

Koroner Arter Hastalarında Koroner Kollateral Gelişiminin Risk Faktörleri İle Arasındaki İlişki

Mesut KEÇEBAS, Feyzullah BEŞLİ, Mehmet Fethi ALİŞİR, Ali AYDINLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografisi yapıp, koroner arter hastalığı olup kollateral gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinin kollateral dolaşım gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 01.01.2010- 31.03.2011 tarihleri arasında Koroner anjiyografisi yapıp %95 ve üzeri darlık saptanan 50 kollateral gelişimi olan ve 50 kollateral gelişimi olmayan hasta grubunun kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların %84'ü erkek olup; yaş, diyabet, hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, aile öyküsü ile ortalama kalp hızı, kan LDL, HDL, trigliserid, hemoglobin değerleri, sistolik ,diyastolik kan basınçları, asetilsalisilik asit, klopidogrel, ACE inhibitör kullanımı arasında her iki grupta anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Yine kollateral gelişimi olan grupta statin ve β -bloker tedavi kullanımı daha fazla idi ($p<0,05$). En çok kollateral alan damar 26 hastada RCA olup istatistiksel olarak belirgindi ($p<0,05$). En çok kollaterali veren damar ise yine RCA olup istatistiksel farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Sonuç olarak statin ve β -bloker kullananlarda kollateral gelişimi daha sık olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koroner kollateral dolaşım. Koroner arter hastalığı. Koroner anjiyografi.

The Relationship Between Coronary Collateral Development and Risk Factors in Patients With Coronary Artery Disease

ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate the relationship between coronary collateral circulation development and clinical and laboratory parameters in patients who underwent coronary angiography at Uludağ University Hospital Cardiology Department with coronary artery disease. Between 01.01.2010 and 01.03.2011, among 50 patients with coronary collateral development and 50 patients with no collateral development who underwent coronary angiography and had more than 95% stenosis were investigated retrospectively. The 84% of patients were men. The age, diabetes mellitus, hypertension, obesity, smoking, family history, mean heart rate, blood LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride and hemoglobin values, mean systolic and diastolic blood pressures, drug therapies with acetylsalicylic acid, clopidogrel, ACE inhibitors were not significantly different between the two groups ($p>0,05$). In the collateral development group, statin and β -blocker therapy was higher ($p<0,05$). Collateral circulation was found to develop mainly at the right coronary artery (RCA) with 26 patients and was statistically significant ($p<0,05$). Collateral development was mostly from the RCA and there was a statistical difference ($p<0,05$). In conclusion, it was found that the coronary collateral circulation development was more common in patients using statin and β -blocker therapies

Key Words: Coronary collateral circulation. Coronary artery disease. Coronary angiography.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), asemptomatik safhadan akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme kadar değişen klinik olaylara neden olabilen ve etiolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hasta-

lıktır¹. Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara, hiperlipidemi (HL), erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır.

Koroner kollateral damarlar sağlıklı kalpte potansiyel olarak bulunan; ancak fonksiyonel olmayan damarlar olarak kabul edilmektedir². Koroner kollateral dolaşım (KKD) anjiyogenez ve koroner arterlerde tıkanma öncesi ve sonrası oluşan basınç farkına bağlı olarak daha önceden var olan kollateral damarların genişlemesi sonucu oluşur^{3,4}. Günümüzde koroner kollateral-lerin çok önemli ve yararlı fonksiyonları olduğuna inanılmaktadır. Bunların başlıcaları antiiskemik etkile-

Geliş Tarihi: 03.01.2012

Kabul Tarihi: 24.08.2012

Dr. Mehmet Fethi ALİŞİR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 295 16 40
e-posta: mfa23@doctor.com

ri, miyokart infarktüsü (Mİ) sıklığını azaltmaları, infarkt alanını sınırlandırmaları, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyarak anevrizma oluşumunu önlemeleri, antiaritmik etkileri ve koroner mortaliteyi azaltıcı etkileridir⁵⁻⁸. Koroner kollateral damarların önemi, bir koroner arterin tam tıkalı olmasına rağmen sol ventrikül fonksiyonu tamamen korunmuş olanlarda anlaşılabilir⁹. Koroner kollateral arterlerin standart görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir¹⁰. Stenotik lezyon varlığında koroner kollateral dolaşımı değerlendirmek için Rentrop sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo I). Kollateral damarların fonksiyonunu değerlendirmek için, tıkanma bölgesinin distalinde akım ve basıncın doğrudan ölçülmesi ile hesaplanan kollateral akım indeksi anjiyografiden daha üstündür ancak rutin kullanımını sınırlıdır¹¹.

Kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir².

Bu çalışmada ileri derecede koroner arter hastalığı olup kollateral gelişimi gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda kollateral gelişimi ile ilgili faktörlerin (diyabet, hipertansiyon, obezite, aile öyküsü, kan basıncı değerleri, kalp hızı, sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, LDL, HDL, trigliserid, açlık kan şekeri ve hemoglobin değerlerinin) incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami Laboratuvarı veri arşivinden 01.01.2010- 31.03.2011 tarihleri arasında koroner anjiyografisi yapılan, %95 ve üzerinde lezyon saptanan 18-70 yaş arası 100 hasta alınmıştır. Akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ile başvurup primer perkütan girişim uygulanan hastalar ve koroner bypass operasyon öyküsü olan hastalar dışlanmıştır.

Hastalar kollateral gelişimi olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan 100 hastadan 50'si Rentrop sınıflandırmasına göre evre 3 kollateral gelişimi olan, 50'si kollateral gelişimi olmayan hastalardı. Hastaların koroner lezyonları, sistemdeki önceden girilmiş bilgilerinden diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, aile öyküsü varlığı, sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, kullandıkları ilaçlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik renal yetersizlik (KRY) varlığı ile başvuru sırasındaki kan basıncı, kalp hızı, LDL, HDL, trigliserid, açlık kan şekeri ve hemoglobin değerleri incelenmiştir.

Hastaların koroner anjiyografide %95 ve üzerinde darlık olan damarlar ve mevcut ise bu damarlara kollateral geliştiren koroner damar belirlenmiştir. Böylelikle koroner kollateral gelişimi ile risk faktörlerinin ilişkisi incelenmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 istatistiksel analiz programı ile yapılmıştır. Sonuçlar medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında nonparametrik testlerden Pearson chi-square testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney testi kullanılmış ve p değeri <0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

01 Ocak 2010 ile 31 Mart 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami Ünitesinde koroner anjiyografisi yapıp %95 ve üzerinde lezyon saptanan 50 kollateral gelişimi olan ve 50 kollateral gelişimi olmayan hasta alındı. Hastaların yaşı kollateral gelişimi olan grupta 58,00(44,00-69,00), kollateral gelişimi olmayan grupta 56,50(34,00-68,00) şeklinde benzer bulundu. Hastaların 84'ü (%84) erkek, 16'sı (%16) kadındı. Toplam 53 (%53) hastada HT, 28 (%28) hastada diyabet vardı. 36 (%36) hasta sigara kullanıyordu. Obez hastalarda kollateral gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olup kollateral gelişimi olan grupta 9 (%18) hasta, olmayan grupta 2 (%4) hasta obez (Body mass index >30 kg/m²) idi (p=0,025). Kollateral gelişimi olan grupta kalp hızı 80(46-140) vuru/dk. iken kollateral gelişimi olmayan grupta 76(55-108) vuru/dk. idi. LDL-kolesterol değerleri kollateral gelişim olan grupta 125,00(17,00-194,00) mg/dl iken kollateral gelişimi olmayan grupta 116,50(49,00-329,00) mg/dl idi. HDL-kolesterol değerleri kollateral gelişimi olan grupta 36,00(9,00-59,00) mg/dl iken kollateral gelişimi olmayan grupta 38,00(5,00-59,00) mg/dl saptandı. Trigliserid değerleri kollateral gelişimi olan grupta 143,00(42,00-741,00) mg/dl olurken kollateral gelişimi olmayan grupta 140,00(15,00-384,00) mg/dl idi. Hemoglobin değerleri kollateral gelişimi olan grupta 13,00(7,00-17,00) mg/dl iken kollateral gelişimi olmayan grupta 14,00(10,00-16,00) mg/dl saptandı. Sistolik kan basıncı kollateral gelişimi olan grupta 120,00(90,00-180,00) mmHg saptanırken kollateral gelişimi olmayan grupta 127,50(90,00-180,00) mmHg idi. Diyastolik kan basıncı ise kollateral gelişimi olan grupta 70,00(50,00-110,00) mmHg saptanırken kollateral gelişimi olmayan grupta 70,00(45,00-100,00) mmHg idi (Tablo IIa).

