

Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım Varlığının Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi Olabilir mi?

Dr. İzzet Tandoğan*, Dr. Tayfun Altınok*, Dr. Halil Aslan**, Dr. Alpay T. Sezgin**

Dr. İrfan Barutcu**, Dr. Ertan Yetkin**, Dr. Ramazan Özdemir**, Dr. Mehmet İleri**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji ve Radyoloji Anabilim Dalları, Malatya

** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Koroner arter hastalığında (KAH) koroner kollateral dolaşım (KKD) gelişmesinin, sol ventrikül (LV) fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığı tartışılmaktır. Bu çalışmanın amacı KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Bu amaçla 76 hasta (39 kadın, 37 erkek, yaş ortalaması 61 ± 17) üzerinde prospektif olarak çalıştık. Koroner anjiyografide sadece sol ön inen koroner arterde ve en az % 85 daralma olan hastalar çalışmaya alındılar. Koroner kollateral dolaşım varlığı Rentrop klasifikasyonuna göre belirlendi (Evre-0: KKD yok, Evre-1: Tikali damarın küçük yan dalları KKD ile doluyor, Evre-2: Tikali damarın epikardiyal segmenti KKD ile kısmen doluyor, Evre-3: Tikali damarın epikardiyal segmenti KKD ile tamamen doluyor). Sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ve sol ventrikül segment skoru (sağ ön oblik pozisyonda segmentler normokinezi 0, hipokinezi 1, akinezi 2, diskinezi 3 ve anevrizma 4 puan olarak skorlandı) ile belirlendi. Hastaların KKD evresine göre LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları belirlendi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Yetmiş altı hastanın 21 tanesinde KKD yoktu, 55 tanesinde ise vardı. Evre-0 (KKD yok) hasta grubunda LV fonksiyon skoru ortalaması (2.28 ± 2.1) KKD olan grubun (Evre-1,2,3) ortalamasından (3.39 ± 2.1) anlamlı ölçüde farklı bulunmadı ($p > 0.05$). İlginç olarak KKD evresi arttıkça LV fonksiyon skoru ortalaması artıyordu ($p < 0.05$). LV fonksiyon skoru ortalamasının en yüksek değeri gösterdiği grup evre-3 idi (4.25 ± 2.5) ($p < 0.05$). Hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonu KKD olmayan grupta 49 ± 11 ve olan grupta 46 ± 17 idi ve farklı bulunmadı.

Sonuç: Bu bulgularla KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonu üzerinde koruyucu etkisinin olmadığı kanısına varıldı. Hastalarımızda KKD evresi arttıkça LV fonksiyonlarının daha da kötüleşiyor olması ilginçtir. KKD'si iyi gelişmiş olan hastalarda, KAH şiddetinin daha fazla olması bu sonuç üzerinde rol oynayabilir. (Ana Kar Der, 2002;2: 91-5.)

Anahtar Kelimeler: Kollateral dolaşım, sol ventrikül fonksiyonu, koroner anjiyografi

Giriş

Koroner kollateraller normal insan kalbinde bulunan potansiyel kanallardır (1-2). Koroner arterlerde bir daralma olduğunda, oluşan basınç gradiente bağılı olarak kollateral damarlar genişler ve alternatif bir akım yolu sağlarlar (3). Kısaca, koroner kollateral dolaşım (KKD) yeni bir oluşum değildir ve koroner daralma sonucu oluşan basınç gradiente bağılı olarak önceden var olan kanalların genişlemesi ile meydana gelir (4).

Koroner arter hastalığında (KAH) KKD varlığının

fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir. Koroner arter hastalığında KKD gelişmiş olmasının sol ventrikül (LV) fonksiyonları (5-12), angina eşiği (13-14), egzersiz toleransı (15-16), aritmi gelişimi (17-18) ve ani ölüm (19) üzerine etkilerine yönelik olarak yapılan çalışmalarla net sonuçlar elde edilememiştir ve sonuçlar çelişkilidir.

