

Koroner kolateral dolaşım

Coronary collateral circulation

Dr. Turgay Çelik, Dr. Murat Çelik, Dr. Atila İyisoy

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kalpde koroner arterler arasında bulunan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda küçük çaplı vasküler yapıların oluşturduğu bir dolaşım ağı vardır. Koroner kolateral dolaşımın öncüsü durumundaki bu yapılar normal koroner damarları olan ya da hafif-orta derecede koroner darlığı olanlarda görülmez; çünkü, hem koroner anjiyografide görülemeyecek kadar çok küçük çaplıdır, hem de kan akımları çok zayıftır. Sadece otopsi incelemelerinde gözlenebilmişlerdir. Aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti kadar organların iskemiyeye karşı olan hassasiyetleri de önemlidir. Yeteri kadar zengin bir kolateral ağa sahip olan bir organ iskemiyeye karşı daha dayanıklıdır ve bu durumun görüldüğü hastalar daha az oranda semptomatiktir. İleri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelen koroner kolateral dolaşımın gelişimi açısından aynı derecede koroner arter hastalığı varlığında bireyler arasında neden büyük farklılıklar olduğu ve hangi faktörlerin bu farklılığa yol açtığı tam olarak ortaya konamamıştır.

Anahtar sözcükler: Kolateral dolaşım/fizyoloji; koroner arter hastalığı; koroner dolaşım/fizyoloji; koroner darlık.

Koroner kolateral dolaşım (KKD), normal kalpte bulunan ve kan akımını bozan ciddi bir darlık ya da tam tıkanma geliştiğinde lezyonun distalinde kalan miyokart dokusunun perfüzyon ve canlılığını korumak üzere iskemik miyokart alanına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında kronik, uyum sağlayıcı bir yanıt olarak gelişen potansiyel damarsal yapılar olarak tanımlanmaktadır.^[1]

Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir bağ olabileceği fikri ilk olarak 1869 yılında İngiliz anatomist Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır.^[2] Baroldi ve ark.^[3] 1956 yılında yaptıkları çalışmada, doğum sırasında, insan kalbinde 20-350 µm lü-

There is a circulatory network in the heart consisting of multiple small-diameter vascular structures between the coronary arteries, connecting the coronary arteries to each other. These vascular structures which are the precursor of coronary collateral circulation are not visible in those having normal coronary arteries or mild-to-moderate coronary artery occlusions because they are too small in diameter to be seen on coronary angiograms and also have minimal blood flow. They have been observed only in postmortem studies. The sensitivity of tissues to ischemia is important as well as the extent and severity of atherosclerosis. The presence of well-developed coronary collateral circulation renders the myocardial tissue more resistant to ischemia and the patients less symptomatic. Considering the fact that coronary collateral circulation develops in response to severe coronary artery disease, it remains unknown why there are major differences among patients with the same degree of coronary artery disease and which factors are responsible for these differences.

Key words: Collateral circulation/physiology; coronary artery disease; coronary circulation/physiology; coronary stenosis.

men çapında ve 1-5 cm uzunluğunda, daha çok tirbuşon şeklinde kolateral damarlar bulunduğunu göstermişlerdir. Takeshita ve ark.^[4] ise aralıklı iskemiyeye yanıt olarak kolateral damarlar geliştiğini, bu damarların istirahat halinde kapalı olmasına karşın talep halinde hızlı bir şekilde fonksiyon kazandığını göstermişlerdir.

Bu nedenle, koroner kolateral damarları yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan damarlar olarak tanımlamak daha doğru olacaktır.

Koroner kolateral dolaşımın gelişim mekanizmaları

Kolateral damar ağının gelişim mekanizmasını anlamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta

bütün koroner kolateral damarların ihtiyaç halinde açıldığına inanılmasına karşın, bugün için insan kalbinde koroner kolateral damar gelişiminin hem mevcut kan damarlarından kılcal damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşması (anjyogenez), hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşmasıyla meydana gelen arteriyogenez şeklinde olduğuna ve bu iki mekanizmanın birbirine paralel geliştiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, KKD oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Anjyogenez ve arteriyogenez farklı mekanizmalarla tetiklenmektedir.

Anjyogenez. Anjyogenez önceden var olan kan damarlarından yeni damar oluşumu demektir. Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri anjyogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Vasküler endotel hücreleri düşük yenileme hızına sahip olmalarına karşın, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler.