Kollateral gelişimi olan grupta 21(%42) hasta, olmayan grupta 14 (%28) hasta aspirin kullanırken (p=0,208), klopidogrel kullanımı sırasıyla 6 (%12) hastaya 2 (%4) hastaydı (p=0,269).

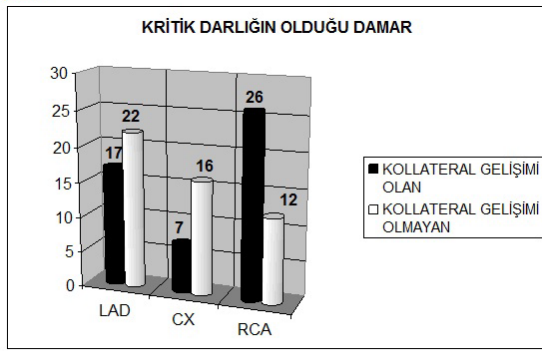
Statin tedavi alan 18 hastanın 15'i (%83,33) kollateral gelişimi olan grupta idi (p=0,004). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör kullanımı her iki grupta benzerdi (p=0,513).

Koroner Kollateral Dolaşım ve Risk Faktörleri

Kollateral gelişimi olan grupta 20 (%40) hasta, gelişim olmayan grupta ise 9 (%18) hasta β -bloker kullanmaktaydı ($p=0,027$).

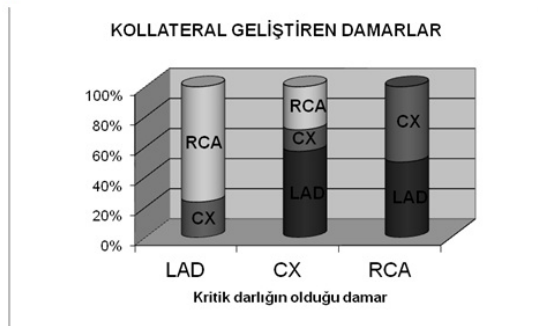
3 hastada KRY eşlik etmekte iken 4 hastada da KOAH tanısı vardı. Ancak her iki grup arasında istatistiksel farklılık görülmedi (Tablo IIb).

Sol anterior desendan arterde (LAD) kritik lezyon izlenen 39 hastanın 17'sinde (%43,58) kollateral gelişimi izlenmişken, Sirkümfleks arterde (Cx) kritik lezyonu olan 23 hastanın 7'sinde (%30,43) kollateral gelişimi görüldü. Sağ koroner arterde (RCA) kritik lezyonu olan 38 hastanın 26'sında (%68,42) kollateral gelişimi görülmüştür ($p=0,009$) (Şekil 1). LAD'de kritik lezyona kollaterali veren damar 13 hastada (%76,50) RCA iken 4 hastada (%23,50) Cx idi ($p=0,049$). CX'de kritik lezyona kollaterali veren damar 2 hastada (%28,57) RCA, 4 hastada (%57,14) LAD, 1 hastada (%14,29) CX kendisi idi. RCA'da kritik lezyona kollaterali veren damar 13 hastada (%50) LAD, 13 hastada (%50) ise CX idi ($p=1,000$) (Şekil 2).



LAD, Sol Anterior Desendan Arter; CX, Sirkümfleks Arter; RCA, Sağ Koroner Arter

Şekil 1.



LAD, Sol Anterior Desendan Arter; CX, Sirkümfleks Arter; RCA, Sağ Koroner Arter

Şekil 2.