Bu çalışmanın amacı, KAH'da KKD varlığının ve KKD kalitesinin LV fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler

Hasta Grubu: Nisan 2000 – Şubat 2001 yılları arasında kliniğimize başvuran 76 hasta üzerinde ile-

riye dönük olarak çalıştık. Yapılan koroner anjiyografide sol ön inen koroner arter gövdesinde ve en az %85 darlık saptanan hastalar çalışmaya alınındılar. Son 1 ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirenler, daha önce koroner revaskülarizasyon yapılmış olanlar ve LV fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar.

Koroner anjiyografi ve koroner kollateral dolaşım: Hastalara standart Judkins teknigi uygulanarak sağ ve sol koroner anjiyografi ve ventrikülografi yapıldı. Sadece sol ön inen koroner arter gövdesinde ve en az %85 darlık saptanan hastalar çalışmaya alınındılar. Diğer iki koroner arter normaldi ya da darlık %50'nin altında idi. Koroner kollateral dolaşım varlığı ve evresi Rentrop klasifikasyonuna göre belirlendi (20). Buna göre Evre-0: KKD yok, Evre-1: Tikali damarın küçük yan dalları KKD ile doluyor, Evre-2: Tikali damarın epikardiyal segmenti KKD ile kısmen doluyor, Evre-3: Tikali damarın epikardiyal segmenti KKD ile tamamen doluyor.

Sol ventrikül fonksiyonları: LV fonksiyonları ventrikülografi ve ekokardiyografi ile belirlendi. Ventrikülografide daha önce de belirlendiği şekli ile sağ anteriyor oblik pozisyonda 5 segment üzerinden (anterobazal, anterolateral, apikal, inferior, posterobazal) belirlendi (10). Her segmentin skoru rakamsal olarak şu şekilde ifade edildi: 0-normokinezzi, 1-hipokinezzi, 2-akinezzi, 3-diskinezzi ve 4-anevrizma. Sol ventrikül fonksiyon skoru segmentlerin toplam puanı olarak ifade edildi.

Tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı ve LV ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle belirlendi (Toshiba SSA). Rentrop klasifikasyonuna göre belirlenen KKD evrelerindeki hastaların LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalaması değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Istatistik: Hastalara ait veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. P<0.05 olan değerler istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Hastalara ait klinik özellikler

Hasta sayısı	76
Yaş (yıl)	61 \pm 17
Cins (K/E)	39 / 37
Angina (Karalı / Kararsız)	30 / 46
Diyabet	19
Hipertansiyon	35
Sigara kullanımı	42

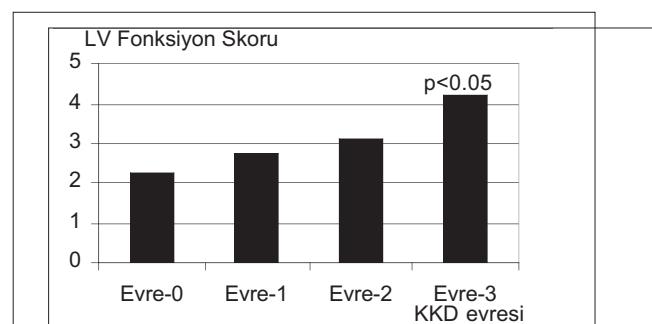
Bulgular

Çalışmaya toplam 76 hasta (39 kadın, 37 erkek, yaş ortalaması 61 ± 17 yıl) alındı. Hastalara ait klinik özellikler Tablo-1'de izlenmektedir.

Toplam 76 hastanın hepsinde sadece sol ön inen koroner arterde ve en az %85 darlık mevcuttu ve bu çalışmaya alınma kriteriydi. Hastaların 21 tanesinde KKD yoktu (Evre-0), 55 tanesinde ise KKD vardı. Koroner kollateral dolaşımı saptanan 55 hastanın 9 tanesinde Evre-1, 19 tanesinde Evre-2 ve 27 tanesinde Evre-3 KKD saptandı.

