

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMIN SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Filiz KARADAŞ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2006

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMIN SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Filiz KARADAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. İZZET TANDOĞAN

SİVAS
2006

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji alanında yetiŐmemde büyük payı olan ve tezimin her aŐamasında bana destek olan Sayın **D. Dr. İzzet Tandoğan'a** sonsuz teşekkür ederim. Her zaman bilgileriden istifade ettiğim hocalarım **Yrd. D. Dr. O.Onur Turgut'a**, **Yrd. D. Dr. Ahmet Yılmaz'a**, **Yrd. D. Dr. M. Birhan Yılmaz'a**, **Yrd. D. Dr. Kenan Yalta'ya** teşekkür ederim. Beraber alıŐtıĖım asistan arkadaŐlarım, koroner anjiyografi laboratuvarı çalıŐanlarına, servis ve poliklinik çalıŐanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistik değerlendirilmesinde yardımcı olan **Yrd. D. Dr. Ziyet ınar'a** teşekkür ederim.

Dr. Filiz KARADAŞ

ÖZET

Koroner kollateral dolaşımın (KKD) sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine etkisine etkisi ile çelişkili veriler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalığında KKD'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini araştırmaktır. Left anterior desenden arterde (LAD) en az %95 darlık saptanan 71 hasta çalışmaya alındı. LAD'ye olan KKD'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirildi.

Hastaların 46 tanesinde KKD evre ≥ 1 varken, 25 hastada KKD yok (evre 0) idi. Sol ventrikül fonksiyon skoru (LVFS) KKD evre ≥ 1 olan grupta, KKD evre 0 olan gruba göre daha yüksekti (sırayla 3.69 ± 2.34 2.00 ± 1.55 , $p=0.002$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) KKD evre ≥ 1 olan grupta, KKD evre 0 olan gruba göre daha düşüktü (sırayla 44.67 ± 12.05 54.32 ± 10.22 , $p=0.001$). KKD evresi LVFS ile pozitif korelasyon ($p=0.01$, $r=0.3$) varken LVEF ile negatif korelasyon ($p=0.01$, $r= -0.3$) saptanmıştır.

Ciddi LAD tıkanıklığında KKD varlığının LV sistolik fonksiyonu üzerine iyileştirici etkisini saptamadık. Daha önceki çalışmalarda KKD'nin LV sistolik fonksiyonlarının koruduğu, etkisi olmadığı ya da LV sistolik fonksiyonunu bozduğu gösterilmişti. Bu çalışmada KKD evresi ile LV sistolik disfonksiyonun şiddeti ile pozitif ilişki saptandı. Bu konuda hasta sayısının çok olduğu geniş çaplı ve uzun dönem takibin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, Koroner kollateral dolaşım, Sol ventrikül sistolik disfonksiyon

SUMMARY

There are conflicting reports on the influence of coronary collateral circulation (CCC) on preservation of left ventricular (LV) systolic function. The aim of this study was to assess the effect of CCC on LV systolic function in coronary artery disease. 71 consecutive patients with severely stenotic left anterior descending (LAD) arteries (stenosis of at least 95%) were included into the study. The CCC to LAD artery was evaluated with regard to its effects on left ventricular systolic function.

Among the 71 patients, 46 patients were found to have a CCC grade of ≥ 1 while the rest 25 patients had no CCC grade of 0. The mean value of left ventricular function score (LVFS) in CCC grade of ≥ 1 was higher than that of no CCC grade of 0 (3.69 ± 2.34 vs 2.00 ± 1.55 , $p=0.002$) while the mean value of left ventricular ejection fraction (LVEF) in CCC grade of ≥ 1 was lower than that of no CCC grade of 0 (44.67 ± 12.05 vs 54.32 ± 10.22 , $p=0.001$). The value of CCC grade was found to be positively correlated with the value of LVFS ($p=0.01$, $r=0.3$), and negatively correlated with the value of LVEF ($p=0.01$, $r=-0.3$).

CCC to the severely stenotic LAD artery was not found to have an improving effect on LV systolic function. In contrast with the previous studies demonstrating the CCC associated preservation of LV systolic function, presence of CCC was found to accompany or be associated with impairment of LV systolic function. The grade of CCC was also found to be positively correlated with the severity of LV systolic dysfunction. Further researchs on larger patient populations based on long-term follow-up is warranted to investigate this issue.

Keywords: Coronary artery disease, Coronary collateral circulation, Left ventricular systolic function.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	VII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. KORONER ARTER ANATOMİSİ.....	2
2. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	23
SONUÇ.....	27
KAYNAKLAR.....	28

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Hastalara ait genel özellikler

Tablo 2: Koroner kollateral dolaşıma göre hastaların özellikleri

Şekil 1: KKD olan (evre ≥ 1) ve olmayan (evre 0) hastalarda sol ventrikül (LV) fonksiyon skoru (sol panel) ve ejeksiyon fraksiyonu (sağ panel) değerleri

Şekil 2: Sol ventrikül skorunun koroner kollateral evre 0'dan evre 3'e doğru değişimi (Spearman's korelasyon analizi).

Şekil 3: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun koroner kollateral evre 0'dan evre 3'e doğru değişimi (Spearman's korelasyon analizi).

GİRİŞ

Koroner kollateral damarlar embriyonel arteriyel ağın kalıntıları olup çeşitli uyarıların etkisi altında gelişirler. Koroner kollateral damar gelişiminde en önemli uyarıcı faktör normal ile darlık ihtiva eden damarsal bölgeler arasındaki basınç farklılığıdır (1). Normal damarsal bölge ile darlık ihtiva eden bölge arasındaki basınç farklılığı rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırarak endotel aktivasyonunu ve bir takım büyüme faktörlerinin uyarılmasının sağlayarak kollateral damarların açılmasını sağlar. Koroner kollateral dolaşım (KKD) üzerine diyabetes mellitus, yaş ve hiperkolestroleminin olumsuz, infarktüs öncesi angina ve darlık ciddiyetinin ise olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (2-6). Bununla birlikte iskemik kalp hastalıklarında kollateral damar gelişimi açısından önemli farklılıklar bulunmakta olup; bu farklılığa neden olan faktörler net olarak bilinmemektedir.

Önceki yıllarda kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde anlamlı derecede sınırlamalar mevcuttu. Anjiyografik inceleme koroner oklüzyonlarda kollateral dolaşımın fonksiyonel etkisini saptamak amacıyla bir imkan sunmuştur.

Koroner arter hastalığında KKD varlığının fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir. Ciddi koroner darlık durumunda darlık distalindeki miyokarda yönelen KKD'in bazal düzeyde bir perfüzyonu sağlayabileceği, en azından KKD olmaması durumuna göre doku canlılığının sürdürülmesinin daha muhtemel olacağı düşünülebilir (7-8). Koroner arter hastalığında KKD gelişmiş olmasının sol ventrikül fonksiyonları (9, 10-17), angina eşiği (18-19), egzersiz toleransı (20-21), aritmi gelişimi (22-23) ve ani ölüm (24) üzerine etkilerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda net olmayan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın amacı, izole left anterior desenden (LAD) koroner arter darlığı olan koroner arter hastalarında KKD varlığı ve derecesinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi; ayrıca hipertansiyon ve diyabet ile KKD arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. KORONER ARTER ANATOMİSİ

Epikardiyal koroner arter sistemi sağ ve sol aortik sinüsler olan "valsalva sinüsler'inden" çıkan sağ ve sol koroner arterlerden oluşur (25). Yaklaşık olarak insanların %50'sinde sağ sinüsden ayrı olarak çıkan konus arteri de üçüncü koroner arter olarak adlandırılabilir. Sol ana koroner 1-25 mm. uzunluğunda olabilir. Bu arter pulmoner arter bazalinin arkasından geçerek, left anterior desenden(LAD) ile left sirkumfleks (LCX) dallarına ayrılır. LAD 10-13 cm. uzunluğunda olup, interventriküler olukta seyrederek kalbin apeksini dolaşır. Her iki ventrikülün anterior duvarlarına, ventriküler septumun ön kısmına ve diyagonal dalı ise sol ventrikülün anterolateral bölgesine kan sunumu sağlar. LAD ilk diyagonal ve septal perforatör dallan verdikten sonra diğer diyagonal ve septal perforatör dalları verir. 2-6 tane diyagonal arter olabilir. Bu arterler lateral olarak uzanarak sol ventrikül serbest duvarının yukarı kısımlarını beslerler. 3-5 tane olan septal dallar ise LAD'dan çıktıktan sonra, sağa doğru açılarak ventriküler septumu kanlandırırlar. Sol ana koroner arter 2.0-5,5 mm (ortalama 4 mm). LAD ise 2.0-5.0 mm (ortalama 3.6 mm) çapındadır.

Sol ana koronerden ayrılan LCx arteri ise 6-8 cm. uzunluğunda olup, sol atriyoventriküler olukta seyrederek ve birkaç adet obtus marjinal dalı verir. Bu dallar sol ventrikülün lateral duvarına kan sunumu yapar. Bu arterin çapı 1,5-5,5 mm (ortalama 3.0 mm)'dir. LCx arterinin dallan değişkenlik gösterse de %40-50 oranında sinüs nod arterini verir. Ayrıca, sol atriyal sirkumfleks dalını, anterolateral marjinal dalı ve distal sirkumfleks dalını verir. Bir yada daha fazla posterolateral marjinal dalı %10-15 oranında da posterior desending arteri de verebilir. Anterolateral marjinal dal genellikle büyük bir dal olup, direk anterolateral duvarın apeksine uzanır. LAD ve LCx arter, ana koroner bifurikasyonunda geniş çaplı iken daha sonra genellikle inceler.