Tartışma

Koroner kollateral gelişimi anti-iskemik etkinliği, miyokard enfarktüs insidansını azaltması, sol ventrikül fonksiyonlarını koruması ve mortaliteyi azaltması nedeniyle önemlidir. Ancak kollateral gelişimi ve derecesi, hasta grupları içerisinde çok değişkenlik

gösterir. Çalışmamızda obez hastalarda (BMI >30 kg/m²) kollateral gelişimi daha fazla izlendi; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Statin ve β -bloker tedavisi alanlarda kollateral gelişiminin daha fazla olduğu saptandı. Kollateral gelişiminin RCA tıkanmalarında, diğer koroner damar tıkanmalarına göre daha sık geliştiği görüldü. LAD damar tıkanmalarında kollateral veren en sık RCA damarı olduğu saptandı.

Diyabetes mellitus ile koroner kollateral ilişkisi uzun süreden beri araştırılmış ve diyabeti olanlarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir¹²⁻¹⁵. Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir¹². Ancak diyabetiklerde kollateral gelişiminin etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur¹⁶⁻¹⁸. Çalışmamızda diyabet varlığı ile koroner kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Obez hastalarda kollateral damar gelişimi normal kilolu iskemik kalp hastalığı olanlara göre zayıf olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir¹⁹. Bu çalışmada kollateral dolaşım Rentrop sınıflamasına göre evre 0-1 (kötü) ve evre 2-3 (iyi) olarak ayrılmıştır. Bizim çalışmamızda ise kollateral gelişimi olan ve kollateral gelişimi olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Fakat çalışmamızda kollateral damar gelişimi açısından tüm hastalar kollateral gelişimi olmayan ve olan (Rentrop sınıflamasına göre evre 3) olarak alınmıştır. Obezitenin diyastolik fonksiyonu etkileyerek sol ventrikül hipertrofisi için güçlü bir stimulus olduğu saptanmıştır²⁰. Böylece obezlerde sol ventrikül hipertrofisi sık olabileceğinden kollateral gelişim daha fazla olabilir. Fakat çalışmamızda hastalarda sol ventrikül hipertrofisi varlığı değerlendirilmemiştir.

Koroner kollateral dolaşım (KKD) üzerine yaş ve hiperkolesterolemi olumsuz etki gösterirken, infarktüs öncesi angina ve darlık ciddiyetinin olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir^{12,21-23}. Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı raporlanmıştır³¹. Çalışmamızda her iki grupta yaş ve kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Yapılan bazı çalışmalarda β -Blokler'in koroner kollateral gelişiminde direkt etkileri olmadığı gösterilmiştir²⁴. Farklı bir çalışmada ise β -bloker tedavisi KKD direncini artırarak ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kollateral kan akımını azalttığı bildirilmiştir³². Tatlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise angina varlığında β -bloker ve nitrat tedavisi ile KKD gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır³³. Bizim çalışmamızda da β -bloker kullanan hastalarda kollateral gelişimi daha fazla idi. İskeminin kollateral büyüme ve gelişmeyi arttırması ve β -blokerlerin daha sık olarak iskemik semptomları olan hastalarda kullanımının bu birlikteliği açıklayabilir.

Deneysel çalışmalarda statin tedavisinin koroner kollateral damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın insan çalışmaları ile ilgili veriler yetersizdir. Statinlerin vasküler oluşumu indüklediği ve KKD gelişimini hızlandırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, statinlerin 3 aydan uzun süre kullanımında ve 10 mg ve üzeri dozlarda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır³⁴. Başka bir çalışmada da pravastatin tedavisinin kollateral dolaşımı artırdığı ve bunun pleotropik etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür³⁵. Çalışmamızda da statin tedavisi alan grupta KKD daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Aspirin gibi ajanlarla prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kollateral kan akımında ciddi gerilemeye (redüksiyon) yol açtığı saptanmıştır²⁵. Kronik koroner tıkanma olan köpek deneklerde, yüksek doz aspirin (15mg/kg) düşük doz aspirine (1mg/kg) göre daha fazla koroner vazokonstriksiyona ve %40'a varan KKD ağında azalmaya yol açmıştır²⁵. Buna karşın çalışmamızda aspirin kullanımı ile kollateral gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Kyriakides ve ark. Koroner arter hastalığında sistemik hipertansiyonun kollateral dolaşım üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirmişler; özellikle hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofi derecesinin kollateral dolaşımın artmasında önemli bir faktör olduğunu vurgulamışlardır²⁶. Çalışmamızda ise kollateral dolaşım varlığı hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara göre benzer bulunmuştur. Bunun nedeni hipertansiyonu olan hastalarının sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından değerlendirilmemesi olabilir.