Tüm hastaların LV fonksiyon skoru ve ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu belirlendi. Koroner kollateral dolaşım evresine göre LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları Tablo-2'de izlenmektedir. Koroner kollateral dolaşımı olmayan Evre-0 grubunun LV fonksiyon skoru ortalaması $2,28 \pm 2,1$, KKD'si olan grubun (Evre-1,2,3) ise $3,39 \pm 2,1$ olarak belirlendi ve aradaki fark istatistik olara anlamlı değildi ($p>0.05$). Koroner kollateral dolaşımı olan grupta LV fonksiyon skoru ortalaması Evre-1 grubunda $2,77 \pm 2,6$, Evre-2 grubunda $3,15 \pm 2,8$ ve Evre-3 grubunda $4,25 \pm 2,5$ olarak bulundu. Sol ventrikül fonksiyon skoru ortalaması KKD'si olan gruplar arasında fark göstermiyor ($p>0.05$). Fakat, KKD Evre-3 olan grubun LV fonksiyon skoru ortalaması ($4,25 \pm 2,5$) KKD'si olmayan Evre-0 grubunun LV fonksiyon skoru ortalamasından ($2,28 \pm 2,1$) daha yükseltti ($p<0.05$). Burada dikkati çeken bir diğer husus KKD evresi ile LV fonksiyon skoru ortalamasının birbirlerine paralel bir şekilde artmaları ve azalmaları idi ve bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Şekil-1).

Hastaların KKD evresine göre ekokardiyografi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları Evre-0 grubunda $49,07 \pm 11$, Evre-1 grubunda $47,9 \pm 32$, Evre-2 grubunda $49,34 \pm 7$ ve Evre-3 grubunda %



Şekil-1:Hastaların kollateral dolaşım (KKD) evresine göre sol ventrikül (LV) fonksiyon skoru,

$43,44 \pm 14$ idi (Tablo-2). Koroner kollateral dolaşımı Evre-0 olan grubun LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması KKD'si olan grubun (Evre1,2,3) ortalamasından ($\% 46,89 \pm 17$) farklı bulunmadı ($p>0,05$). Koroner kollateral dolaşım gelişiminin en iyi olduğu grup olan Evre-3 grubunun LV ejeksiyon fraksiyonu ortalaması da KKD'si olmayan Evre-0 grubunun ortalamasından farklı değildi ($p>0,05$) (Şekil-2).

Hastalara ait klinik parametreler değerlendirildiğinde diyabeti olan hasta grubunda KKD gelişiminin daha az olduğu görüldü. Fakat bu bulgu, sonuçlarımız üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. Diğer klinik parametrelerin sonuçlarımız üzerinde bir etkisi izlenmedi.

Tartışma

Koroner kollateraller normalde koroner arterler arasında bulunan ortalama 40 mm çaplı oluşumlar olup önemsiz miktarda kan taşıma görevi sürdürürler ve standart koroner anjiyografi ile izlenemezler (21). Koroner arterlerde bir daralma geliştiğinde ise daralmanın neden olduğu basınç gradiyentine bağlı olarak bu kollateraller genişlerler, taşıdıkları kan miktarı artar ve anjiyografik olarak görünür bir hal alırlar (22, 23). Obstrüksiyon durumunda ortaya çıkan ve dolaşım fonksiyonu üstlenen KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarla net sonuçlar alınamamıştır. Koroner arter hastalığında KKD varlığının angina eşiği, egzersiz kapasitesi, aritmi gelişimi ve ani ölüm üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmalarla net sonuçlar elde edilememiştir (5-19). Biz çalışmamızda KAH'lı hastalarda KKD varlığının ve evresinin LV fonksiyonları üzerinde olumlu yönde bir etkisinin olduğunu saptayamadık.