Sağ koroner arter (RCA), sağ valsalva sinüsünden çıkarak sağ atriyal apendiksin altında sağ atriyoventriküler oluk boyunca seyredip, kalbin arkasına geçer. Bu arter 1,5-5,5 mm (ortalama 3.2 mm) çapındadır. Konus dalı sağ ventrikül çıkış yolunda karşıya-öne geçerken sinoatriyal nodal dalı arkaya doğru seyreder. Akut marjin ve sağ ventriküler dallar sağ ventrikülü beslerler. İnsanların %90'ında RCA dominanttır. Yani atriyoventriküler nodal dal ile posterior desending arter dalı RCA'dan çıkar. Her iki ventrikülün inferior bölgesini ve septumun arka kısmını besler, %10'unda ise LCx arteri dominanttır. Bu arter ostiumda posterior desending arterin başına kadar hemen hemen sabit çaplıdır.

2. KORONER KOLLATERAL DOLAŞIM

İskemik kalp hastalığında, major bir epikardiyal koroner arterin daralması nedeniyle damarlarda basınç gradiyenti oluşmakta, bu durum da distal dilatasyon sonucu anjiyografik olarak kollateral damarların görülmesine yol açmaktadır (26).

Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir bağ olabileceği fikri ilk kez 1896 yılında Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır. Daha sonra Spaltelholz (1907), Gross (1921), James (1961) ve Fulton (1965) yaptıkları çalışmalarda kollateral dolaşımın varlığını kanıtlamışlardır.

Normal insan kalbinde, koroner arterler arasında bulunan ve bu koroner arterleri birbirine bağlayan, çoğunun çapları 200 mikrometreden az olan çok sayıda ince anastomoz dallar bulunmaktadır (26). Bunlar koroner kollateral dolaşımın öncülleridir. Baroldi ve Scomazzani normal insan kalbinde aynı koronerin bağlantı sağlayan segmentlerini “homokoroner anastomoz”, farklı koronerlerin bağlantısını sağlayan segmentlerini ise “interkoroner anastomoz” şeklinde klasifiye etmişlerdir (27).

Normal veya hafif azalmış koroner dolaşımında, bu damarlardaki kan akımının minimal olması nedeniyle anjiyografik görüntüleme imkanı yoktur. Sadece postmortem incelemelerde tespit edilmiştir (26). Major koroner arterin veya dallarının obstrüksiyonu esnasında, bağlayıcı anastomotik damarlarda transanatomik basınç gradiyenti oluşur. Transanatomik basınç gradiyetinin artışı, bağlayıcı anastomotik damarlarda akımın artması sonucunda, küçük damarların giderek genişlemesine yol açmaktadır. Bağlayıcı anastomotik damar çapının 100 µm üzerine çıkması, anjiyografik olarak görülmesine olanak sağlar. Transanatomik basınç gradiyeti dışında, kollateral ağın gelişmesinde distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi, miyokard kontraktilitesi ve hastanın fiziksel aktivitesinin de etkili olduğu öne sürülmektedir (26). Hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Akut miyokard infarktüsünden (Mİ) 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 kollateral

görülebilen hale gelmiştir (28). Bu sonuçlar kollateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir.

Kollateraller genellikle major koroner arterin çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilirler (29).

Perkutan transluminal koroner anjiyoplastinin ortaya çıkması ile hemodinamik çalışmalar ve özellikle kollaterallerin gelişimi hakkında yeni ilerlemeler kaydedilmiştir.

Rentrop ve Cohen (30-31) 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 klasifiye etmişlerdir. Buna göre;

Grade 0: Kollateral doluşu yok.

Grade 1: Güçlükle tespit edilebilen kollateral akım mevcut. Kontrast madde kısmen kollateral damarlara geçer, ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez.

Grade 2: Parsiyel kollateral akım mevcut. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ancak epikardiyal damar tam olarak opafisiye edilemez.

Grade 3: Tam perfüzyon mevcut. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve epikardiyal damar tamamiyle opafisiye olur.

Daha öncede belirtildiği gibi, normal şartlarda arterler arasında basınç gradiyenti olmadığından kollateraller kapalı ve nonfonksiyonedir (33-34). Koroner arter daralmış ise arterin distalinde basınç gradienti düşer ve kollateral kanalları görünür hale gelir. Öncül kollaterallerin matür kollaterallere dönüşümü 3 devrede oluşur:

Devre 1 : Başlangıç devresidir. İlk 24 saatte ortaya çıkar. Pasif genişleme dönemi de denilmektedir. Bu devrede, internal elastik membran rüptüre olur ve bunun parçaları media tabakasına doğru hareket eder (33-34).

Devre 2 : 1. günden 3. haftaya kadar sürer. İnflamasyon dönemi de denilmektedir (33-34). Bu devrede, damar duvarında hücrelerin proliferasyonu ve monosit migrasyonu oluşur, growth faktörü ve sitokinaz sekresyonu ortaya çıkar (35).

Burada damarların genişlemesi, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast hücrelerin proliferasyonu ile kendini gösterir (36). Haftalar geçtikçe bu hücreler kendiliğinden sirküler veya longitudinal katlarıyla dizilirler (37). Bu iki devre sırasında kollaterallerin lümen çapı yaklaşık 10 kat artar.

Devre 3 : 3.hafta ile 6.ay döneminde oluşur. Bu devrede, ekstrasellüler matriks depolanması ve tekrarlayan sellüler proliferasyon nedeniyle, damar duvarı kalınlaşır (38). Bu son devrede, kollateral damarların çapı normal koroner damar çapı kadar gelişir ve 1 mm'ye kadar ulaşabilir. Matür kollateraller, düz kas hücre yapısı olan, dilatasyon ve konstrüksiyona cevap verebilen, kalın duvarlı ve dar lümenli oluşumlardır.

2.1. Kollateral dolaşımın oluşumunu tetikleyen faktörler:

Kollaterallerin gelişmesinde mekanik faktörün (damar çeperine düşen basınç gradienti) veya iskemik faktörün dominant olup olmadığını tespit etmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (39-41).

Schaper yaptığı çalışmasında mekanik etkinin dominant olduğu düşüncesini savunmuştur (39). Kan akımının artmış basınç gradiyenti, koroner prekürsörlerdeki duvar gerginliğini arttırarak, yeni damarların oluşumunda majör etkiyi göstermektedir. Buna karşılık Franklin ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında KKD'nin oluşumunda iskemik uyarının ön planda olduğu tezini ortaya koymuşlardır (40).

Chilian ve arkadaşları, köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında büyük arterler arasında basınç gradienti oluşturmadan kollateral gelişmesinde iskemik uyarının etkisini araştırmışlardır (41). Bu amaçla, koroner mikrosirkülasyonda parsiyel embolizasyon yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda iskemik uyarının kollateral dolaşım oluşumunda dominant etki yarattığı tespit edilmiştir.

Hipoksi ve anemi de kollateral gelişimine promotör etki yapan faktörlerdendir. Lavric ve Woods Güney Afrika bantularında %75 oranında normal kalpte kollateralizasyon tespit ettiler (42). Bu durumu çocukluk yıllarında bantuların demir eksikliği veya megaloblastik anemi insidansındaki artışa bağladılar. Zoll ve ark. kor pulmonaleli hastaların %73 hastada KKD tespit ettiler (43).

Proto-onkojenler ve çeşitli büyüme hormonları gibi kimyasal maddelerde transkripsiyon aktivitesini arttırarak kollateral gelişimini uyarırlar (44).

2.2. Büyüme faktörleri:

Aktif hale gelen monositlerden serbestleşen büyüme faktörleri, sitokinler, proteaz ve proteaz inhibitörlerinin, kollaterallerin oluşumunda yer aldıkları düşünülmektedir. Köpeklerde ve domuzlarda akut koroner oklüzyon sonrası, angiogenesis bölgesinde asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) bulunmuştur . aFGF aktive olmuş monositlerden salgılanmaktadır ve endotel, konnektif doku, düz kas hücreleri için potent bir mitojendir. Bu büyüme faktörü endotelial ve düz kas hücrelerinden üroplazminogen salgılanmasına yol açar. Üroplazminogen vasküler remodeling döneminde kollaterallerin oluşacağı bölgenin hazırlanmasında yer almaktadır (45). Ayrıca kollateral remodeling bölgesinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) saptanmıştır (46). VEGF'nin vasküler endotelial hücreler üzerine spesifik mitojenik etkisi mevcuttur.

2.3. Koroner daralmanın derecesi ve kollateral ilişkisi:

Obstrüksiyonun ciddiyeti kollateral gelişiminde kritik 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 kanal gelişiminin stenozun ciddiyeti ile direkt ilişkide olduğunu gösterir (47).

2.4. Kollateral dolaşımın yayılımı ve genetik faktörler:

Kollateral dolaşımın transmural yayılımı fonksiyonel etkinlik açısından önemlidir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda, genetik faktörlere bağlı olarak kollateral dolaşımın transmural yayılımının farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (48-49). Köpeklerde yaygın olarak epikardiyal kollateral dolaşımı mevcuttur ve tedrici koroner oklüzyonu seyrek olarak infarktüs ile sonuçlanmaktadır. Domuzlarda iskemi esnasında subendokardiyal kollateral dolaşımı gelişmekte ve tedrici oklüzyonlarda kısmi doku nekrozu oluşmaktadır. Keçilerde ise kollateral dolaşımı

olmamasından dolayı tedrici koroner oklüzyonu büyük infarktüs alanı ve ölüm ile sonuçlanmaktadır.

İnsanlar KKD açısından köpeklerin ve domuzların özelliklerine benzer özellikler taşımaktadır (26). Koroner anjiyografi sadece epikardial bölgeye yönelen kollateral dolaşımını göstermektedir. Subendokardiyal kollateral dolaşımın koroner anjiyografi ile görüntülenme imkanı yoktur. Kollateral dolaşımın görüntülenme güçlüğü göze alındığında, sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkisinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesinin zor olduğu sonucu çıkmaktadır.

