı. Brakial arter çapı nitroglicerinin verildikten 5 dakika sonra ölçüldü. Nitrate bağlı dilatasyon (NBD), nitrat uygulamasından sonra artan arter çapı başlangıçta ölçülen istirahat arter çapı ile oranlanarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm 2 SD olarak verildi. İyi kollateral gelişen ve gelişmeyen gruplara ait sürekli değişkenlerin analizinde unpaired t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi-square ve Fisher exact testi kullanıldı. P<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan, 91 hastanın 42'sinde iyi gelişmemiş koroner kollateral dolaşım vardı (grup A). Bu hastaların 35 (%83)'i erkek, 7 (%17)'si kadın ve yaş ortalamaları 61 ± 11 idi. Kalan 49 hastada iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşım vardı (grup B). Bu hastaların 44 (%89)'ü erkek, 5 (%11)'i kadın ve yaş ortalamaları 58 ± 12 idi. Çalışmaya alınan hastalardan; iyi kollateral gelişmemiş grupta HT 23 (%83), sigara 21 (%50), DM 4 (%10), aile öyküsünde KAH 14 (%27), hiperkolesterolemi 22 (%52), önceden MI geçirme öyküsü 13 (%31) ve iyi kollateral gelişen grupta HT 30 (%61), sigara 29 (%60), DM 7 (%14), aile öyküsünde KAH 21 (%37), hiperkolesterolemi 27 (%55), önceden MI geçirme öyküsü 30 (%61) hastada vardı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, kardiyovasküler risk profili ve kardiyovasküler medikal tedavi yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Önceden MI geçiren olgularda kollateral gelişimi daha iyiydi. Bazal kalp hızı, kan basıncı ve damar çapları, iyi kollateral dolaşımı

Table 1. Hastaların Genel Özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	61 \pm 11	58 \pm 12	0,36
Cins (E) (%)	35(83)	44(89)	0,35
HT (%)	23(53)	30(61)	0,53
Sigara (%)	21(50)	29(60)	0,38
DM (%)	4(10)	7(14)	0,48
Aile hikayesi (%)	14(27)	21(37)	0,26
Hiperkolesterolemi, (%)	22(52)	27(55)	0,79
Önceden geçirilmiş MI (%)	13(31)	30(61)	0,004
Hasta damarların sayısı (%)			
1 damar	33(79)	24(50)	0,02
2 damar	3(7)	13(26)	
3 damar	6(14)	12(24)	
Kardiyovasküler medikasyon			
ASA (%)	40(95)	49(100)	0,13
Beta-bloker (%)	30(71)	42(85)	0,06
Nitrat (%)	24(35)	30(61)	0,62
ADE inhibitörü (%)	29(69)	37(75)	0,49
Kolesterol düşürücü ilaç (%)	21(50)	28(58)	0,38

ACE, angiotensin-dönüştürücü enzim; ASA, asetil salisilik asit; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; MI, miyokard infarktüsü

Table 2. Brakiyal arterden ölçülen ekokardiyografik görüntü sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
SKB mmHg	141±25	135±22	0,21
DKB mmHg	85±18	81±16	0,26
Bazal damar çapı mm	4,55±0,69	4,52±0,64	0,83
AİD (%)	5,9±4,5	5,6±4,1	0,75
NBD (%)	12,2±7,8	12,1±6,7	0,97

AİD: akımla ilişkili dilatasyon, DKB: diyastolik kan basıncı, NBD: Nitrate-bağımlı dilatation, SKB: sistolik kan basıncı

olmayan ve iyi kollateral dolaşımı olan gruplar arasında farklı değildi. Benzer şekilde AİD ve NBD açısından da iki grup arasında fark yoktu (sırasıyla %4.55±0.69 karşılık %4.52±0.64, p=0.83; %12.2±7.8 karşılık %12.1±6.7, p=0.97, (Tablo2)).

TARTIŞMA

Bu çalışmada kollateral damar gelişimi ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki incelendi. Koroner kollateral gelişimi anjiyografide Rentrop sınıflamasına göre endotel fonksiyonları ise non-invaziv yöntem olan AİD ile değerlendirildi. Bu çalışmada iyi ve kötü kollateral gelişen gruplar arasında endotel fonksiyonları açısından fark bulunmadı.