Koroner arter hastalığı durumunda KKD gelişmesinin, KKD olmayan gruba göre angina, kalp yetersizliği, aritmi gibi komplikasyonlara karşı, kısmen de olsa koruyucu olması beklenir. Flameng ve ark.(24), KKD ile sağlanan perfüzyonun % 90 darlık bulunan bir koronerin sağladığı perfüzyona eşit ol-

Tablo: 2.Kollateral dolaşımı olan ve olmayan hastalarda LV fonksiyon skoru ve ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları.

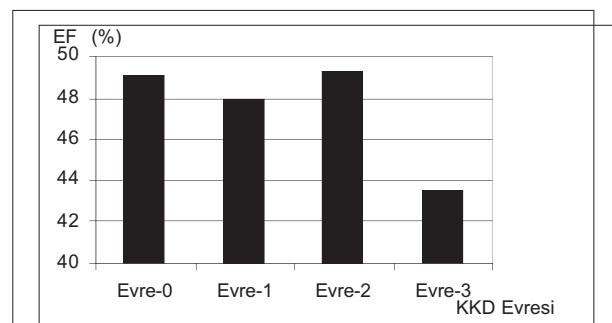
Kollateral dolaşım	(n)	LV Skoru	EF (%)
Evre-0	(21)	$2,28 \pm 2,1$	$49,07 \pm 11$
Evre-1	(9)	$2,77 \pm 2,6$	$47,9 \pm 32$
Evre-2	(19)	$3,15 \pm 2,8$	$49,34 \pm 7$
Evre-3	(27)	$4,25 \pm 2,5$	$43,44 \pm 14$

LV: Sol ventrikül , EF: Ejeksiyon fraksiyonu

duğunu saptadılar. Bu kanıt, KAH'da KKD varlığı durumunda infarkt alanında canlı hücrelerin bulunmasını ve LV fonksiyonlarının KKD olmayan gruba göre daha iyi korunması gerektiği sonucunu doğur (25,26).

Biz çalışmamızda KAH'lı hastalarda KKD varlığı durumunda LV fonksiyonlarının, KKD olmayan gruba göre daha iyi, korunmuş olacağını umuyorduk. Sonuçta böyle bir etki saptayamadığımız gibi KKD olan grupta LV fonksiyon skorunun daha yüksek olduğunu (daha bozulmuş) gördük; fakat bu istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Koroner kollateral dolaşım gelişiminin en iyi olduğu Evre-3 grubunda ise LV fonksiyon skoru, KKD olmayan gruptan anlamlı derecede daha yüksekti, bozuktu ($p<0,05$). Ayrıca, KKD evresi ile LV fonksiyon skoru orantılı olarak yükseliyor ve düşüyor ($p<0,05$). Sonuçlarımız KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonlarının korunmasında rolü olmadığı yönündeydi. Hatta KKD gelişiminin en iyi olduğu grupta LV fonksiyonlarında bozulma daha fazlaydı. Biz bu sonucu KKD'nin LV fonksiyonlarının korunmasında bir rolü olmamakla beraber KKD gelişmiş hastalarda KAH ciddiyetinin ve yaygınlığının KKD gelişmemiş gruba göre daha fazla olmasına bağladık. Yine KAH'da miyokard infarktüsü sonucu LV fonksiyonlarında bozukluk gelişmesi akut bir olaydır, KKD gelişimi ise kronik bir olaydır. Yapılan çalışmalarla akut koroner tikanmayı takiben KKD'nin anjiyografik olarak görünür hale gelmesinin en erken 24 saat sonra olduğu (27) ve bu sürenin yedi haftayı bulabileceği belirtilmiştir (28).