Anjyogenez çokbasamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Anjyogenezin evreleri pek çok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolü altındadır. Anjyogenik uyarıların artışı ve anjyogenez inhibitörlerinin azalışı anjyogenez başlatmaktadır. Anjyogenez için ilk uyarı, hücrelerin yetersiz oksijenizasyonudur. Hipoksi, lokal endotel hücrelerini birçok büyüme faktörünün kemotaktik ve proliferatif etkilerine karşı uyarır ve bir transkripsiyonel faktör olan hipoksi-uyarımlı faktör-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) ekspresyonunu artırır. HIF-1 de nitrik oksit sentaz (NOS) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırır.^[5] Üretimi kısmen de nitrik oksit (NO) tarafından düzenlenen VEGF trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial kaderin aracılığı ile damarsal geçirgenliği artırır.^[6] Bunu proteinlerin damar dışına çıkışı takip eder.

Anjyogenik uyarı sonrası lokal olarak salınan büyüme faktörleri ve enflamatuvar mediyatörler vazodilatasyona, vasküler geçirgenlikte artışa ve monosit-makrofaj birikimine neden olur. Bu enflamatuvar hücreler, yeni gelişen damar yüzey matriks ve bazal membranını yıkan matriks metalloproteinazların salınımına neden olur. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması, oraya göç edecek hücrelere yer açılmasını sağlar. Hücre dışı matriksin yıkımını takiben artık endotel hücreleri göç edebilmek ve çoğalabilmek için serbesttir.^[6]

Endotel hücreleri hücre dışı matrikse göç ettikten sonra burada çoğalır ve katı şeritler oluşturacak şekilde dizilerek birbirleri ile birleşirler. Oluşturdukları

hücreiçi vakuollerle devamlılık kurarlar ve yeni bir lümeni olan kılcal damarları meydana getirirler. Oluşan bu yeni damarlar, organ ve dokuların ihtiyacına göre anjyogenik uyarı doğrultusunda özelleşmeye ve tomurcuklanmaya devam ederek damarsal yapıyı genişletirler.

Anjyogenezde önemli olan sadece endotel hücre çoğalması değildir. Vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken (kılcal damarlar için ise perisitler), hücre dışı matriks de büyüme faktörleri ve matriks metalloproteinazların depolanmasına olanak sağlayarak yapısal ve fonksiyonel destek sağlarlar.

Arteriyogenez. Yeni oluşan damarların veya önceden var olan rudimenter kolaterallerin, vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenecek üç katmanlı damar yapısına sahip ve vazomotor özellikler içeren fonksiyonel damarlar haline almasına arteriyogenez denmektedir.

Doğuştan var olan kolateral ağ normalde kapalıdır ve fonksiyonel değildir.^[7] Büyük epikardiyal koroner arterde veya dallarından birinde ciddi bir darlık gelişmesi halinde lezyon distalinde basınç düşer, iskemi ve hipoksi oluşur. Bunun sonucunda, normal damarsal bölge ile darlığın olduğu bölge arasında ve darlık distalini diğer bir koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların iki ucu arasında basınç farkı artar. Bu basınç farkı, tıkalı artere paralel seyreden, küçük çaplı, yüksek dirençli, rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırır.^[7]

Kan akım hızındaki artışa bağlı damarlarda artan duvar stresi, endotel hücrelerinin birbirlerinden ayrılmalarına, hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun ortadan kalkmasına, endotel kemokinlerinin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açar.^[7] Bu faktörlerin salgılanması düz kas büyümesi ve damarların genişlemesine yol açar.^[8] Bu işlemlerde trombosit kaynaklı büyüme faktörü önemli rol oynar. Monositler günler içerisinde kolateral damarların duvarına infiltre olur ve proteolitik olarak duvarın yeniden şekillenmesini sağlarlar.^[8] Böylece, kolateral damarların açılması ile tıkanıklığın distaline kan akımı sağlanmış ve miyokart iskemisi engellenmiş olur. Kolateral ağın gelişmesinde, basınç farkı dışında, distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi ve miyokart kontraktilesinin de etkili olduğu öne sürülmektedir.^[9]

Koroner darlık ya da tıkanıklık sonrası meydana gelen basınç farkı sonucu açılan bu kolateral damarlar üç aşamada olgun kolaterallere dönüşürler.^[9]

İlk 24 saati kapsayan başlangıç evresinde, gelişen basınç farkı sonucu başlayan kan akımı, artmış duvar stresi ve salınan proteolitik enzimlerin etkisiyle internal elastik membran parçalanır ve medya tabakasına doğru yer değiştirir.^[10] Yaklaşık üç hafta sürecek olan ikinci aşamaya enflamasyon ve hücre proliferasyonu damgasını vurur.^[11] Bölgeye gelip damar duvarına göç eden monositler, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak fibroblastlar, düz kas hücreleri ve vasküler endoteli içeren hücre proliferasyonu sağlarlar.^[12] Birkaç hafta içinde bu hücreler dairesel ve uzunlamasına tabakalar yapacak şekilde yeniden düzenlenirler.^[11] Bu ilk iki fazda damarların lümen çapı yaklaşık 10 kat artar. Son aşamada (3. hafta - 6. ay) ise hücre dışı matriksin depolanması ve hücre proliferasyonunun devam etmesinden dolayı damar kalınlığı artar. Bu son aşamada kolaterallerin lümeniçi çapları 1 mm'ye ulaşarak uygun kolateraller haline gelir.^[13]