Koroner arter hastalığı tüm dünyada en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner kollateral dolaşım, koroner damarlarda %70 ya da daha fazla daraldığında oluşur (2). Gelişen bu kollateral damarlar 20-200 µm arasında ve ince duvarlıdır. Oluşan kollateral damarların sıklığı türden türe değişmekte olup insanlarda orta yoğunlukta bir kollateral gelişimi vardır (14). Bu damarlar iskemik miyokardiyumun alternatif kanlanma yoludur. Koroner kollateral damarlar normalde kapalıdır ve fonksiyonel değildir. Ancak koroner darlık sonucu basınç farkı ortaya çıktığında rudimenter damarlar hızlı bir şekilde açılır (2). Olgun kollateralilerin oluşmasında, darlığın proksimalde yerleşmiş olması, darlığın derecesi ve anjina pektorisin süresi gibi bazı faktörler etkilidir (14,15). Endotelial fonksiyon, klinik olarak koroner ve periferik dolaşımında endotel bağımlı agonistlerin uygulanması (asetil kolin gibi) ya da artmış kan akımı AİD ile yapılan vazodilatasyonun ölçülmesi ile değerlendirilir. Brakiyal arter AİD'si endotel fonksiyonlarını değerlendiren kolay tekrarlanabilir, basit ve noninvaziv bir yöntem olup kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir (18,19). Ayrıca brakiyal arter AİD'si, koroner arter asetil kolin vazodilatasyonu ile orta derece ve koroner arter akım bağımlı vazodilatasyon ile güçlü bir şekilde koreledir (18,19).

Bu çalışmada kollateral damar gelişimi ve brakiyal arter AİD arasındaki ilişkinin olmaması şaşırtıcıdır. Bu uyumsuzluk, koroner kollateral oluşumu üzerine etkili olan beyaz küreler (T lenfositleri) ve anjiyogenik faktörler gibi diğer olaylar ile açıklanabilir. Kollateral oluşumun kendisi, endotelial hücre migrasyon ve proliferasyonu, ekstrasellüler proteoliz, endotelial diferansiyasyon (kapiller tüp oluşumu), lokosit invazyonu ve vasküler duvar yeniden oluşumunu içeren kompleks bir fenomendir (18). Brakiyal arterin endotelial disfonksiyonu koroner endotelial disfonksiyon ve koroner aterosklerozun yaygınlığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte koroner ve periferik dolaşım arasındaki ilişki %100 değildir (18-20). Ayrıca anjiyografik olarak, görülebilen kollateraller toplam damarların sadece bir kısmıdır. Çünkü anjiyografi 100 µm çapının altındaki damarları görüntüleyemez (2,14,18-20). Ek olarak anjiyografi ile bazı intramiyokardiyal kollateral damarlar görüntülenemeyebilir (2,14,18-20). Bu nedenle anjiyografi ile belirlenen kollateral damarlar, kollateral

dolaşımın tam olarak değerlendirilmesini sağlayamayabilir. Ancak bu durumun sonuçlara etkisi iki grupta da eşit olacağından, bu olayın bizim sonuçlarımız üzerine etkisi olmayacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak; Bu çalışmada, brakiyal arterden ölçülen bozulmuş AİD ile zayıf kollateral oluşumu arasında bir ilişkinin olmadığı tesbit edilmiştir. Bu durum kollateral oluşumun birçok farklı kompleks olaylar sonucu oluşmasına bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Hirai T, Fujita M, Nakajima H, Asanoi H, Yamanishi K, Ohno A, Sasayama S. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 791-6
- Piek JJ, Koolen JJ, Hoedemaker G, David GK, Visser CA, Dunning AJ. Severity of single-vessel coronary arterial stenosis and duration of angina as determinants of recruitable collateral vessels during balloon angioplasty occlusion. *Am J Cardiol* 1991; 67:13-7
- Helisch A, Schaper W. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries. *Microcirculation* 2003; 10:83-97
- Cavaillon JM. Cytokines and macrophages. *Biomed Pharmacother* 1994; 48:445-53
- Helisch A, Schaper W. Angiogenesis and arteriogenesis not yet for prescription. *Z Kardiol* 2000; 89: 239-44
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843-5
- Pepper MS. Manipulating angiogenesis: From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17:605-19
- Shizukuda Y, Tang S, Yokota R, Ware JA. Vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration and proliferation depend on a nitric oxide-mediated decrease in protein kinase C delta activity. *Circ Res* 1999; 5: 247-56
- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994, 79:315-28
- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239-42
- Bucay M, Nguy J, Barrios R, Chen CH, Henry PD. Impaired adaptive vascular growth in hypercholesterolemic rabbit. *Atherosclerosis* 1998; 139:243-51
- Ferguson RJ, Petitclerc R, Choquette G, et al. Effect of physical training on treadmill exercise capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. *Am J Cardiol* 1974; 34:764-9
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-92
- Yamanishi K, Fujita M, Ohno A, Sasayama S. Importance of myocardial ischaemia for recruitment of coronary collateral circulation in dogs. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 271-7
- Folkman J, Klagsbum M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7
- Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Wartier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 44-57
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9
- Celennajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5
- Schaper W. New paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res Cardiol* 1993;88:193-8
- Ware JA, Simons M: Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nature Med* 1997;3:158-64