

Koroner kolateral dolaşım ile serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişki

The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels

Dr. Hasan Kadı, Dr. Köksal Ceyhan, Dr. Metin Karayakalı, Dr. Fatih Koç,
Dr. Ataç Çelik, Dr. Orhan Önal

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

ÖZET

Amaç: Kronik kararlı koroner arter hastalığı olan kişilerde koroner kolateral dolaşım (KKD) ile yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmada, akut koroner olaydan en erken bir ay sonra yapılan koroner anjiyografide en az bir ana koroner arteri tam tıkalı olan 104 hasta geriye dönük olarak incelendi. Son bir ay içinde akut koroner sendrom tanısı konan, ciddi kapak hastalığı, herhangi bir sistemik hastalık veya sistemik enflamatuvar hastalığı olan, koroner arter cerrahisi veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı. Kolateral sınıflamasında Rentrop ölçütleri kullanıldı. Rentrop 0 ve 1 yetersiz KKD, Rentrop 2 ve 3 yeterli KKD olarak tanımlandı. Hastaların hs-CRP düzeyleri koroner anjiyografiden 1-7 gün önce ölçüldü.

Bulgular: Rentrop sınıflamasına göre kolateral akım 10 hastada derece 0, 26 hastada derece 1, 29 hastada derece 2, 39 hastada derece 3 bulundu. Yeterli KKD grubunda 68 hasta (%65.4), yetersiz KKD grubunda 36 hasta (%34.6) vardı. Yaş, cinsiyet, risk faktörleri, kullanılan ilaç, tıkalı olan damarın yeri ve anlamlı lezyonu olan damar sayısı açısından iki grup benzer bulundu. Yetersiz KKD grubunda hs-CRP düzeyleri (ortanca 5.42 mgr/dl; dağılım 2.3-9.8 mgr/dl) yeterli KKD grubundan (ortanca 3.36 mgr/dl; dağılım 2.2-9.7 mgr/dl) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.003$). Lojistik regresyon analizinde, hs-CRP düzeyinin kolateral gelişimini olumsuz etkileyen bir öngördürücü olduğu görüldü ($\beta=-320$; odds oranı= 0.725; %95 güven aralığı 0.587-0.894; $p=0.003$).

Sonuç: Bulgularımız, kararlı koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksek hs-CRP düzeyinin kolateral gelişimini olumsuz etkileyen öngördürücü olduğunu göstermektedir.

ABSTRACT

Objectives: We evaluated the relationship between coronary collateral circulation (CCC) and blood high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in patients with chronic stable coronary artery disease.

Study design: The study included 104 patients who underwent coronary angiography at least one month after acute coronary event and were found to have total coronary occlusion in at least one major coronary artery. Patients with the diagnosis of acute coronary syndrome within the past month, severe valve disease, systemic disease, systemic inflammatory disease, or a history of coronary surgery or percutaneous coronary intervention were excluded. Collateral circulation was graded according to the Rentrop classification. Grades 0 and 1 were defined as poor, grades 2 and 3 were defined as good CCC. Blood hs-CRP levels were measured 1 to 7 days before coronary angiography.

Results: According to the Rentrop classification, CCC was graded as 0 in 10 patients, 1 in 26 patients, 2 in 29 patients, and 3 in 39 patients. Sixty-eight patients (65.4%) had a good CCC, and 36 patients (34.6%) had a poor CCC. The two groups were similar with respect to age, sex, risk factors, medications, localization of the occluded coronary artery, and the number of occluded arteries. However, hs-CRP levels were significantly higher in patients with a poor CCC (median 5.42 mg/dl; range 2.3-9.8 mg/dl) compared to those with a good CCC (median 3.36 mg/dl; range 2.2-9.7 mg/dl, $p=0.003$). Logistic regression analysis showed that hs-CRP level was a significant predictor exerting an adverse effect on collateral development ($\beta=-320$; odds ratio= 0.725; 95% confidence interval 0.587-0.894; $p=0.003$).

Conclusion: Our findings suggest that high hs-CRP level is a significant predictor of poor collateral development in patients with chronic stable coronary artery disease.