Koroner kolateral dolaşımın gelişimini etkileyen faktörler

Miyokart iskemisinin koroner kolateral gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Bununla birlikte, yeterli bir KKD ağının gelişimi açısından iskemik kalp hastalığı olan kişiler arasında neden farklılıklar olduğu konusu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuyu aydınlatmak üzere çeşitli klinik durumların, birçok biyokimyasal belirteç, fizyolojik durum ve sitokinlerin KKD gelişimi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Tıkanıklığın ciddiyeti ve gelişme hızı. Darlığın ciddiyeti KKD gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Darlık ne kadar ciddi ise kolaterallerin görüntülenebilme olasılığı o derece yüksektir.^[11] Kolateral gelişimi için darlık derecesinin en az %80, kolaterallerin anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelmesi için ise darlığın en az %90 civarına ulaşması gerekir. Nadiyen de olsa önemsiz plaklar üzerinde gelişen vazospazmlar da kolateral gelişimini uyaramaktadır.^[14]

Aterosklerotik plağın uzun bir zaman dilimi içinde ilerleme gösterdiği durumlarda kolateral gelişimi daha iyi olmaktadır. Yavaş gelişen koroner darlığı olan koroner kalp hastalıklı bireylerde otopsi sırasında daha fazla oranda KKD ağının olduğu gösterilmiştir.^[3]

Kolateral gelişimi ile ilgili diğer bir faktör lezyonun yeridir. Yapılan çalışmalarda koroner lezyonun proksimal yerleşimli olmasının kolateral gelişiminde daha etkili bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir.^[14]

Angina pectoris. Angina pectoris varlığı ve süresinin kolateral gelişiminde bağımsız bir faktör oldu-

ğu öne sürülmüştür. Fulton^[15] yaptığı otopsi incelemelerinde, ölüm öncesi anginal yakınmaların şiddeti ve süresi ile kolateral gelişim derecesi arasında sıkı bir ilişki gözlemiş ve anginal yakınmaları daha uzun süreli olan hastalarda kolateral damar gelişiminin daha geniş çaplı olduğunu göstermiştir. Fujita ve ark.^[16] ise iyi gelişmiş KKD sıklığını akut miyokart enfarktüsü (AME) öncesinde anginası olanlarda %57, olmayanlarda ise %26 olarak bildirmişlerdir. Buna paralel olarak, Herlitz ve ark.^[17] AME öncesinde kısa bir zaman için angina tarif eden hastalar ile karşılaştırıldığında AME öncesi daha uzun süreli angina tarif eden hastalarda enfarktüs alanlarının daha küçük olduğunu, bunun da kronik iskemiye yanıt olarak gelişen kolateral damar ağının ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kardiyovasküler risk faktörleri. Kardiyovasküler risk faktörlerinin KKD gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan ileri yaş, hiperkolesterolemi, genetik yatkınlık, diyabet, hipertansiyon ve sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü varlığında anjiyogenik faktörlerin salınımının azalmış ve KKD gelişiminin olumsuz etkilendiği bulunmuştur.^[18]

Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu geliştiği, sitokinlere endotel vazodilatör yanıtın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kolateral gelişimi yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir.^[19,20] Metabolik sendromlu hastalarda da koroner kolateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir.^[21] Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının KKD gelişimini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir.^[22] Koroner kolateral dolaşımın beden kütle indeksi yüksek olan koroner arter hastalarında, beden kütle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir.^[23]

Kalıtsal faktörler. Koroner kolateral dolaşımın yaygınlığı ve anatomik dağılımının genetik olarak belirlendiği, farklı türler hatta aynı türden farklı bireyler arasında genetik yatkınlık açısından önemli ayrılıklar olduğu gösterilmiştir.^[24] Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda da genetik faktörlere bağlı olarak KKD'nin farklılıklar gösterdiği görülmüştür.^[24]

Egzersiz. Egzersiz sırasında kalp debisi ve arteryel dallardaki koroner kan akımı artmaktadır. Egzersizin normal şartlarda ilkel kolateral kanalların gelişimi üzerine etkisi yoktur. Egzersizin darlık öncesi damar segmentinde kan akım hızını artırması sonucu, darlık

öncesi ve sonrası segmentler arasında türbülant akım ve basınç farkı oluşmaktadır. Böylelikle, kan akımı koroner kolateral öncülleri olan anastomotik kanallara doğru yönelmektedir.