2.5. Kollateral dolaşım ve egzersiz:

Egzersiz normal şartlarda ilkel kollateral kanalların gelişimi üzerine etkisi yoktur (50). Ama şiddetli tıkanma veya daralma durumlarında hayvanlar üzerine etkisi çok azdır (37). Ancak insanlar üzerine KKD gelişimi açısından etkisi, tartışmaya açık bir konudur. Fiziksel egzersiz, prestenotik segment kısmında kan akımının hızını arttırmaktadır. Dolayısıyla prestenotik ve poststenotik segment arasında türbülant akım paterni ve basınç gradiyenti gelişmektedir. Poststenotik segmentte venturi efektinden dolayı kan akımı koroner kollateral prekürsörlere doğru yönelmektedir.

Helfant ve Aygen koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir hayat tarzı arasında herhangi bir korelasyon saptayamamışlardır (18,51). Nolewajka ve Barmayer egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarını karşılaştırdıkları çalışmalarında yeni kollateral gelişimi açısından gruplar arasında fark bulamamışlardır (52-53). Bununla birlikte sonuçların değerlendirilmesinde bazı sınırlayıcı faktörler mevcuttur:

1- Koroner anjiyografide sadece 100 µm üzerinde olan ve subepikardial yayılım gösteren kollateraller görüntülenebilmektedir. İnsanlarda kollateral damarların çapları genellikle 100 µm'den küçüktür ve çoğunluğunu subendokardiyal kollateraller oluşturmaktadır.

2-Uygulanan egzersiz programları kısa olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda egzersiz süresi 7 aydan - 3 yıla kadar değişmektedir.

2.6. Heparin ve kollateral dolaşım:

Yapılan ön çalışmalarda tekrarlanan egzersiz programları ile birlikte heparin ejeksiyonunun kullanılması, iskeminin eşik değerini yükselttiği ve kollateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir (5,54). Heparinin miyokard infarktüsünden sonra kollateral kan akımını düzelttiği bulunmuştur (55).

Heparin endotelial hücre migrasyonunu arttırdığı saptanmıştır (56). Tek başına angiogenezi uyarıcı etkisi yoktur; ancak asidik fibroblast büyüme faktörünün mitojenik etkisini artırmaktadır (57). Sonuç olarak heparinin KKD oluşmasında iki türlü etkisinin olabileceği düşünülmektedir:

1- Heparin endotelial büyüme faktörlerinin endotelial reseptörlere bağlanma oranını artırmaktadır (58).

2- Heparin fibroblast büyüme faktörünün inaktivasyonunu inhibe etmektedir (59).

2.7. Endojen mediyatörlerin etkisi:

Koroner arterlerin aksine kollateral damarlarda vasopressin damar konstrikşiyonuna yol açmaktadır (60). Adrenerjik nöral aktivite ve dolaşımdaki katekolaminler, normal koroner arterlerde β ve α adrenerjik reseptörleri stimüle eder. Koroner kollateral damarlarda α -adrenerjik reseptörler bulunmamaktadır; buna karşılık β -adrenerjik reseptörler mevcuttur. İzole kollateral damar segmentinde isoproterenol verdikten sonra relaksasyon oluşmaktadır. Köpeklerde efor esnasında propranolol ile oluşan β -adrenerjik blokaj koroner kollateral damarlarda vazokonstrüksiyona yol açmaktadır.

Prostasiklin ve nitrik oksit gibi endotelden salınan endojen maddeler, koroner kollaterallerde dilatasyona yol açarlar (61). Aspirin ve indometazin aracılığı ile prostaglandin sentezinin inhibe edilmesinin kollaterallerde kan akımını azalttığı saptanmıştır (62). N - nitro - l arginin metilesteri (L-NAME) ile nitrik oksit sentezi inhibe edilirse benzer şekilde kollateral kan akımı belirgin şekilde azalır (63). Bu iki endotele bağlı faktör, kollateral akım kapasitesinde majör rol oynar. Koroner kollateralizasyonun gelişiminde VEGF indüksiyon rolü alırken, aynı zamanda nitrik oksitin üretimine yardım eder.

Agregasyona uğramış plateletler koroner arterler için potent vazokonstriktör olan tromboksan A2 ve serotonin salgırlarlar. Bunlar kollateral damarlarda da vazokonstrüksiyona neden olurlar. Aspirin tedavisi platelet aktivasyonunu azaltabilir, bu yararlı etki aynı zamanda prostasiklin üretiminin azaltılması ile sınırlıdır (7).

2.8. Koroner risk faktörleri ve kollateraller:

Kollateral gelişimi ve derecesi, hasta grupları içerisinde çok değişkenlik gösterir. Diyabetik hastalarda endotelyal disfonksiyon geliştiği, sitokinlere endotelyal vazodilatatör cevabın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişimi cevabının yetersiz olduğu gösterilmiştir (2,64). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezisi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının kollateral gelişimini olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir (65-66).

Metabolik sendromu olan hastalarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir (67). Yapılan çalışmalarda kollateral gelişiminin vücut kitle indeksi yüksek olan iskemik kalp hastalarında, vücut kitle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (68).

Sigara kullanımı vasopresin salınımına neden olarak kollaterallerde vazokonstrüksiyona neden olabilir (7).

2.9. Farmakolojik ajanların etkisi:

Nitratlar ve β -adrenejik agonistler koroner kollateralleri dilate ederken, β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve α -agonistlerinin kollateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur(31, 50, 69-70).

Daha önce yapılmış çalışmalarda tavşanların iskemik kalbinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEI) kollateral dolaşıma olumlu yönde katkıda bulunduğu saptanmıştır. Miura ve ark. yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda ACEI kullanımının KKD'ye katkıda bulunduğu ve bunu bradikinin üzerinden etkilediği öne sürülmüştür (71). Buna karşılık anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır (72).

Statinlerin vaskülogenezisi indüklediği ve KKD gelişimini hızlandırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Statin dozu ve kullanım süresinin koroner kollateraller üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; statin tedavisini 3 aydan az alan hastalarda kollateral gelişimi etkilemediği, 3 aydan sonra önemli derecede etkilediği saptanmıştır. Atorvastatin dozu <10 mg kullanıldığında kollateral dolaşımı etkilemediği, ≥ 10 mg olduğunda kollateral dolaşımı artırdığı saptanmıştır (73). Başka bir çalışmada da pravastatin kullanımının kollateral dolaşımı artışı ve bunun pleotropik etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür (74).

DeneySEL çalışmalarda kronik bradikardinin kollateral dolaşımı stimüle ettiği gösterilmiştir. Patel ve ark. koroner arter hastalığı olan hastalarda bradikardi ile iyi gelişmiş koroner kollateraller arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Aterosklerotik hastalığı olanlarda bradikardik ajan kullanımı KKD gelişimi indükleyebilir (75).

Yüksek doz aspirin (15 mg/kg), indometazin veya ibuprofen ile oluşan siklooksijenaz blokajı, kronik koroner oklüzyonu olan köpek deneklerde kollateral vazokonstriksiyonuna ve %40'a varan koroner kollateral dolaşım azalmasına yol açmaktadır. Düşük doz aspirin (1 mg/kg) ile bu etki belirgin değildir ve uygulanan nitrogliserin tedavisi sonrası bu azalma ortadan kalkmaktadır (76).

2.10. Kollaterallerin fonksiyonel kapasitesi:

Yapılan birçok çalışmada koroner anjiyografi ile kanıtlanmış kollateral dolaşımı ve onun suladığı poststenotik segmentin perfüzyon derecesi değerlendirilmiştir (77-78). Bu çalışmalarda iyi gelişmiş kollateral dolaşıma rağmen, poststenotik segmentin kan akımı düşük bulunmuştur (2-16 ml). Kronik koroner oklüzyonlu köpeklerde istirahatte ve orta derecede egzersizde matür kollateral, kollaterale bağlı bölgeye yeterli miktarda perfüzyon sağlar. Bununla birlikte maksimal egzersiz veya maksimal farmakolojik dilatasyonda özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kollaterale bağımlı akım azalır. Koroner oklüzyon kaldırıldığında kollateraller hemen gözden kaybolur. Daha önceden oklüze olmuş damar tekrar reoklüze olursa kollateral sirkülasyon 60 dakika içinde yeniden oluşur (50).

2.11. Kollateral dolaşımın miyokard iskemisi ve klinik seyir üzerine etkisi:

Postinfarktüs angina pectoris olan hastalarda kollateral dolaşımın derecesi daha iyi bulunmuştur. Kollateraller infarktüs çevresini ve infarktüs alanını canlandırmaktadır (79-80). Bu bölgede iskeminin varlığı, angina pectorisin kliniğine yansımaktadır. Angina pectoris şikayeti olan hastaların 1/3'ünde elektrokardiografik infarktüs belirtileri olmaksızın koroner anjiografide total oklüzyon saptanmıştır (81). Bu hastalarda koroner arter darlığının yavaş progresyon göstermesinden dolayı, muhtemelen iskemik "preconditioning" mekanizması aracılığı ile kollateral dolaşımın oluşmasını sağlayarak miyokard infarktüsünün gelişmesini önlemekte veya sınırlamaktadır (82-83).

Yapılan bir çalışmada angina pectorisi ve iyi kollaterali olan hastaların prognozu, angina pectorisi ve iyi gelişmemiş kollaterali olan hastalarından daha iyi olduğu rapor edilmiştir (84). Çalışmaların bazıları bunu desteklememiştir (85).

Spain ve ark. ise daha önce koroner arter hastalığı tanısı almamış ve doktora ani kardiyak ölümlerle başvurmuş hastaların, koroner kollaterallerinin gelişmemiş olduğunu bildirmektedirler. Kollateralleri iyi gelişmiş hastaların ise doktora koroner arter hastalığına ait çeşitli semptomlarla başvurduklarını ve tedavi altına alındıklarını tespit etmişlerdir (86).