Geliş tarihi: 25.03.2010 Kabul tarihi: 26.08.2010

Yazışma adresi: Dr. Hasan Kadı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 60100 Tokat.
Tel: 0356 - 212 95 00 e-posta: drhkadi@hotmail.com

Normal insan kalbinde ana koroner arterleri birbirine bağlayan çok sayıda kolateral damar vardır.^[1] Normal ya da hafif koroner arter hastalığı bulunan kişilerde kolateral kanallar, çoğu küçük olduğundan ve yalnızca zayıf akım taşıdıklarından koroner anjiyografide görülmezler; kolateral damarların görülebilir olması için koroner arterin %99 ya da %100 tıkalı olması gerekir.^[2] Koroner kolateral dolaşım koroner arter hastalıklarında iskemik bölgeye kan sunumunun önemli bir kaynağıdır. Moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki gelişmeler sonucunda kolateral oluşumun mekanizmaları ile ilgili bazı ipuçları elde edilmiş olsa da, kolateral gelişiminin kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Kolateral gelişimi için tek bağımsız öngördürücünün koroner arter darlığının derecesi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte,^[3] benzer ciddiyette koroner arter hastalığı olan bireyler arasında bile kolateral gelişiminde önemli derecede farklılıklar vardır.

C-reaktif protein spesifik olmayan enflamatuvar uyarılara yanıt olarak kandaki konsantrasyonu artıran bir akut faz reaktanıdır. Artmış CRP, koroner arter hastalıklarının tüm klinik spektrumunda kötü prognoza işaret eder.^[4-6] Yüksek serum CRP düzeyleri kardiyovasküler hastalık belirtileri olmayan bireylerde bile gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur.^[7,8]

Koroner arter hastalığı olan bireylerin, özellikle de çokdamar hastalığı olanların yaklaşık olarak 1/3 ile 1/4'ü gibi görece önemli bir kısmı revaskülarizasyon yöntemlerine uygun değildir. Bu hastalarda darlığın distaline KKD yoluyla kan gitmektedir. Bu nedenle, KKD gelişimine etki eden faktörlerin tam olarak anlaşılması, revaskülarizasyon yöntemlerine aday olmayan bu hastaların tedavisinde önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, artmış CRP düzeylerinin koroner arter hastalıklarında kötü prognoz ile ilişkisi göz önüne alınarak, kronik kararlı koroner arter hastalığı olan kişilerde KKD ile serum yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında koroner anjiyografi laboratuvarında koroner anjiyografi yapılan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınma ölçütleri şunlardı: (i) Koroner anjiyografide en az bir ana koroner arterin proksimal ya

da orta bölümde tam tıkalı bulunması ve koroner anjiyografiden 1-7 gün önce hs-CRP ölçümü yapılmış olması; (ii) koroner anjiyografinin, akut koroner olaydan en az bir ay sonra yapılmış olması.

Kısaltmalar:

| | |
|--------|---------------------------|
| CRP | C-reaktif protein |
| hs-CRP | Yüksek duyarlıklı CRP |
| KKD | Koroner kolateral dolaşım |
| NO | Nitrik oksit |

Daha önce perkütan koroner girişim yapılan veya koroner arter cerrahisi uygulanan; herhangi bir sistemik hastalığı, sistemik enflamatuvar hastalığı olanlar; kanserli hastalar, hamileler, steroid olmayan antienflamatuvar ilaç kullanan hastalar, fonksiyonel kapasitesi NYHA (New York Heart Association) sınıf III ve IV olan hastalar, orta-ciddi kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma protokolü üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı.

Belirtilen dönem içinde koroner anjiyografi yapılan toplam 2300 hastadan en az bir koroner arteri tam tıkalı olan 289 hasta çalışma ölçütleri açısından incelendi. Çalışma ölçütlerine uymadığı için bu hastaların 185'i çalışmadan çıkarıldı (161 hastada koroner anjiyografi akut koroner sendromdan sonra bir ay içinde yapıldığı için, 9 hasta steroid olmayan antienflamatuvar ilaç kullandığı için, 4 hastada ciddi kapak hastalığı, 11 hastada NYHA sınıf III veya IV kalp yetersizliği olduğu için). Çalışma 104 hasta ile yürütüldü.