Fiziksel egzersizlerin KKD gelişimi üzerine olumlu etkileri olabileceği görüşüne karşın, bazı çalışmalarda koroner darlığı olan hastalarda egzersizin kolateral gelişimi ile ilgisi gösterilememiştir. İki çalışmada koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen KKD varlığı ile fiziksel açıdan aktif bir yaşam tarzı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.^[25,26] Bir başka çalışmada egzersiz programı uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve yeni KKD gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.^[27]

İlaçlar. Nitratlar ve beta-adrenerjik agonistler koroner kolateralleri genişletirken, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-agonistlerin kolateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur.^[28,29] Beta-blokerler ise KKD direncini artırarak ve miyokart oksijen ihtiyacını azaltarak kolateral kan akımını azaltmaktadır.^[30]

DeneySEL çalışmalarda statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin damar gelişimini artırdığı gösterilmesine karşın, insan çalışmalarının sayısı yetersizdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KKD'ye katkıda bulunduğu ve bunu bradikinin üzerinden etkilediği öne sürülmüştür.^[31] Buna karşın, anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır.^[32] Statin dozu ve kullanım süresinin KKD üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, statinin ancak üç aydan sonra ve kullanılan doz ≥ 10 mgr olduğunda (özellikle atorvastatin için) KKD gelişimini önemli derecede etkilediği saptanmıştır.^[33]

Kronik koroner tıkanma olan köpek deneklerde, yüksek doz aspirin (15 mgr/kg) düşük doz aspirine (1 mgr/kg) göre kolateral vazokonstriksiyona ve KKD ağında %40'a varan azalmaya yol açmıştır.^[34]

Heparinin anjiyogenik olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Heparinin hücre dışı matrikste büyüme faktörleri yıkımını engellediği, plasminojen aktivatör salınımını artırdığı, büyüme faktörlerinin endotel reseptörlerine bağlanmasını engelleyen alfa-2 makroglobulinin etkisini bloke ettiği ve endotel hücre göçünü artırdığı gösterilmiştir.^[35] Ayrıca, heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyeleri olan VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) etkileri heparin ilavesiyle artırılabilir ve KKD gelişimi olumlu etkilenmektedir.^[36] Yapılan çalışmalarda heparin kullanımının iskemi-

nin eşik değerini yükselttiği ve miyokart enfarktüsünden sonra kolateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir.^[36]

Endojen mediyatörlerin etkisi. Büyüme faktörleri arasından KKD gelişimi üzerine etkisi en çok araştırılan iki faktör fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve VEGF'dir. Vasküler endotel büyüme faktörünün anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu artırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.^[37] Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş bireylerde VEGF düzeyi yüksek bulunurken, KKD gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.^[37] Fibroblast büyüme faktörü ise hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan bölgelerde saptanmıştır. Koroner tıkanma olan köpeklere koroner içine ve sistemik bFGF uygulandığında, artmış endotel hücre proliferasyonuna bağlı olarak KKD yoğunluğu ve kan akımının arttığı, enfarktüs büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir.^[38]

Nitrik oksit, koroner kolateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup *in vivo* ve *in vitro* olarak anjiyogenez uyarılmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalmasını inhibe ederken endotel hücre göçü ve tüp oluşumunu tetiklemektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ile KKD gelişiminin uyarılması için de NO gereklidir. Nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde kolateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir.^[39]

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen anti-anjiyogenik bir faktördür. Endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) endojen yarışmalı inhibitörü olarak eNOS'un üretimini ve biyoyararlanımını azaltarak NO'yu inhibe etmekte, dolayısıyla damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta, kan akımını sınırlandırmakta ve KKD gelişimi üzerine olumsuz etki göstermektedir.^[40]

Oksidatif stres. Enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olan, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddeler olan serbest oksijen radikalleri endojen ve eksojen antioksidanlar ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasındaki dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulduğu durumlarda oksidatif stresten bahsedilir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynar ve vazo-

konstriksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroza artıran etkilere yol açar. Klinik ve deneysel çalışmalar, endotel disfonksiyonunun artmış serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Koroner kolateral dolaşımın gelişim sürecinde rol alan hem anjiyogenez hem de arteriyogenez mekanizmaları endotel bağımlıdır. Dolayısıyla, endotel disfonksiyonu gelişen durumlarda KKD gelişimi de etkileniyor gibi gözükmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres ve antioksidan tedavi ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Demirbağ ve ark.^[41] koroner arterlerinden biri tam tıkalı olan 176 erkek hastada, toplam antioksidan kapasitenin plazma peroksit konsantrasyonuna bölünmesi ile elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) ile KKD gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada iyi gelişmiş kolateralleri olan hastalarda plazma peroksit konsantrasyonunun ve OSİ'nin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres altında yarılanma ömrü azalan NO, süperoksit anyonlarıyla birleşerek peroksinitrit meydana gelmekte, meydana gelen bu ürün lipit peroksidasyonuna yol açmaktadır. Meydana gelen peroksinitrit ADMA miktarında artışa ve böylece NO düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır.^[42] Asimetrik dimetilargininin düzeyindeki bu artış endotel disfonksiyonunun derecesi ile de ilişki göstermektedir.^[43]