2.12. Koroner kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi:

Akut miyokard infarktüsü sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve infarktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. Rezidüel kan akımı, spontan reperfüzyon sonrası gelişen antegrad akım ve kollateral dolaşımdan gelişen retrograd akımdan oluşmaktadır. Yapılan birçok çalışmada sol ventrikül anevrizmasının gelişmemesinde KKD'nin etkisi tespit edilmiştir. Akut Mİ sonrası sol ventrikül volüm değişikliği, rezidüel akım ile ilişkilidir (87). LAD tıkanması ile oluşan miyokard infarktüslü hastalarda kollateral sistemi gelişmemiş ise sol ventrikül anevrizma riski artar. Sonuçta koroner kollateraller, miyokard infarktüslü hastalarda nekroz alanının subendokarddan, subepikarde yayılmasını

engelleyerek, canlı dokuyu koruyabilirler ve böylece sol ventrikül anevrizmasını önleyebilirler (5).

Flameng ve ark., KKD ile sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir koronerin sağladığı perfüzyona eşit olduğunu saptamışlardır (88). Bu kanıt, koroner arter hastalığında KKD varlığı durumunda infarkt alanında canlı hücrelerin bulunmasını ve sol ventrikül fonksiyonlarının KKD olmayan gruba göre daha iyi koruması gerektiği sonucunu doğurur (89-90). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi aracılığı ile de, kollateral kan akımı ve miyokard canlılığı arasında bağlantı bulunmuştur (91).

Koroner kollateraller ayrıca infarkt alanını sınırlayabilirler ve infarktüsün komplikasyonlarını azaltabilirler. Habib ve arkadaşları TIMI-I çalışmasında trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, KKD'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır (92). Trombolitik tedavinin başarısız olduğu hastalardan kollateral dolaşımı iyi olan hasta grubunda, kollateral dolaşımı zayıf veya olmayan hasta grubuna nazaran infarktüs sahasının daha sınırlı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha iyi olduğu saptanmıştır (93). Bu kanı Rogers ve ark ve diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (94). Shinizu ve ark. bypass operasyonu sırasında kollateral sirkülasyonun hastayı iskemiden koruduğunu tespit ettiler (95). Greft oklüzyonlarında kollateral akım hastayı riskten korumaktadır.

Kollateral dolaşımın, reperfüzyon tedavisinden yararlanmada, zaman penceresinin genişlemesinde etkisi mevcuttur (96). Akut MI esnasında kreatinin fosfokinaz (CPK) seviyeleri ve kollateral dolaşımın derecesi arasında da ilişki mevcuttur. Kollateral dolaşımın derecesi iyi olan hastalarda başarılı trombolitik tedavi sonrası CPK tepe (peak) değerleri daha düşük bulunmuş ve daha geç yükseldiği saptanmıştır (92).

Bütün bu olumlu etki göstergelerine rağmen kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonunda etki yapmadığını öne süren görüşler de mevcuttur. Helfant ve ark. kollateral akımın yoğunluğu ile sol ventrikül fonksiyonları arasında korelasyon bulamamışlardır (18). Blanke ve ark. kollateral akım yoğunluğunun ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğünü tespit etmişlerdir (97). Yine Cortina ve ark. anterior MI'de

kollateral dolaşımının olması durumunda anterior duvar hareketinin kollateral dolaşımı olmayan hastalara nazaran daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir (98). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda KKD'nin hastaları miyokard infarktüsünden korumadığı buna karşın infarkt boyutunu azaltabileceği yönünde görüş birliği vardır (28-29, 99). Newman, kollateral varlığının istirahat ve egzersiz EKG'sini etkilemediğini göstermiştir (100).

Total oklüzyonlu hastalarda bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu, yeterli kollateral sirkülasyonu olan hastalarda, kollateral sirkülasyonu yetersiz olan hastalara nazaran daha iyidir (99). Bir başka çalışmada trombolitik tedavi almayan akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, hastalar yeterli kollateral sirkülasyonu olanlar ve kollateral sirkülasyonu az yada hiç olmayanlar diye iki gruba ayrıldı (101). Yeterli kollaterali olan grupta belirgin olarak sol ventrikül end-diyastolik basınç düşük, kardiyak indeks yüksek, ejeksiyon fraksiyonu yüksek, iskemik alandaki duvar hareket bozukluğu daha sınırlı bulundu. Kollateral sirkülasyonu olanlarda ölüm hiç görülmezken, diğerinde mortalite yüksekti. Talyum-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisinde ciddi koroner obstrüksiyonu olup, ancak kollateral sirkülasyonu olmayanlarda perfüzyon defekti daha fazla bulundu. Bu bulgular bize kollaterallerin iskemik zonda miyokardiyal perfüzyonu sağladığını göstermektedir (102).

2.13. Kollateral dolaşımın anatomik ve fonksiyonel regresyonu:

Her ne kadar KKD'nin gelişme mekanizması tamamıyla bilinmese de, birçok araştırmacı iskemik uyarının ön planda olduğu görüşünü savunmaktadır (41, 103). Kollateral regresyonunda da basınç gradienti ve iskeminin etkileri vardır.

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası gelişen ciddi restenozda, koroner akımın azalmasıyla, fonksiyonel kollateral gelişmesi oluşmaktadır (104). Restenotik darlık derecesi %50 üzerinde olmasına rağmen, TIMI III antegrad akım tesbit edilen hastalarda kollaterallerin varlığı gözlenmemiştir (104). Kollaterallerin anatomik olarak varlığına rağmen kollateral ağında basınç gradientinin olmaması, kan akımının kollateral dolaşıma yönelmesini engeller (105). Bu durum,

varlığı daha önceden tesbit edilen fakat PTCA sonrası anjiyografik olarak görülmeyen kollaterallerin, oluşum gerilemesine (regresyona) uğradıkları anlamına gelmektedir.

Kollateral oluşum gerilemesi "fonksiyonel" veya "anatomik" olabilir. Başarılı reperfüzyon sonrası, fonksiyonel kollateral oluşum gerilemesi oluşmaktadır. Koroner reoklüzyonu esnasında kollateraller birkaç dakika içerisinde yeniden görülebilir hale gelmektedir.

Yapılan hayvan deneylerinde kollaterallerin anatomik oluşum gerilemesi de tespit edilmiştir. Anemi nedeniyle gelişen kollaterallerin, anemi düzeldikten sonra gerilediği Eckstein tarafından kaydedilmiştir (105). Khouri ve arkadaşları ise iyi gelişmiş kollaterallerde anatomik regresyonun söz konusu olmadığı görüşünü öne sürmektedir (106).

Koroner oklüzyon esnasında oluşan kollateral gelişme uyarısı (iskemi+basınç gradiyenti), anemi uyarısından daha güçlüdür. Bu yüzden sadece anemi uyarısı ile oluşan kısmen olgunlaşmış kollaterallerde anatomik regresyon tespit edilmiştir.

2.14. Kollateral dolaşımın antiaritmik etkinliği:

Garza ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, koroner kollateral dolaşımın kardiak aritmiler üzerine etkisini araştırmışlardır (23). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada kollaterallerin derecesi daha yüksek olan grupta ventriküler fibrilasyon eşiği daha yüksek bulunmuştur.

Webster ve arkadaşları ise koroner arter hastalığı olan ve iyi kollateral dolaşımı tesbit edilen hasta grubunda, mortalite oranını daha düşük bulmuşlardır (107).

2.15. Koroner kollateral dolaşımın tespiti:

Kollateral dolaşımın tespitinde başta gelen tanı yöntemi koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi kollateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, kalitatif bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Kollateral damarların anjiyografik olarak görüntülenmeleri için 100 µm'nin üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca insanlarda kollaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgede kollaterallerin anjiyografik olarak görüntülenemezler. Kollateral dolaşım hakkında daha kantitatif bilgi elde etmek için basınç guidewire kullanılabilir. Basınç guidewire ile

intrakoronar basınç ölçülebilmekte ve kollateral dolaşımın hemodinamik değişkenlerinin tespiti yapılabilmektedir (86).

Anjiyoplasti sırasında kullanılan doppler guidewire ile kollateral kan akımını ve velositesini, dolayısıyla da kollateral fonksiyonu kantitatif ve daha güvenilir olarak tespit edilmesine imkan vermiştir (108).

Positron emisyon tomografisi ile bölgesel miyokard kan akımının, akım rezervini ve kollateral kan akım potansiyelini kantitatif olarak gösteren bir metot olduğu rapor edilmiştir (109).

Başka bir çalışmada miyokardiyal kontrast ekokardiyografi kullanılarak kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Miyokardiyal viabiliteyi göstermede, kollateral kan akımını ve koroner reflowu birlikte değerlendirmede miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu vurgulanmıştır (84).

Yapılan bir çalışmada, akut anterior Mİ sonrası Q dalgası gerilemesi olan hastalarda, yüksek oranda kendiliğinden rekanalizasyon veya iyi gelişmiş kollateral dolaşım bulunduğu gösterilmiştir (110). Dolayısıyla, akut dönemdeki EKG'de Q dalgasının yokluğu kollateral dolaşımı tahmin etmede invaziv olmayan bir parametre olarak kullanılabilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Grubu:

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına 2005-2006 yılları arasında anginal yakınmalar nedeniyle başvuran ve koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan 71 hasta üzerinde prospektif olarak çalışıldı. Koroner anjiyografide LAD gövdesinde en az %90 darlık ve TIMI 0-2 akım saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların diğer iki koroner arterlerinin normal ya da darlığın %50'nin altında olması şartı arandı. Son 2 ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirenler, daha önce koroner revaskülarizasyon yapılmış olanlar, primer kapak hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Her hastada anginanın süresi, diyabetes mellitus, hipertansiyon varlığı belirlendi.