Koroner kollateral geliştiren damar açısından daha öncesine ait stabil koroner arter hastalığı olanlarda yapılan bir çalışma bulunmamakta olup, bizim çalışmamızda LAD kritik lezyonlarında kollateral veren RCA iken, RCA lezyonlarında LAD idi. Seyfeli ve ark.'nın yaptığı akut miyokard enfarktüsülü 79 hastada kollateral dolaşımın değerlendirildiği çalışmada RCA tıkanmalarında kollateral dolaşım varlığı (%48,4) Cx ve LAD tıkanmalarına göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır²⁷. Antonucci ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da akut RCA tıkanmalarında erken dönemde kollateral gelişiminin diğer damar tıkanmalarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). Tatlı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada LAD ve Cx'e göre, RCA'da total darlığın bulunduğu hastalarda koroner kollateral gelişimi anlamlı düzeyde daha iyi olduğu belirtilmiştir³³. Bu durum Levin'in³⁶ savunduğu gibi RCA darlıklarında daha fazla sayıda potansiyel kollateral yol bulunmasıyla ilgili olabilir.

Koroner kollateral damarlar genellikle intramural yerleşimli olduğundan ve 100 µm'den küçük kollaterallerin anjiyografik olarak görülmesi mümkün olmadığından kollaterallerin saptanmasında koroner anjiyografinin duyarlılığı sınırlıdır^{29,30}. Ayrıca kritik darlık

seçiminin görsel olarak yapılması anjiyografik sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle, daha fazla hastayla yapılan ve kollateral dolaşımının fonksiyonunu değerlendirmek için tıkanma bölgesinin distalinde akım ve basıncın mikrosensörler aracılığıyla doğrudan ölçülmesi ile hesaplanan kollateral akım indeksi gibi farklı yöntemlerle değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo I- Rentrop sınıflaması

Az gelişmiş kollateral		
Grade 0	Darlık bulunan arterin distalinde hiç akım yok.	
Grade 1	Total oklüzyonlu arterin distalinde sadece yan dallarda akım olup epikardiyal segmentte kollateral doluş gözlenmiyor.	
Gelişmiş Kollateral		
Grade 2	Total oklüzyonlu arterin distalinde yan dallarda ve kısmende gövdede akım var.	
Grade 3	Oklüzyonlu arterin distalindeki bütün gövdede ve yan dallarda akım var.	

Tablo IIa- Kollateral dolaşım varlığına göre klinik bulguların dağılımı

	Kollateral gelişimi olan (n=50)		Kollateral gelişimi olmayan (n=50)		p
	Medyan	Minimum-Maksimum	Medyan	Minimum-Maksimum	
Yaş	58,00	44,00-69,00	56,50	34,00-68,00	0,390
Kalp hızı	80,00	46,00-140,00	76,00	55,00-108,00	0,653
LDL	125,00	17,00-194,00	116,50	49,00-329,00	0,539
HDL	36,00	9,00-59,00	38,00	5,00-59,00	0,202
Trigliserid	143,00	42,00-741,00	140,00	15,00-384,00	0,551
Hemoglobin	13,00	7,00-17,00	14,00	10,00-16,00	0,151
Sistolik kan basıncı	120,00	90,00-180,00	127,50	90,00-180,00	0,770
Diastolik kan basıncı	70,00	50,00-110,00	70,00	45,00-100,00	0,666

LDL, Düşük Dansiteli Lipoprotein; HDL, Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Tablo IIb- Kollateral dolaşım varlığına göre klinik bulguların dağılımı