Koroner kolateral dolaşımın fonksiyonel önemi ve kapasitesi

Kolateral gelişimi üzerine olan ilgi son yıllarda damar lümen çapından ziyade, kan akımı kapasitesi ve fonksiyonel önem üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar alınamamıştır. Birçok çalışmada koroner anjiyografi ile kanıtlanmış KKD ile onun suladığı poststenotik segmentin perfüzyon derecesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve iyi gelişmiş KKD'ye rağmen, poststenotik segmentin kan akımı düşük bulunmuştur.^[44] Bu gözlem fonksiyonel vasküler durumun KKD için önemini göstermektedir.

Koroner iskemi sırasında mevcut bulunan veya akım stresi etkisiyle ilk planda oluşan kolateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir. Ancak, kronik dönemde iskemik yanıtın artması, neovaskülarizasyon süreci sırasında iyi gelişmiş subendokardiyal kolaterallerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Tam gelişmiş kolateraller, düz kas hücre yapısında, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Ayrıca, bu olgunlaşmış kolateral damarlar vazomotor fonksiyon-

lara da (dilatasyon ve konstriksiyona yanıt verebilen) sahiptir. Koroner kolateral dolaşımın vazomotor fonksiyonu, endojen hormonlar, trombosit ürünleri ve vazoaaktif ilaçlardan etkilenir.

Kolateral damarlarla sağlanan perfüzyonun %90 darlık bulunan bir arterin sağladığı perfüzyon miktarına eşit olduğu bildirilmiştir. Distal koroner kolateral akım, normal koroner akımın %28'ini sağladığında, lezyonlu miyokart segmentinde iskemi oluşmadığı gösterilmiştir.^[45] Kronik koroner tıkanması olan köpeklerde, tam gelişmiş kolateral arterlerin KKD'ye bağımlı bölgelerde istirahat ya da orta dereceli egzersizde normal düzeyde perfüzyon sağlayabilmesine karşın, zirve egzersizde veya zirve farmakolojik dilatasyonda, özellikle subendokardiyal bölge olmak üzere kolaterale bağımlı akımın azaldığı gösterilmiştir.^[24]

Akut miyokart enfarktüsü sonrası ikinci haftada kolateral kan akımı anjiyografik olarak gösterilebilir hale gelirken, kolateral damarların vazodilatör kapasitesi ancak beşinci haftada tam olarak normal düzeylere gelebilmektedir.^[46] Buna karşın, koroner tıkanmanın düzeltilmesiyle KKD hızla kaybolup anjiyografik olarak görüntülenemezken, aylar sonra tekrar tıkanıklık gelişmesiyle bir saat içinde KKD'nin tekrar başladığı anjiyografik olarak gösterilmiştir.^[24]

Koroner kolateral dolaşımın klinik önemi

Koroner kolateral dolaşımın iskemiye önleminin yanında enfarktüs alanının azalması, sol ventrikül anevrizma gelişiminin önlenmesi, enfarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi, koroner mortalitenin azalması ve uzun dönemde sağkalımın uzaması gibi pek çok yararlı etkileri de bulunmaktadır. Ancak, unutulmamalıdır ki, iyi gelişmiş KKD ağının bulunması aynı zamanda genellikle ciddi koroner arter hastalığının da işareti sayılmaktadır. Hemodinamik olarak ciddi aterosklerotik lezyonları olan hastaların ancak üçte biri miyokart iskemisini önleyebilecek yeterli KKD yapısına sahiptir.

Koroner kolateral dolaşımın miyokart iskemisi ve klinik seyir üzerine etkisi. İyi gelişmiş KKD varlığında iskeminin eşiği ve süresi gibi çeşitli iskemik göstergelerin düzeldiğini savunan çalışmalar çoğunluktadır. Tam koroner tıkanma öncesi kısa süreli koroner yetersizlikler kolaterallerin büyümesine neden olur ve miyokart hasarını azaltacak genişliğe ulaşmalarını sağlar. Koroner arter darlığının yavaş ilerleme göstermesinden dolayı, muhtemelen iskemik "ön koşullanma" mekanizması ile KKD gelişmekte, bu da miyokart enfarktüsünün gelişmesini önlemekte veya yayılımını sınırlamaktadır.