Koroner Anjiyografi ve Koroner Kollateral Dolaşım:

Hastalara Judkins ya da Sones tekniği uygulanarak sağ ve sol koroner anjiyografi ve ventrikülografi yapıldı. Koroner anjiyografide LAD koroner arter gövdesinde en az %90 darlık ve TIMI 0-2 akım saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların diğer iki koroner arterlerinin normal ya da darlığın %50'nin altında olması şartı arandı. Koroner kollateral dolaşım varlığı ve evresi "Rentrop" klasifikasyonuna göre belirlendi (47). Buna göre Evre-0: KKD yok, Evre-1: Tıkalı damarın küçük yan dalları KKD ile doluyor, Evre-2: Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile kısmen doluyor, Evre-3: Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile tamamen doluyor.

Sol ventrikül fonksiyonları:

Sol ventrikül (LV) fonksiyonları ventrikülografi ve ekokardiyografi ile belirlendi. Ventrikülografide daha önce de belirlendiği şekli ile sağ anterior oblik pozisyonda 5 segment üzerinden (anterobazal, anterolateral, apikal, inferiyor, posterobazal) belirlendi (15). Her segmentin skoru rakamsal olarak şu şekilde ifade

edildi: 0-normokinezi, 1-hipokinezi, 2-akinezi, 3-diskinezi ve 4-anevrizma. Sol ventrikül fonksiyon skoru segmentlerin toplam puanı olarak ifade edildi.

Tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı ve LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) Modifiye Simpson yöntemiyle belirlendi. Rentrop klasifikasyonuna göre belirlenen KKD evrelerindeki hastaların LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalama değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

İstatistik:

Hastalara ait değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi.Çalışmamızın verileri SPSS for Windows 13.0 programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde sayısal değişkenler için Student t-test, sayısal olmayan değişkenler için Khi-kare testi, Tukey testi, Spearman's Korelasyon analizi kullanılmıştır. $P \leq 0.05$ olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

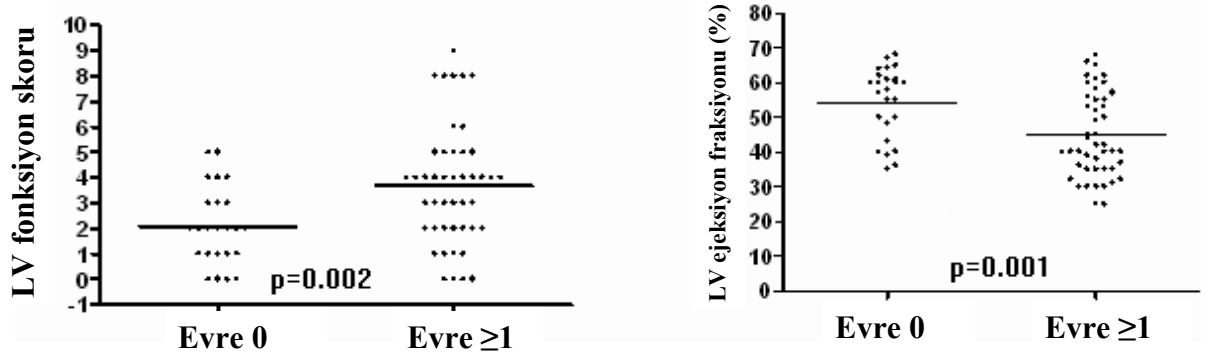
BULGULAR

Çalışma toplam 71 hasta (28 kadın, 43 erkek, yaş ortalaması 61.97 ± 10.51) üzerinde yapıldı. Hastalara ait klinik özellikler Tablo-1’de izlenmektedir.

Tablo 1: Hastalara ait genel özellikler (n=71)

Yaş	61.97 ± 10.51
Cins (K/E)	28/43
Diyabet	15
Hipertansiyon	31
Sigara	37
Rentrop evre (0/1/2/3)	25/18/17/11

25 hastada KKD yoktu (evre 0), 46 hastada ise KKD (evre ≥ 1) vardı. KKD evre 0 ve evre ≥ 1 hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon varlığı, sigara içimi açısından fark yoktu ($p > 0.05$). LV fonksiyon skoru ortalaması KKD evre 0 olan hasta grubunda 2.00 ± 1.55 , KKD evre ≥ 1 olan grubunda ise 3.69 ± 2.34 olarak saptandı; KKD evre 0 olan hastaların LV fonksiyon skoru ortalaması evre ≥ 1 olan hastaların ortalamasına göre daha düşüktü ($p = 0.002$) (Şekil 1).



Şekil 1: KKD olan (evre ≥ 1) ve olmayan (evre 0) hastalarda sol ventrikül (LV) fonksiyon skoru (sol panel) ve ejeksiyon fraksiyonu (sağ panel) değerleri.

Aynı şekilde LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması KKD evre 0 olan hasta grubunda $54.32 \pm 10.22\%$, KKD evre ≥ 1 olan grubun ortalaması ise $44.67 \pm 12.05\%$ olarak saptandı; KKD evre ≥ 1 olan grubun ejeksiyon fraksiyonu ortalaması evre 0 grubuna göre daha düşüktü ($p=0.001$) (Şekil 1).

KKD saptanan 46 hastanın 18 tanesinde evre 1, 17 tanesinde evre 2 ve 11 tanesinde evre 3 KKD saptandı. KKD evresine göre gruplandırılan hastalara ait özellikler Tablo-2 de izlenmektedir.

Tablo 2: Koroner kollateral dolaşıma göre hastaların özellikleri.

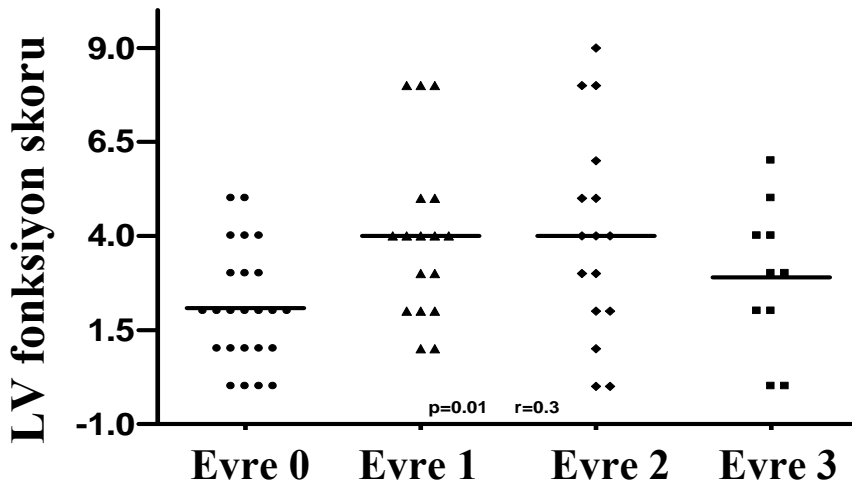
	KKD evre 0 (n=25)	KKD evre 1 (n=18)	KKD evre 2 (n=17)	KKD evre 3 (n=11)
Yaş	62.92±10.33	63.38±11.04	63.35±9.34	55.36±10.64
Cins (K/E)	14/11	8/10	4/13	2/9
LV fonksiyon skoru	2.00±1.55	3.83±2.30*	4.00±2.66†	3.00±1.89
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	54.32±10.22	44.44±12.14**	43.35±12.72‡	47.09±11.58
Diyabet	7	5	3	-
Hipertansiyon	12	7	8	4
Sigara	14	7	10	6

*P =0.03, evre 1'e karşı evre 0. **P =0.03, evre 1'e karşı evre 0.

†P =0.01, evre 2'e karşı evre 0 ‡P =0.01, evre 2'e karşı evre 0

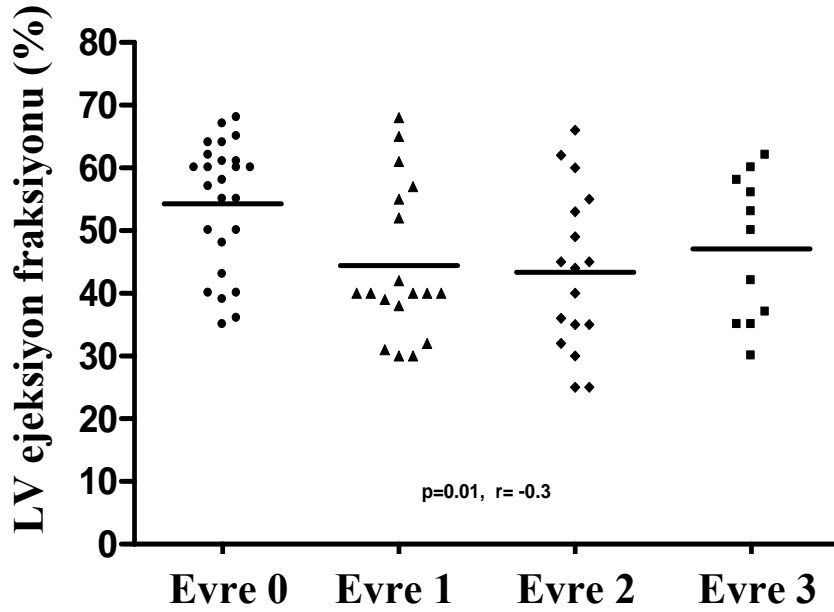
KKD evresine göre gruplar arasında yaş, cins, diyabet ve hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı açısından fark yoktu ($p>0.05$). LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalaması KKD evre 1, 2 ve 3 olan hastalar arasında farklı değildi ($p>0.05$). KKD evre 1 ve evre 2 olan hastaların LV fonksiyon skoru ortalamaları ayrı ayrı KKD evre 0 olan hasta grubunun LV fonksiyon skoru ortalaması ile

karşılaştırıldığında daha yüksekti (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.01$). KKD evre 3 olan hastaların LV fonksiyon skoru ortalaması evre 0 olan hastalara göre rakamsal olarak daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.56$). LV fonksiyon skoru ortalamasının KKD evre 0 olan hasta grubundan KKD evre 3 hasta grubuna doğru değişimi Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r=0.3$) (Şekil 2).