	Kollateral gelişimi olan (n=50)		Kollateral gelişimi olmayan (n=50)		p
	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı	
Kadın/Erkek	6/44	10/40			0,413
Diabetes mellitus	17 (%34)	11 (%22)			0,265
Hipertansiyon	29 (%58)	24 (%48)			0,423
Sigara	17 (%34)	19 (%38)			0,835
Obezite	9 (%18)	2 (%4)			0,056
Aile Öyküsü	5 (%10)	5 (%10)			0,739
Medikal tedavi					
Asetilsalisilik asit	21 (%42)	14 (%28)			0,562
Klopidogrel	6 (%12)	2 (%4)			0,269
Statin	15 (%30)	3 (%6)			0,004
Ace inhibitör	17 (%34)	13 (%26)			0,513
B-bloker	20 (%40)	9 (%18)			0,027
Eşlik eden hastalık					
KRY	2 (%4)	1 (%2)			1,000
KOAH	4 (%8)	0			0,117

KRY, Kronik Renal Yetersizlik; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Referanslar

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115-126
2. Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:58-60.
3. Meininger CJ, Schelling ME, Granger HJ. Adenosine and hypoxia stimulate proliferation and migration of endothelial cells. *Am J Physiol* 1988;255(3 Pt 2):H554-62.
4. Schaper W. Angiogenesis in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 1991;86 Suppl 2:51-6.
5. Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J* 1993;126:937-945.
6. Newman PE. The coronary collateral circulation. Determinance and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-436.
7. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570-577.
8. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-1523.
9. Werner GS. Collaterals : How important are they? *Heart* 2007;93:778-779.
10. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2007;28:278-291.
11. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR. Angiographic Assessment of Collateral Connections in Comparison With Invasively Determined Collateral Function in Chronic Coronary Occlusions. *Circulation* 2003;107:1972-1977.
12. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-2242.
13. Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, Sautière K, Marboeuf P, Ennezat PV, McFadden E, Pigny P, Richard F, Hennache B, Vantghem MC, Bertrand M, Dallongeville J, Jude B, Van Belle E. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J*. 2009;30:840-849.
14. Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis*. 2002;13:155-159.
15. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003;24:1134-1142.
16. Olijhoek JK, Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, Grobbee DE, van der Graaf Y, Visseren FL. Presence of the metabolic syndrome does not impair coronary collateral vessel formation in patients with documented coronary artery disease. *Diabetes Care* 2005;28:683-689.
17. Ilija R, Carmel S, Gueron M. Patients with coronary collaterals and normal left ventricular systolic function: clinical, hemodynamic, and angiographic characteristics. *Angiology* 1998;49:631-635.
18. Kornowski R. Collateral formation and clinical variables in obstructive coronary artery disease: the influence of hypercholesterolemia and diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2003;14:61-64.
19. Yılmaz MB, Biyikoglu SF, Akin Y, Guray U, Kisacik HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *International Journal of Obesity* 2003;27: 1541-1545.
20. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Am Intern Med* 1983;99:757-761.
21. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:28-34.
22. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
23. Mason MJ, Walker SK, Patel DJ, Paul VE, Ilsley CD. Influence of clinical and angiographic factors on development of collateral channels. *Coron Artery Dis* 2000;11:573-8.
24. Marcus ML. The coronary circulation . In Marcus ML (ed): *The coronary Circulation in Health And Disease*. New york, McGraw-Hill Book Co.1983 pp. 221-241.
25. Altman JD, Dulas D, Pavek T and Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993; 87: 583.
26. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Michelakakis NA, Matsakas EP, Demovelis T, Toutouzas PK. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;67:687-90.
27. Seyfeli E, Arınc H, Çiçek Y, Özdoğru İ, Sağlam H, Abacı A, Yalçın F, Ergin A. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda kollateral dolaşımın klinik, elektrokardiyografik ve anjiyografik parametrelerle değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006;34(1):22-28.
28. Antonucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:121-5.
29. 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.
30. Piek JJ, Koolen JJ, Metting van Rijn AC, Bot H, Hoedemaker G, David GK, et al. Spectral analysis of flow velocity in the contralateral artery during coronary angioplasty: a new method for assessing collateral flow. *J Am Cardiol* 1993;21:1574-82.
31. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
32. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
33. Tatlı E, Yıldız M, Gül Ç, Aktöz M, Özçelik F, Özbay G. Total tıkalı tek damar hastalığı bulunan koroner arter hastalarında koroner kollateral damar gelişimi. *T Klin J Cardiol* 2001;14:282-5.
34. Dinçer İ, Ongun A, Turhan S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17:561-5.
35. Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, et al. Pravastatin promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002;13:377-81.
36. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831.