Cohen ve Rentrop^[14] kolaterallerin antiiskemik etkinliğini test etmek için perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ile kontrollü koroner tıkanma oluşturdıkları bir çalışmada, KKD varlığında, balonun şişirilmesi sırasında kolaterallerin açıldığını ve kolaterallere doğru olan kan akımının arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada elektrokardiyografik ST-segment yükselmesi, duvar hareket anormallığı ve transmiyokardiyal laktat düzeyine bakılarak kolaterallerin miyokardı iskemiye karşı koruduğu gösterilmiştir.

Rudimenter kolateral dolaşım, normal insan kalbinde akut koroner tıkanma sırasında miyokart hasarını önlemek için yeterli değildir. Ancak, iyi gelişmiş KKD'si olan hastalarda enfarktüs öncesi angina sıklığı daha fazla, kalp yetersizliği daha az ve kardiyojenik şoka bağlı hastaneçi ölüm oranları daha az bulunmuştur.^[30] Spain ve ark.^[47] daha önce çeşitli semptomlarla başvuran ve tedavi gören hastalarda kolaterallerin iyi gelişmiş olduğunu, daha önce koroner kalp hastalığı tanısı konmamış ve ani kardiyak ölüm gelişen hastalarda ise çoğunlukla KKD'nin iyi gelişmemiş olduğunu gözlemişlerdir.

Koroner kolateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. Koroner arterde tam tıkanıklık ve yeterli KKD'si olan hastalarda bölgesel sol ventrikül kontraksiyonu, yetersiz KKD'si olan hastalara nazaran daha iyidir. Yapılan bir çalışmada, yeterli KKD'si olan grupta iskemik alandaki duvar hareket bozukluğu daha sınırlı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı belirgin olarak daha düşük, kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek bulunmuştur.^[48] Ayrıca, KKD'si iyi gelişmiş hastalarda akut iskemiye hemodinamik yanıtın daha iyi olduğu da gözlenmiştir.^[24]

Koroner kolateral dolaşımın, hastaları miyokart enfarktüsünden korumadığı; buna karşın, enfarktüs boyutunu ve enfarktüs komplikasyonlarını azaltabileceği yönünde yaygın bir görüş birliği vardır. Akut miyokart enfarktüsü sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve enfarktüs alanında duvar hareketleri o bölgede rezidüel akımın derecesi ile ilişkilidir. İyi gelişmiş KKD, AME sırasında nekrozun subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını engelleyerek fibroz oranının azalmasını, miyokart canlılığının korunarak ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam etmesini sağlamakta ve sol ventrikül anevrizma oluşumunu önlemektedir.^[49,50]

Bütün bu olumlu etki göstergelerine rağmen, kolaterallerin sol ventrikül fonksiyonunda etki yapma-

dığını öne süren görüşler de vardır. Helfant ve ark.^[25] kolateral akımın yoğunluğu ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki olmadığını; Blanke ve ark.^[51] ise kolateral akım yoğunluğunun ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Koroner kolateral dolaşımın antiaritmik etkinliği. İyi gelişmiş KKD aritmi riskini de azaltmaktadır. Garza ve ark.^[52] KKD'si iyi gelişmiş köpeklerde koroner tıkanmayı takiben ölçülen ventrikül fibrilasyonu eşliğinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Koroner kolateral dolaşımın mortalite üzerine etkisi. Koroner kolateral dolaşımı iyi gelişmiş olan hastaların prognozu, olmayanlara göre daha iyidir. Webster ve ark.^[53] koroner kalp hastalığı olan ve iyi gelişmiş KKD'ye sahip hasta grubunda mortalite oranını daha düşük bulmuşlar; Antoniucci ve ark.^[54] ise AME'li hastalarda işlem öncesi KKD varlığını anjiyografik olarak değerlendirmişler ve altı aylık takipte KKD'si olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında KKD'si olanlarda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesi ve değerlendirilmesi

Kolateraller esas olarak subendokardiyumda bulunmakla birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda intramural dağılımlarının da olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş olan bu kolateral damar yapısını ölçmek ve derecesini belirlemek oldukça güçtür. Perkütan translüminal koroner anjiyoplastinin ortaya çıkması ve hemodinamik çalışmalar ile kolaterallerin gelişimi hakkında ilerleme kaydedilmiştir.

Kolateral damarlar genellikle ana koroner arter çapının yaklaşık %90'ından fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilir hale gelirler. Yapılan bir çalışmada AME'den sonra altıncı saatte hastaların yarıya yakınında, 24 saatten sonra ise hemen hemen tüm hastalarda anjiyografik olarak görülebilir kolaterallerin olduğu gösterilmiştir.^[46] Bu sonuçlar, kolateral akımın daha önce düşünülenenden daha erken, belki de tam tıkanıklıktan sonra saatler içerisinde geliştiğini göstermektedir.