Şekil 2: Sol ventrikül skorunun koroner kollateral evre 0'dan evre 3'e doğru değişimi (Spearman's korelasyon analizi).

Aynı şekilde KKD evre 1 ve 2 olan hastaların LV ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları ayrı ayrı KKD evre 0 olan hasta grubunun LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.01$). KKD evre 3 olan hastaların LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması evre 0 olan hastalara göre rakamsal olarak daha düşük olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.31$). LV ejeksiyon fraksiyonu ortalamasının KKD evre 0 hasta grubundan KKD evre 3 hasta grubuna doğru değişimi Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r=-0.3$) (Şekil3).



Şekil 3: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun koroner kollateral evre 0'dan evre 3'e doğru değişimi (Spearman's korelasyon analizi).

Çalışma grubumuzun 21.12%'sinde diyabet ve 43.66%'sında hipertansiyon mevcuttu. KKD evre 0, 1, 2 ve 3 olan hastalar arasında diyabet ve hipertansiyon sıklığı açısından fark yoktu ($p>0.05$). Diyabetik hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $47.93\pm 10.68\%$, diyabetik olmayanlarda ise $48.10\pm 12.75\%$ olarak bulundu ($p>0.05$). Yine diyabetik olan hastalarda LV fonksiyon skoru 3.20 ± 2.36 , diyabetik olmayanlarda ise 3.07 ± 2.23 olarak bulundu ($p>0.05$). Hipertansif hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $46.00\pm 13.85\%$, hipertansif olmayanlarda ise $49.67\pm 10.80\%$ olarak bulundu ($p>0.05$). Yine hipertansif hastalarda LV fonksiyon skoru 3.48 ± 2.60 , hipertansif olmayanlarda ise 2.80 ± 1.89 olarak bulundu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Koroner arterlerde ciddi darlık sonucu basınç gradiyentine bağlı oluşan koroner kollateral damarların fonksiyonel önemi net bilinmemektedir. Son yıllarda koroner kollateral dolaşımın (KKD) fonksiyonel rolünü ortaya koymak amacıyla pek çok çalışma tamamlanmış olsa da halen tartışmalar devam etmektedir (8,111-113). Koroner kollaterallerin infarktüs alanını sınırlandırmak, sol ventrikül anevrizmasının gelişmesini önlemek, sol ventrikül fonksiyonunun bozulmasını engellemek ve yaşamı uzatmak gibi faydalı etkileri vardır (7). Bazı araştırmacılar ise bu etkilerin sınırlı olduğunu savunmaktadırlar. Helfant, Kemp ve Gorlin yaptıkları çalışmalarında, koroner kollateral dolaşımın sol ventrikül asinerjisinin önlenmesinde etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (114). Ayrıca sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve kalb indeksinin koroner kollateral oluşumu ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Helfant, Vokanas ve Gorlin, 119 hastayı kapsayan çalışmalarında, kollaterallerin sol ventrikül fonksiyonları üzerinde etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya tek damar hastalığı olan ve darlık derecesi %90 veya üzerinde bulunan hastalar alınmıştır. Kollateral varlığı ile ventrikülografik ve hemodinamik bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (18). Biz çalışmamızda izole sol ön inen koroner arterde darlığı olan koroner arter hastalarında KKD varlığının LV fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğunu saptayamadık.

KKD normal şartlarda nonfonksiyone vasküler kanallar olarak bulunurlar ve koroner arter içinde yada koroner arterler arasında basınç gradiyenti oluşması durumunda görünür hale gelirler (115-117). Koroner daralma durumunda KKD gelişmesinin ilgili miyokardın perfüzyonunun kısmen de olsa sağlanabilmesini ve fonksiyonlarının kısmen de olsa sürdürülebilmesini sağlayabileceği düşünülebilir (113). Nitekim Flameng ve ark. KKD ile sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir koronerin sağladığı perfüzyona eşit olduğunu saptadılar (88). Werner ve ark. ise total koroner tıkanma durumunda antegrad akımın %50 oranda kollateral dolaşım ile sağlanabileceğini gösterdiler (14). Bu kanıt koroner arter hastalığında KKD varlığı

durumunda ilgili miyokard bölgesinde canlı hücrelerin bulunmasını ve LV fonksiyonlarının KKD olmayan gruba göre daha iyi korunması gerektiği sonucunu doğurur (90). Saito ve arkadaşları intrakoronar trombolitik tedavi sonrası kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Trombolitik tedavi öncesi kollateral dolaşımın derecesi ve sol ventrikül fonksiyonları anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Başarılı trombolitik tedavi sonrası kollateral derecesi iyi olan vakalarda, sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır. Kollateral dolaşım olmayan veya zayıf olan, fakat trombolitik tedavinin başarılı olduğu vakalarda sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmadığı bulunmuştur. Kollateral dolaşımın derecesi iyi olan fakat trombolitik tedavi başarısız kalan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, tıkalı olan koroner arterin distalinin iyi gelişmiş kollateral dolaşım ile perfüzyonu, tek başına sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesine yetmemektedir. Kollateral varlığı sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesinde tek başına etkili faktör olmasa da, başarılı trombolitik tedavi sonucunda sağlanan antegrad akım ile birlikte yararlı etki sağlamaktadır (118). Yapılan çalışmalarda anjiyografik olarak kollaterallerin derecesi ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulunamamış (119-121), zayıf (122) veya güçlü (14, 123) ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındaki farklılık hasta popülasyonunun homojen olmaması, çok damar hastası bireylerin alınması ya da koroner darlık derecelerinin farklı olması yüzünden olabilir. Çalışmamızda hasta grubumuzu mümkün mertebe homojen hale getirmek için sadece sol ön inen koroner arter darlığı olan, sol ön inen koroner arter gövdesinde en az %95 darlığı olan ve darlık distalinde TIMI 3 akımı olmayan hastaları aldık. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç sol ön inen koroner arter gövdesinde en az %95 darlık olan hastalarda, darlık distalinin KKD ile perfüze edilmesi durumunda LV fonksiyonlarında bir düzelme olmadığı yönünde idi.

Koroner arter hastalarında LV fonksiyonlarının korunması hiberne yada stunned, ama sonuçta canlı miyokardiyum dokusunun varlığına bağlıdır (111, 124); hibernating yada stunned miyokard ile KKD'nin ilişkili olduğu net olarak ispatlanabilmiş değildir (21). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, akut miyokard

infarktüsü geçiren hastalarda akut olarak, kronik koroner arter daralmalarında ise kronik olarak gerçekleşen bir süreçtir. Akut koroner tıkanmayı takiben KKD'nin anjiyografik olarak görünür hale gelmesi en erken 24 saat sonra olmakta (125), bu süre yedi haftayı bulabilmektedir (126). Kısaca koroner kollateral gelişimi miyokardiyal canlılık ile net bir ilişki yoktur fakat öncül interarteriyel bağlantıların olması gerekmektedir (111). Çalışmamızda KKD evre ≥ 1 olan hastalarda LV fonksiyon skoru KKD evre 0 olan hastalara göre daha yüksekti; LV fonksiyonları daha fazla bozulmuştu ($p=0.02$) (Şekil 1). LV fonksiyon skoru ortalamasının KKD evre 0 grubundan evre 3 grubuna doğru değişimi korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r=0.3$) (Şekil 2). Aynı şekilde KKD evre ≥ 1 olan hastaların LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması KKD evre 0 olan hasta grubunun LV ejeksiyon fraksiyonu ortalamasından daha düşüktü ($p=0.01$) (Şekil 1) ve korelasyon analizinde LV ejeksiyon fraksiyonunun KKD evre 0 olan hasta grubundan evre 3 olan hasta grubuna doğru değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r= -0.3$) (Şekil 3). Biz bu sonucu KKD'nin LV fonksiyonlarının korunmasında bir rolü olmamakla beraber KKD gelişmiş hastalarda koroner arter hastalığı ciddiyetinin ve yaygınlığının, KKD gelişmemiş hastalara göre daha fazla olabileceği hipotezi ile açıklayabiliyoruz.

Diyabet ve hipertansiyonun koroner arter hastalarında KKD gelişimi üzerinde olumsuz etkide bulduklarına dair pek çok rapor bulunmakla beraber (127-128) çalışmamızda diyabet ve hipertansiyon varlığı ile KKD ve LV fonksiyon skoru arasında bir ilişki saptamadık. Heinle ve ark. (129) diyabette kollateral dolaşımın azalmadığını bildirmişse de Abacı ve ark. (2) anjiyografik yöntemle subjektif olarak ve Nişancı ve ark. (127) koroner içi basınç ölçümü yoluyla kantitatif ve objektif olarak diyabette kollateral dolaşımın azaldığını göstermişlerdir. Kyriakides ve ark.(66) koroner arter hastalığında sistemik hipertansiyonun KKD üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirmişler; özellikle hipertansif hastalarda, sol ventriküldeki hipertrofi derecesinin KKD'nin artmasında önemli bir faktör olduğunu vurgulamışlardır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü hastalarında erken dönemde yapılan koroner anjiyografide, KKD varlığı ile

hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (3,130-131). Gerek çalışma dizaynımızın diyabet ve hipertansiyonun KKD üzerine etkisini belirlemek üzere planlanmamış olması, gerekse de vaka sayımızın böyle bir değerlendirmeyi yapmak için yetersiz olması KKD varlığı ile diyabet ve hipertansiyon arasında ilişki bulunmamasına yol açmış olabilir.

Sigaranın KKD üzerine etkisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Sigara kullanımı vasopressin salınımına neden olarak kollaterallerde vazokonstrüksiyona neden olabilir (7). Buna karşılık Koerselman ve ark. yaptıkları çalışmada sigara kullanımı ile KKD arasında pozitif ilişki saptanmıştır (133). Nikotinin anjiyogenezisi indüklediği ve öncül kollaterallerin matür kollaterallere dönüşümünde etkili olduğu düşünülmektedir (133-134). Çalışmamızda sigara ile KKD arasında ilişki saptamadık. Böyle bir değerlendirmeyi yapmak için hasta sayısının az olması sigara ile KKD arasında ilişki saptanmamasına yol açmış olabilir.