Bütün hastaların koroner anjiyografileri Judkins tekniği ile yapıldı. Anjiyografilerin incelenmesi ve KKD derecelendirmesi, hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerlerinden haberi olmayan iki deneyimli kardiyolog tarafından yapıldı. İkisi arasında uyumsuzluk varsa anjiyogramlar üçüncü bir kardiyolog tarafından değerlendirildi ve uzlaşma sağlandı. Anlamlı darlık herhangi bir ana koroner arterde %50'nin üzerinde çap daralması olarak tanımlandı.

Kolateral akımın derecelendirilmesi Rentrop sınıflaması esas alınarak yapıldı (0: Kolateral akım yok; 1: Tıkalı olan ana koroner arter görülmeksizin yan dalların görülmesi; 2: Tıkalı olan ana koroner arterin kısmen görülmesi; 3: Tıkalı olan ana koroner arterin tam görülmesi).^[9] Birden fazla tıkalı olan damar varlığında, kolaterallerle en yüksek derecede dolan damar değerlendirmeye alındı. Aynı tıkalı damara birden fazla kolateral akım varsa, değerlendirmede en yüksek derece kullanıldı. Önceki çalışmalara uygun olarak Rentrop 0 ve 1 kolateral akım yetersiz KKD, Rentrop 2 ve 3 kolateral akım yeterli KKD olarak değerlendirildi.^[10]

Tablo 1. Yeterli ve yetersiz koroner kolateral dolaşım gruplarının demografik özellikleri ve anjiyografik bulguları

| | Koroner kolateral dolaşım | | | | | | p |
|--|---------------------------|-------|----------------|----------------|-------|----------------|--------------|
| | Yetersiz (n=36) | | | Yeterli (n=68) | | | |
| | Sayı | Yüzde | Ort.±SS | Sayı | Yüzde | Ort.±SS | |
| Yaş | | | 62.34±7.9 | | | 62.6±9.3 | 0.865 |
| Cinsiyet | | | | | | | |
| Erkek | 23 | 63.9 | | 48 | 70.6 | | 0.487 |
| Kadın | 13 | 36.1 | | 20 | 29.4 | | |
| Hipertansiyon | 22 | 61.1 | | 40 | 58.8 | | 0.822 |
| Diyabet | 14 | 38.9 | | 30 | 44.1 | | 0.609 |
| Dislipidemi | 17 | 47.2 | | 36 | 52.9 | | 0.581 |
| Sigara | 15 | 41.7 | | 27 | 39.7 | | 0.847 |
| Beden kütle indeksi (kg/m ²) | | | 26±3 | | | 27±3 | 0.123 |
| Geçirilmiş miyokart enfarktüsü | 28 | 77.8 | | 44 | 64.7 | | 0.171 |
| hs-CRP (mgr/dl) Ortanca (Dağılım)] | | | 5.42 (2.3-9.8) | | | 3.36 (2.2-9.7) | 0.003 |
| Kullanılan ilaçlar | | | | | | | |
| Aspirin | 28 | 77.8 | | 53 | 77.9 | | 0.985 |
| ACEI-AARB | 13 | 36.1 | | 36 | 52.9 | | 0.104 |
| Beta-bloker | 19 | 52.8 | | 36 | 52.9 | | 0.987 |
| Statin | 10 | 27.8 | | 26 | 38.2 | | 0.289 |
| Nitrat | 9 | 25.0 | | 21 | 30.9 | | 0.531 |
| Koroner anjiyografi bulguları | | | | | | | |
| Tıkalı sağ koroner arter | 14 | 38.9 | | 33 | 48.5 | | 0.350 |
| Tıkalı sol sirkumfleks arter | 8 | 22.2 | | 17 | 25.0 | | 0.754 |
| Tıkalı sol ön inen arter | 18 | 50.0 | | 31 | 45.6 | | 0.670 |
| Anlamli lezyonu olan damar sayısı | | | 1.86±0.83 | | | 1.85±0.85 | 0.962 |

Serum hs-CRP ölçümleri immünelometri yöntemiyle koroner anjiyografiden 1-7 gün önce yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin analizi Mann-Whitney U-testi ile, normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizi bağımsız iki örneklem t-testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplararası karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Kolateral gelişimine etkili olan faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama±standart sapma (SS), normal dağılıma uymayanlar ortanca ve dağılım değerleri olarak verildi.