Koroner anjiyografi. Koroner kolateral dolaşımın belirlenmesinde kullanılan standart yöntem koroner anjiyografidir. Koroner anjiyografi kolateral tespitinde çok sık kullanılmasına karşın, birtakım kısıtlılıklara sahiptir ve niteliksel bir yöntem olmaktan öteye gidememiştir. Kolateral damarlar genişleyerek 100 mikrometreye ulaştıklarında anjiyografide görüntülenebilir

hale gelirler.^[9] Ancak, insanlarda kolaterallerin çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgedeki kolateraller anjiyografik olarak görüntülenemezler. Dolayısıyla, kolateral artere sahip olmadığı düşünülen hastalarda aslında anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük kolateraller olabilir.

Koroner kolateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Rentrop sınıflaması kolateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yaparken, Gibson ve Werner kolateral damarın büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kolateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir.^[55]

Rentrop ve ark.^[56] stenotik lezyonlu olgularda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler ve iki taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmışlardır. Rentrop kolateral sınıflamasına göre, Rentrop 0 kolateral akım yokluğunu, Rentrop 1 zayıf kolateral akım varlığını, Rentrop 2-3 ise iyi kolateral akım varlığını gösterir (Tablo 1).

Ayrıca, yeni gelişmiş olan kolateral yollar, bağlantı sağladıkları anatomik yerleşimlerine göre, septal (SE), atriyal-epikardiyal (AT), bridging (BR), distal interarteryel (Dİ) olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirilebilir. Kolaterallerin yaygınlığı kadar fonksiyonel olması da önemlidir. Atriyal-epikardiyal kolateral damarların diğerlerine göre daha yüksek akım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir.^[57]

Kullanılan diğer bir yöntem ise yarı-niteliksel bir yöntem olan yıkanma kolaterometrisidir (washout colaterometry).^[58] Bu yöntemde, balon şişirilmeden hemen önce, anjiyografik kontrast madde kolateral alan arterde balon distaline enjekte edilir. Sonrasında ise, enjekte edilen kontrast maddenin kaç kalp atımı süresince yıkandığı (ortamdan uzaklaştırıldığı) hesaplanır. Şişirilen balon distaline enjekte edilen bu kontrast madde ancak iyi gelişmiş KKD ağı olanlarda ortamdan hızlıca temizlenebilmektedir. Bu yıkanma zamanının ≤ 11 atım olması yeterli bir KKD ağı olduğunu gösterir.^[58]

Koroneriçi Doppler basınç ölçümleri. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Rentrop sınıflaması ile iyi uyum gösteren, fakat daha niceliksel veriler içeren ve miyokart perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Koroner kolateral dolaşım hakkında daha niceliksel bilgi-

Tablo 1. Rentrop kolateral sınıflaması

Rentrop 0	Kolateral dolum yok.
Rentrop 1	Güçlükle belirlenebilen kolateral akım var. Kontrast madde kısmen kolateral damarlara geçer, ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez.
Rentrop 2	Kısmi kolateral akım var. Kontrast madde kolateral damarlara geçer, ancak epikardiyal damar tam olarak opasifiye edilemez.
Rentrop 3	Tam perfüzyon var. Kontrast madde kolateral damarlara geçer ve epikardiyal damar tamamıyla opasifiye olur.

ler elde etmek için koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri kullanılabilen ve KKD'nin hemodinamik değişkenlerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir.^[59] Basınç veya Doppler tabanlı koroneriçi kolateral ölçümleri klinik olarak koroner kolateral akımların değerlendirilmesinde referans yöntemdir.

Bunlardan en önemlisi balon tıkanması veya tam tıkanma sırasında aortik akım ile distal koroner akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kolateral kan akımı indeksidir.^[60] Koroner içindeki basınç veya kan akım hızlarının ölçüm mantığı, tıkalı bir arterin distalinden elde edilen perfüzyon basınçlarının veya hız sinyallerinin kolateral damarlardan elde edilebileceği prensibine dayanmaktadır. Kolateral akım indeksi (KAİ)^[36] eşzamanlı ölçülen ortalama aortik basınç (P_{ao}), ortalama distal koroner tıkaçıcı basınç ($P_{tıkayıcı}$), santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesi ve $KAİ = (P_{tıkayıcı} - SVB) / (P_{ao} - SVB)$ formülü ile hesaplanır. Sonuç 0.24'den fazla olduğunda yeterli kolateral akım varlığından söz edilir.