Çalışmanın önemli kısıtlamalarından biri KKD'nin saptanmasındaki yetersizliktir. Anjiyografik olarak saptanan kollateraller toplam kollateral ağın sadece küçük bir parçasını oluştururlar. Zira anjiyografik olarak intramural kollateralleri izlemek mümkün değildir (135). Ayrıca, kollaterallerin anjiyografik olarak görünür hale gelmesi için 100 mm çapın üzerine çıkması gerekir; daha küçük çaplı kollateraller anjiyografik olarak izlenemezler (135). Sadece anjiyografik olarak izlenebilen kollateralleri dikkate alarak KKD'nin LV fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisinin olmadığına yönelik sonucumuz benzer pek çok çalışmanın sonucu ile uyumludur (15, 35). Çalışmamızda sadece KKD varlığının şu andaki LV fonksiyonları üzerinde bir etkisinin olmadığını değerlendirdik; doku canlılığı üzerine etkisini değerlendirmedik.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda sol ön inen koroner arter darlığı olan koroner arter hastalarında darlık distalindeki miyokardiyuma KKD gelişmiş olmasının LV fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğunu saptayamadık. Daha da öte KKD varlığı, LV fonksiyonlarında daha ileri bir bozulmanın varlığını gösteriyordu. Bu konuda hasta sayısının çok olduğu geniş çaplı ve uzun dönem takibin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda KKD evre ≥ 1 olan hastalarda LV fonksiyon skoru KKD evre 0 olan hastalara göre daha yüksekti; LV fonksiyonları daha fazla bozulmuştu ($p=0.02$) ve korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r=0.3$).
2. KKD evre ≥ 1 olan hastaların LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması KKD evre 0 olan hasta grubunun LV ejeksiyon fraksiyonu ortalamasından daha düşüktü ($p=0.01$) ve korelasyon analizinde LV ejeksiyon fraksiyonunun KKD evre 0 olan hasta grubundan evre 3 olan hasta grubuna doğru değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$, $r= -0.3$).
3. KKD evre 0 ve evre ≥ 1 hastalar arasında yaş, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon varlığı, sigara içimi açısından fark yoktu ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Aytan Y, Koşar F. Kollateral dolaşım. MN Kardiyoloji 2000;7:64-70
2. 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;99:2239-42.
3. 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.
4. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. Cardiovasc Res 2001;49:554-60.
5. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation 1992;85:1197-204.
6. 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.
7. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. ACC Curr J Rev. 1997;6:17-21.
8. He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation. J Nucl Cardiol. 2001;8:452-7.
9. Tandoğan I, Altınok T, Aslan H ve ark. Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım Varlığının Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi Olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg. 2002;2: 91-5

10. MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL. ST segment response to acute coronary occlusion: coronary hemodynamic and angiographic determinants of direction of ST segment shift. *Circulation* 1986; 74: 973-9
11. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F et al. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84
12. Borer JS, Bacharach SL, Green MV et al. Effect of septal myotomy and myectomy on left ventricular systolic function at rest and during exercise in patients with IHSS. *Circulation* 1979; 60: 82-7
13. Waiaright RJ, Maisey MN, Edwards AC et al. Functional significance of coronary collateral circulation during dynamic exercise evaluated by thallium-201 myocardial scintigraphy. *Br Heart J* 1980; 43: 47-55
14. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O et al. Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2000; 102: 2959-65
15. Carroll RJ, Verani MS, Falsetti HL. The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. *Circulation* 1974 ; 50:709-813
16. Frick MH, Korhola O, Valle M et al. Radiologically detected collaterals and regional myocardial flow responses to ischaemia in ischaemic heart disease. *Ann Clin Res* 1976; 8: 241-7
17. Frick MH, Valle M, Korhola O et al. Analysis of coronary collaterals in ischaemic heart disease by angiography during pacing induced ischaemia. *Br Heart J* 1976; 38: 186-96
18. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971; 284: 1277-81

19. Levin DC, Kauff M, Baltaxe HA Coronary collateral circulation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 119: 463-73.
20. Knoebel SB, McHenry PL, Phillips JF et al. Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. *Circulation* 1972; 46:84-94.
21. Iskandrian AS, Tendler S, Mintz GS et al. Significance of collateral circulation in patients with left main coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1978; 4: 135-41.
22. Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB et al. The effects of nifedipine on myocardial blood flow and contraction during ischemia in the dog. *Circulation* 1982; 65: 49-53
23. Garza DA, White FC, Hall RE et al. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974 ; 69: 371-8
24. Bloor CM Functional significance of the coronary collateral circulation. A review. *Am J Pathol* 1974;76:561-588
25. Waller BF. Anatomy, histology and pathology of the major epicardial coronary arteries relevant to echocardiographic imaging techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:232-252.
26. Philip E, Newman MD, Denver Colo: The coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am heart J* 1981; 102:431-445.
27. Baroldi G. Disease of the coronary arteries In: Silver MD, ed. *Cardiovascular Pathology, I*. New York Churchill Livingstone; 1983; 317-391.
28. Schwartz H, Leiboff, RH and Bren GB: Temporal evolution of the human coronary collateral circulation following acute myocardial infarction. *J Am. Coll. Cardiol.* 1984; 4: 1088-1092.

29. Freedman SB, Dunn RF, Bernstein L., et al. Influence of coronary collateral blood flow on the development of exertional ischemia and Q wave, infarction in patients with severe single-vessel disease. *Circulation* 1985; 71:681-689.
30. Rentrop K.P, Thornton JC, Feit F and Van Buskirk M. : Determinants and protective potential of coronary arteriyel collaterals as assesed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988; 61: 677-681.
31. Cohen MV: Lack o effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc. Res* 1993; 27: 249-254.
32. Marcus M. L., and Harrison D.G.: Physiologic basis for myocardial perfusion imaging. In Schelbert H. R., Skorton D. J., and Wolf G. L.(eds.): *Cardiac Imaging, A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, W. 8. Saunders Co., 1991, pp. 8-23.
33. Kanazawa T.: Coronary collateral circulation. *Jpn. Circ. J.* 1994;58:151.
34. Schaper W, De Brabander M, Lewi P, DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vesseis of the dog.*Circ Res* 1971 ;28:671 -9.
35. Schaper W.: New paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res. Cardiol.* 1993; 88:193-198.
36. Pasyk S., Schaper W., et al: DNA synthesis in coronary collaterals after coronary artery occlusion in conscious dog. *Am.J. Physiol.* 1982;242:H1031.
37. Goldstein RE., Michaelis L. L., Morrow A.G.. and Epstein S.E.:Coronary collateral function in patients without occlusive coronary artery disease. *Circulation* 1975;51:118.
38. Schaper W., and Pasyk S.: Influence of collateral flow on the ischemic tolerance of the heart following acute and subacute coronary occlusion. *Circulation* 53 (Suppl. 1):57, 1976.

39. Schaper W: Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia*; 1967;23: 595-596.
40. Franklin D, McKown D, McKown M, Hartley J, Caldwell M: Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs (abstract). *Fed Proc* 1981;30: 339.
41. Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, Layne SM, Smith EE, Scheel KW: Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol*, 1990; 258: 1103-1111.
42. Lauries W, Woods J: Anastomosis in the coronary circulation. *Lancet* 1958; 2: 812-816.
43. Zoll P, Wessler S, Schlesinger M: Interarteriyl coronary anostomoses in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation* 1951; 4: 797-803.
44. Knoll R., Arras M., Zimmermann R., et al.: Changes in gene expression following short coronary occlusions studied in porcine hearts with mri-on assays. *Cardiovasc. Res.* 1994;28:1062.
45. Schaper W, Schaper J.: *Collateral circulation*. Kluwer Academic Publishers Norwell, 1993.
46. Banai S., Jaklitsch MT, Shou M, Lazarous OF, Scheinowitz M , Biro S, Epstein SE, Uluger EF: Angiogenic induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89: 2183-2189.
47. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H , Philips RA. Change in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subject. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:587-92

48. James T: The delivery and distribution of collateral circulation. *Chest* 58: 183, 1970.
49. Gregg F, Ficher J: Blood supply to the heart. In Hamilton WF, editor: *Handbook of Physiology, Section II, Volume II*. Washington, DC, American Physiological Society, p 1517.
50. Marcus M. L.: The coronary circulation. In Marcus, M. L. (ed.): *The Coronary Circulation in Healt and Disease*. New York, Mc Graw-Hill Book Co., 1983, pp. 221-241.
51. Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1977; 36: 136-141.
52. Nolewajka A, Kostuck W, Rechnitzer P. Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assesment. *Circulaion* 1979; 60: 114-117.
53. Barmeyer J. Physical activity and coronary collateral development. *Adv Cardiol* 1976;18:104-110.
54. Fujita M, Sasamaya S, Asanoi H, Nakajima H, Sakai O, Ohno a. Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with efort angina. *Circulation* 1988;77:1022-9.
55. Ejiri M., Fujita M., Miwa K., et al.. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acut myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1990;119:248.
56. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J: Most cells heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitus. *J Exp Med*; 1980;931-944.
57. Elrich HP, Jung WK, Costa DE, Rajorotnam JB: Effect of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pthol*; 1988;48: 224251.