P değeri 0.05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 140 hastanın 10'unda Rentrop 0 kolateral akım, 26'sında Rentrop 1 kolateral akım, 29'unda Rentrop 2 kolateral akım, 39'unda Rentrop 3 kolateral akım saptandı. Yeterli KKD grubunda 68 hasta (%65.4), yetersiz KKD grubunda 36 hasta (%34.6) vardı. İki gruptaki hastaların demografik özellikleri ve koroner anjiyografik verileri Tablo 1'de gösterildi. Yaş, cinsiyet, risk faktörleri, kullanılan ilaç, tıkalı olan damarın yeri ve anlamlı lezyonu olan damar sayısı yönünden iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yetersiz KKD grubunda serum hs-CRP düzeyi ortanca 5.42

mgr/dl (dağılım 2.3-9.8 mgr/dl), yeterli KKD grubunda ise 3.36 mgr/dl (dağılım 2.2-9.7 mgr/dl) bulundu. Yetersiz KKD grubunda serum hs-CRP düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek idi ($p=0.003$). Lojistik regresyon analizinde, serum hs-CRP düzeyinin kolateral gelişimi için öngördürücü olduğu ve kolateral gelişimini olumsuz etkilediği görüldü ($\beta=-320$; odds oranı=0.725; %95 güven aralığı 0.587-0.894; $p=0.003$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulgusu, iyi gelişmemiş KKD'li hastalarda serum hs-CRP düzeylerinin, iyi gelişmiş KKD'li hastalardan daha yüksek olmasıdır.

Literatür araştırmamızda KKD ile CRP ilişkisini araştıran iki çalışmaya rastladık. Bu çalışmalardan, Güleç ve ark.nın^[11] çalışmasında akut koroner sendromlu hastaların da çalışmaya alınmış olması; Kerner ve ark.nın^[12] çalışmasında ise koroner arterdeki %90 ve daha fazla çap daralmasının çalışmaya alınma ölçütü olarak belirlenmesi, kolateral akımın yeterince değerlendirilememesine neden olmuş olabilir. Çünkü, KKD gelişiminin zamana bağlı bir süreç olduğu ve akut miyokart enfarktüsünden sonraki bir ay içinde tamamlandığı bildirilmiştir.^[13] Ayrıca, kolateral damarların görülebilir olması için, koroner arterin %99 ya da %100 tıkalı olması gerektiği de bilinmektedir.^[2] Çalışmamızda, KKD derecesini tam olarak değerlendirebilmek için, akut koroner olaydan sonraki ilk bir ay içinde koroner anjiyografi yapılan hastaları çalışma dışında bıraktık. Ek olarak, çalışmamıza sadece ana koroner arteri tam tıkalı olan hastaları aldık. Bu özellikler nedeniyle, çalışmamızda kolateral akımın daha doğru olarak değerlendirildiğini düşünüyoruz.

Baroldi ve Scmazzone,^[14] uzun zaman önce, koroner arterlerin son arterler olmayıp, koroner tıkanma sırasında genişleme özelliğine sahip olan geniş bir arter ağı ile birbirlerine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Koroner kolateral gelişiminin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki ilerlemeler sayesinde önemli bazı ipuçları elde edilmiştir. Damar endoteli kolateral gelişiminde rol oynayan anahtar unsurlardan biridir ve damar endoteli tarafından salgılanan nitrik oksidin kolateral gelişiminde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ziche ve ark.^[15] yaptıkları deneysel çalışmalarda endojen NO üretiminin artırılmasının endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü artırdığını, NO inhibitörlerinin ise kapiller endotel hücre çoğalmasını