Diğer yöntemler. Koroner kolateral dolaşım gelişimini değerlendirmek için birçok girişimsel olmayan tanı yöntemi de kullanılmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile bölgesel miyokart kan akımının, akım rezervinin ve kolateral kan akım potansiyelinin niceliksel olarak ölçülebildiği bildirilmiştir.^[61] Başka bir çalışmada, miyokart canlılığını göstermede, kolateral kan akımını ve koroner yeniden akımı birlikte değerlendirmede miyokardiyal kontrast eko-kardiyografinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmıştır.^[30] Koroner kolateral dolaşımı belirlemede manyetik rezonans görüntüleme ve çokkesitli bilgisayarlı tomografi de kullanılabilir. Ayrıca, akut dönem EKG'deki Q dalgasının yokluğu kolateral dolaşımı tahmin etmede girişimsel olmayan bir parametre olarak kullanılabilir. Akut anterior miyokart enfarktüsü sonrası Q dalgası gerilemesi olan hasta-

larda, yüksek oranda kendiliğinden rekanalizasyon veya iyi gelişmiş kolateral dolaşım bulunduğu gösterilmiştir.^[62]

Sonuç

Çoğu zaman gözardı edilmesine karşın, KKD gelişimi miyokart canlılığının devam ettirilmesinde oldukça büyük bir öneme sahiptir. Yeteri kadar zengin bir kolateral dolaşım ağı miyokart iskemisini ve enfarktüs alanını sınırlandırmakta, miyokart canlılığının uzun süre devam etmesini sağlayarak prognoz üzerine olumlu etki göstermektedir. Dolayısıyla, hastalar daha az oranda semptomatik olmaktadır.

İleri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelen KKD'nin gelişimi açısından aynı derecede koroner kalp hastalığı varlığında bireyler arasında büyük farklılıklar vardır. Birçok fizyopatolojik ve biyokimyasal belirteç KKD gelişimini etkileyebilmektedir. Koroner kolateral dolaşımın gelişim mekanizmasını ve hangi faktörlerin kolateral gelişimi üzerine etki ettiğini tam olarak anlayabilmek, özellikle revaskülarizasyona uygun olmadığı düşünülen hastalarda biyolojik "baypas" olarak adlandırılan bu kolateral dolaşım ağının gelişimine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
- Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
- Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res* 1956;4:223-9.
- Takehita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Torii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 1982;82:319-22.
- Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.
- Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart* 2003;89:1352-7.
- Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia* 1967;23:595-6.
- Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
- Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
- Schaper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res* 1971;28:671-9.
- Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994;58:151-65.
- Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999;43:835-7.
- Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-3.
- Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
- Fulton WF. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scott Med J* 1964;9:18-23.
- Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J* 1987;57:139-43.
- Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Liljeqvist JA, Wiklund O, Hjalmarson A. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14:484-91.
- Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554-60.
- Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal S, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
- Çelik T, Çelik M, İyisoy A, Işık E. The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals. [Article in Turkish-Letter] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:429-30.
- Turhan H, Yaşar AS, Erbay AR, Yetkin E, Şaşmaz H, Sabah İ. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis* 2005;16:281-5.
- Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
- Yılmaz MB, Bıyıkoğlu SF, Akın Y, Güray U, Kısacık HL, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1541-5.
- Ganz P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. W. B. Saunders; 1997. p. 1087-108.

25. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971;284:1277-81.
26. Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1976;36:136-40.
27. Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA. Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979;60:114-21.
28. Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res* 1993;27:249-54.
29. Pupita G, Mazzara D, Centanni M, Rimatori C, Ferretti GF, Dessi-Fulgheri P, et al. Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J* 1993;126:86-94.
30. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5.
31. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003;67:535-8.
32. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2006;29:135-41.
33. Dinçer İ, Ongun A, Turhan S, Özdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis* 2006;17:561-5.
34. Altman JD, Dulas D, Pavek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation* 1993;87:583-9.
35. Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, Rajaratnam JB. Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol* 1988;48:244-51.
36. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:248-53.
37. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
38. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145-53.
39. Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 2):H752-60.
40. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
41. Demirbağ R, Gür M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel O, Andaç MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol* 2007;116:14-9.
42. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.
43. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
44. Smith SC Jr, Gorlin R, Herman MV, Taylor WJ, Collins JJ Jr. Myocardial blood flow in man: effects of coronary collateral circulation and coronary artery bypass surgery. *J Clin Invest* 1972;51:2556-65.
45. Dağdelen S. Editöryel yorum: Koroner arter hastalığında kollateral dolaşım ve sol ventrikül fonksiyonları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:96-7.
46. 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.
47. Spain DM, Bradess VA, Iral P, Cruz A. Intercoronary anastomotic channels and sudden unexpected death from advanced coronary atherosclerosis. *Circulation* 1963;27:12-7.
48. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol* 1976;37:345-51.
49. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1256-62.
50. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38:263-71.
51. 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.
52. Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol* 1974;69:371-8.
53. Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol* 1974;33:195-200.

54. 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.
55. de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:197-202.
56. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988;61:677-84.
57. Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002;105:168-73.
58. Seiler C, Billinger M, Fleisch M, Meier B. Washout collateralometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart* 2001;86:540-6.
59. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-9.
60. Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:949-55.
61. McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J* 1993;14:336-43.
62. 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.