58. Schveiber AB, Kenney J, Kowolski WJ, Friesel R, Mehlman T, Maciag T: Interaction of endothelial cell growth factor with heparin: Characterization by receptor and antibody recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1985;82: 6138-6142.
59. Gospodarewicz D, Cheng J: Heparin protects basic and acidic FGF from inactivation. *J Cell Physiol*; 1986;128: 475-484.
60. 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;69:657-664.
61. Frank MW, Harris KR, Ahlin KA and Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor(nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 658-661.
62. Altman JD, Dulas D, Pavsek T et al. Endothelial function in well-developed canine coronary collateral vessels. *Am J Physiol* 1993; 264:H 567-H 574.
63. Randall MD and Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arteriyel occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol*. 1992; 263: H 752- H 758.
64. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, Forrat R, Delaye J, de Lorgeril M. Improved myocardial tolerance to ischemia in diabetic rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1868-75.
65. Van Belle E., Rivard A. Chen D. et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96: 2667- 74.
66. Kyriakidis Z., Kremastinos D. and Michelacakis N. et al. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;67: 687-90.

67. Turhan H, Yasar A.S., Erbay A.R, Yetkin E, Sasmaz H, Sabah I. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16(5):281-5.
68. Yılmaz M.B, Bıyıkoglu S.F, Akın Y, Guray U, Kısacık H.L, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(12):1541-5.
69. Hartle P., Brucke P., Dienstl E., and Vinazzer H.: Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: Comparison between standart heparin and fragmin. *Thromb. Res.* 1990;57:577.
70. Pupita G., Mazzara D., Centanni M., et al.: Ischemia in collateral dependent myocardium: Effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am. Heart C.* 1993;126:86.
71. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, Matsuo K, Saku K. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J.*2003;67(6):535-8.
72. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, Tsuchiya Y, Kumagai K, Saku K. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens res.*2006;29(3):135-41.
73. Dinçer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis.* 2006;17(6):561-5.
74. Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, Saku K. Pravastatin promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2002;13(7):377-81.

75. Patel S.R, Breall J.A, Diver D.J, Gersh B.J, Levy A.P. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis.* 200;11(6):467-72.
76. Altman J.D, Dulas A, Pavek T. and Bache R.J.: Effect as Aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation*1993;87:2.
77. Smith Jr S, Gerlin R, Herman M, Taylor W, Collius Jr J: Myocardial blood flow in man: Effects of coronary circulation and coronary by pass surgery. *J Clin Invest* 1972;51: 2256.
78. Gensini G, Esente P, Delmonica E, Parker F, Neville J, Erich K, Webb W: Coronary collaterals and coronary backflow reordings in patients with coronary artery disease: A double-blind angiographic surgical correlation (Abstr.) *Am J Cardio.* 1972;31:134.
79. Björk L: Angiographic demonstration of callaterals to the coronary arteries in patients with angina pectoris. *Acta Radiol (Diagn)* 1969;8:305.
80. Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH: Determinants of reversible asynergy: effect of pathologic Q waves coronary collaterals and anatomic location. *Circulation* 1974;50:714.
81. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly CD and Hankin HT.: The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979;59:1137-44.
82. Ottani F., Golvani M., Ferrini O. et al: Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91: 291-297.
83. Kolner RA, Shook T, Przyklenk K. and TIMI-4. Investigations: Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI-4. A clinical correlate to preconditioning. *Circulation* 1995;91:37-45.

- 84.** Hansen JF: Coronary collateral Circulation: Clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1989;117:290-292.
- 85.** Lavine P, Zbigniew F, Najmi M, Kimbiris D, Segal BL, Linhart JW. Clinical and hemodynamic evaluation of coronary collateral vessels in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1974;84:343-9.
- 86.** Spain D, Brades J, Iral P. Intercoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation* 1963;27:12-15.
- 87.** Shen WF, Cu LQ, Gong LS, Lesbre JP: Beneficial effect of residual flow to the infarct region on left ventricular volume changes after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990;119:525-529.
- 88.** Flameng W, Wusten B, Winkler B, Pasyk S, Schaper W. Influence of perfusion pressure and heart rate on local myocardial flow in the collateralized heart with chronic coronary occlusion. *Am Heart J* 1975 ; 89: 51-9.
- 89.** Hochman JS, Bulkley BH. Pathogenesis of left ventricular aneurysms: an experimental study in the rat model. *Am J Cardiol* 1982; 50: 83-8.
- 90.** Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75: 299-306.
- 91.** Sabia P.J, Powers E.R., Ragosta M., et al.: An association between collateral blood flow and myocardial viability in patient with recent myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:1825-1831.
- 92.** Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown GB, Roberts R, Terrin ML, Bolli R and the TIMI investigators: Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of Phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *Circulation* 1991;83:739-746.

93. Eric J. Topol and Stephen G. Ellis: Coronary collaterals revisited. Accessory pathway to myocardial preservation during infarction. *Circulation* 1991;83:1084-1086.
94. Rogers WJ, Hood WP Jr, Mantle JA, Baxley WA, Kirklin JK, Zorn GL, Nath HP. Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 338-349.
95. Shinizu T, Nakajima M, Shimazu K, Sakamoto K, Yussa K. A comparison of the results A-C bypass grafting in collateral and non-collateral groups. *J Cardiovasc. Surg.* 1986; 27:316-322.
96. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M, Ambrose J, Machamie M, Schwartz W, Cole W, Perdoincin R, Thornton JC: Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion primary end point findings of the second month smol-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989;14: 58-64.
97. Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 827-31.
98. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J, Moris C, Simarro E, Holt J, Fuster V. Left ventricular function after myocardial infarction: Clinical and angiographic correlation: *J Am Coll Cardiol* 1985;5:619-624.
99. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974; 50: 831-837.
100. Newman PE: Coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-436.

- 101.** Williams D.O, Amsterdam E.A, Miller RJR. and Mason D.T: Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock, and survival. *Am J Cardiol* 1976; 37: 345-352.
- 102.** Tubau JF, Chaitman B.R, Bouressa M.G et al. Importance of coronary collateral circulation in interpreting exercise test results. *Am J Cardiol* 1981; 47:27-33.
- 103.** Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M et al.: Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-613.
- 104.** Fujita M, Nakae I, Fudo T, Tanaka T, Iwase T, Tamaki SI, Nohara K, Sasajama S: Fact fate of collateral vessel after successful coronary angioplasty in patients with effort angina. *Jacc* 1997;29(3):544-548.
- 105.** Eckstein R: Development of interarterial coronary anastomoses by chronic anemia. *Circ Res* 1955; 3: 306.
- 106.** Khcuri EM, Gregg DM, McGranahan GM Jr: Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* 1971 ;220: 655-661.
- 107.** Webster J, Moberg C, Rinco FG: Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol* 1974;33:195.
- 108.** Yamada T, Okamoto M, Sueda T et al. Relation between collateral flow assessed by doppler guidewire and angiographic collateral grades: *Am Heart J* 1995;130:32-37.
- 109.** McFalls E.O, Araujo L.I, Lammertsma A et al. Vasodilator reserve in collateral dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J* 1993 ;14:336-343.
- 110.** Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19: 742-6.

- 111.**Werner GS, Surber R, Kuethe F, et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J* 2005;149:129-37
- 112.** Aboul-Enein F, Kar S, Hayes SW., et al. Influence of angiographic collateral circulation on myocardial perfusion in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery and no prior myocardial infarction. *J Nucl Med* 2004; 45:950–5
- 113.**Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation*. 2001;104: 2784-90.
- 114.** Helfant R., Kemp H., Gorlin R. Coronary atherosclerosis, coronary collalerals, and their relation to cardiac function. *Ann Intern Med* 1970; 73: 189-192.
- 115.**Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:368-74.
- 116.**Schuhlen H, Eigler NL, Whiting JS. Grading the angiographic extent of collateral filling: comparison with coronary flow, collateral flow and regional coronary flow distribution measurements. *Int J Cardiac Imaging* 1994; 10: 25-33
- 117.**Petronio AS, Baglini R, Limbruno U, Mengozzi G, Amoroso G, Cantarelli A, Vaghetti M, Distante A, Balbarini A, Mariani M. Coronary collateral circulation behavior and myocardial viability in chronic total occlusion treated with coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1998; 19: 1681-7.
- 118.**Saito Y, Yasuno N, Ishida N, Suzuki K, Matoba Y, Emura N and Takahashi N: Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary Thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985;55: 1259-1263

- 119.**Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR, et al. Impact of severity of coronary artery stenosis and the collateral circulation on the functional outcome of dyssynergic myocardium after revascularization in patients with healed myocardial infarction and chronic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;79:883 -8.
- 120.**Engelstein E, Terres W, Hofmann D, et al. Improved global and regional left ventricular function after angioplasty for chronic coronary occlusion. *Clin Invest* 1994;72:442 - 7.
- 121.**Di Carli M, Sherman T, Khanna S, et al. Myocardial viability in asynergic regions subtended by occluded coronary arteries: relation to the status of collateral flow in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:860 -8.
- 122.**Dzavik V, Carere RG, Mancini GBJ, et al. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Am Heart J* 2001;142:301 -8.
- 123.**Kozman H, Cook JR, Wiseman AH, et al. Presence of angiographic coronary collaterals predicts myocardial recovery after coronary bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II57-61.
- 124.**Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998;339:173 - 81.
- 125.**Hirzel HO, Nelson GR, Sonnenblick EH, Kirk ES. Redistribution of collateral blood flow from necrotic to surviving myocardium following coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1976 ;39:214-22.
- 126.**Schaper W, Schaper J, Xhonneux R, Vandesteene R. The morphology of intercoronary anastomoses in chronic coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res* 1969;3:315-23.

- 127.** Nisanci Y, Sezer M, Umman B, Yilmaz E, Mercanoglu S, 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.* 2002;14:118-22
- 128.** Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y, Grobbee DE; SMART Study Group. High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals. *J Hum Hypertens.* 2005;19:809-17.
- 129.** Heinle RA, Levy RI, Gorlin R. Effect of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1974;33:12-6.
- 130.** Antoniucci 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.
- 131.** Elsmann P, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH, et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 2004;25:854-8.
- 132.** Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y, Grobbee DE; SMART Study Group. Coronary collateral circulation: The effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis* 2006;10:....
- 133.** Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:489-496.
- 134.** Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med* 2004;36:33-40.
- 135.** 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: 791-6.