ve göçünü önlediğini göstermişlerdir. Endojen NO inhibisyonunun kolateral gelişimini olumsuz etkilediği *in vivo* çalışmalarda da ortaya konmuştur.^[16] Vasküler endotelial büyüme faktörü endotel hücrelerinin güçlü bir mitojenidir. Çok yakın zamanda, Schneeweis ve ark.^[17] CRP'nin vasküler endotelial büyüme faktörü tarafından uyarılan endotel hücre migrasyonunu önlediğini ortaya koymuşlardır. Koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan bir çalışmada, asetil koline önkol kan akımı yanıtının kan CRP konsantrasyonlarıyla ters ilişkili olduğu gösterilmiş ve yüksek serum CRP düzeylerinin, endotelin vazodilatör kapasitesinin bozulduğunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir.^[18] Verma ve ark.nın^[19] yaptıkları bir deneysel çalışmada CRP'nin doğrudan NO sentezini baskıladığı gösterilmiş ve bunun sonucu olarak CRP'nin anjiyogenezisi inhibe edebileceği ileri sürülmüştür. İnsan aort endotel hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, CRP'nin insan endotel hücrelerindeki nitrik oksit sentaz enzim ekspresyonunu ve biyoaktivitesini azalttığı gösterilmiştir.^[20] Bu çalışmalar açıkça göstermiştir ki, CRP ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu gibi, aynı zamanda endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile anjiyogenezisi inhibe etmektedir. Ek olarak, lipit düşürücü ilaçlar olan statinlerin hem serum CRP düzeyini azaltıcı etkileri, hem de endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri geniş kapsamlı çalışmalarla ortaya konmuştur.^[21-23] Ayrıca, statin tedavisinin KKD gelişimini olumlu etkilediği de bildirilmiştir.^[24] Çalışmamızda da yeterli KKD grubunda statin kullanımı daha sık olmakla birlikte, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinen yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin de kolateral gelişimi üzerine olumsuz etkisinin gösterilmesi,^[25] endotel fonksiyonunun bozulmasının KKD gelişimini zayıflattığının bir diğer kanıtı olabilir. Çalışmamızda da, yetersiz KKD'li hastaların serum hs-CRP düzeyleri, yeterli KKD'li gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Lojistik regresyon analizinde, serum hs-CRP düzeyinin kolateral gelişiminin öngördürücüsü olduğu ve kolateral gelişimini olumsuz etkilediği görüldü.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük bir çalışma olarak düzenlenmesi ve olgu sayısının azlığıdır. Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı, koroner kolateral gelişiminin fizyopatolojisinin açıklanmasına katkıda bulunacak olan moleküler çalışmaların yapılmamış olmasıdır. Daha geniş hasta sayısı ile yapılacak ileriye dönük çalışmalar, KKD fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, kararlı koroner arter hastalığı olan ve yetersiz kolateral dolaşıma sahip hastalarda serum hs-CRP düzeyleri, yeterli KKD'ye sahip olan hastalardan daha yüksek bulunmuş ve serum hs-CRP düzeylerinin kolateral gelişimini olumsuz etkileyen bir öngördürücü olduğu görülmüştür. Bu bulgularımız, kararlı koroner arter hastalığı olan kişilerde subklinik enflamasyonun koroner kolateral gelişimini olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831-7.
- 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.
- Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, 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;38:1872-8.
- Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:1595-9.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997;96:4204-10.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
- Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:275-82.
- Güleç S, Özdemir AO, Maradit-Kremers H, Dinçer I, Atmaca Y, Erol C. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development. *Eur J Clin Invest* 2006;36:369-75.
- Kerner A, Gruberg L, Goldberg A, Roguin A, Lavie P, Lavie L, et al. Relation of C-reactive protein to coronary collaterals in patients with stable angina pectoris and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99: 509-12.
- Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1088-93.
- Baroldi G, Scmazzone G. Coronary circulation in the normal and the pathological heart. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Department of the Army. 1967.
- Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94:2036-44.
- Guzman RJ, Abe K, Zarins CK. Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo. *Surgery* 1997;122:273-9.
- Schneeweis C, Gräfe M, Bungenstock A, Spencer-Hänsch C, Fleck E, Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:203-12.
- Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-41.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- Zbinden S, Brunner N, Wustmann K, Billinger M, Meier B, Seiler C. Effect of statin treatment on coronary collateral flow in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90:448-9.
- 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.
24. Diñer I, 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.
25. Aras D, Geyik B, Topalođlu S, Ergün K, Ayaz S, Maden O, et al. Serum level of lipoprotein (a) is inversely associated with the development of coronary collateral circulation. Coron Artery Dis 2006;17:159-63.
-
- Anahtar sözcükler:** Koroner dolaşım; koroner anjiyografi; koroner arter hastalığı; koroner darlık; C-reaktif protein.
- Key words:** Collateral circulation; coronary angiography; coronary artery disease; coronary stenosis; C-reactive protein.