Yapılan çalışmalarla perkutan transluminal koroner anjiyoplasti esnasında ilgili damarda KKD varlığı durumunda bu bölgede iskeminin azaldığı saptandı (29,30). Weisman ve ark. (31) KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonlarını koruyucu olduğunu ileri sürdüler. Gerald ve ark.(32), Werner ve ark. (9), Car-



Şekil-2: Hastaların kollateral dolaşım (KKD) evresine göre EKO ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalamaları.

roll ve ark. (10) ve daha pek çok araştırmacı ise KKD varlığının LV fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisinin olmadığını gösterdiler (33-35). Hirai ve ark. (35) miyokard infarktüsü geçiren hastalarda KKD varlığının LV anevrizma gelişimini engellediğini gösterdiler. Fakat aynı araştırmacılar KKD'nin bu etkisinin akut bir etki olduğunu, sonraki dönemde KKD'nin LV fonksiyonlarını korumada etkin olmadığını saptadılar. Biz çalışmamızda akut miyokard infarktüsü geçiren hastaları almadık; kronik dönemdeki bu hastalarımızda KKD'nin LV fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gördük.

Sonuçlarımız üzerinde etkili olabilecek bir diğer faktör KKD'nin saptanmasındaki yetersizliktir. Anjiyografik olarak saptanan kollateraller toplam kollateral ağını sadece küçük bir parçasını oluştururlar. Zira anjiyografik olarak intramural kollateralleri izlemek mümkün değildir (35). Ayrıca, kollaterallerin anjiyografik olarak görünür hale gelmesi için 100 mm çapın üzerine çıkması gereklidir; daha küçük çaplı kollateraller anjiyografik olarak izlenemezler (35). Sadece anjiyografik olarak izlenebilen kollateralleri dikkate alarak KKD'nin LV fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisinin olmadığını yönelik sonucumuz benzer pek çok çalışmanın sonucu ile uyumludur (10, 32-35).

Sonuç

Koroner arter hastalığında KKD varlığının ve kalitesinin LV fonksiyonları üzerinde bir etkisinin olmadığı kanaatine varıldı. Bu konuda kollateral yapıyı daha ayrıntılı gösterebilecek daha ileri yöntemlerle yapılacak yeni çalışmalar gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Gensini GG, Dacosta BCB. Coronary collateral circulation in living man. Am J Cardiol 1969; 24: 393-400
- Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. Circulation 1974; 50: 831-7.
- Aytan Y, Koşar F. Kollateral dolaşım. MN Kardiyoloji 200;7:64-70
- Turhan S, Güleç S, Tutar E, Altın T, Dinçer İ, Oral D. Diyabetes mellitus erkeklerde koroner kollateral oluşumunu olumsuz etkiliyor. 17. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. 2001 (Abstr.)
- 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.
- 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.
- 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.
- Waiwright RJ, Maisey MN, Edwards AC, Sowton E. Functional significance of coronary collateral circulation during dynamic exercise evaluated by thallium-201 myocardial scintigraphy. Br Heart J 1980; 43: 47-55
- Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figgulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. Circulation 2000; 102: 2959-65.
- Carroll RJ, Verani MS, Falsetti HL. The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. Circulation 1974 ; 50: 709-813.
- Frick MH, Korhola O, Valle M, Riihimaki E, Wiljasalo M. Radiologically detected collaterals and regional myocardial flow responses to ischaemia in ischaemic heart disease. Ann Clin Res 1976; 8: 241-7.
- Frick MH, Valle M, Korhola O, Riihimaki E, Wiljasalo M. Analysis of coronary collaterals in ischaemic heart disease by angiography during pacing induced ischaemia. Br Heart J 1976 ; 38: 186-96.
- Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. N Engl J Med 1971 ; 284: 1277-81.
- Levin DC, Kauff M, Baltaxe HA. Coronary collateral circulation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973; 119: 463-73.
- Knoebel SB, McHenry PL, Phillips JF, Paulette FJ. Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. Circulation 1972; 46: 84-94.
- Iskandrian AS, Tendler S, Mintz GS, Bemis CE, Kimbiris D, Segal BL. Significance of collateral circulation in patients with left main coronary artery disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1978; 4: 135-41.
- Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH. The effects of nifedipine on myocardial blood flow and contraction during ischemia in the dog. Circulation 1982; 65: 49-53.
- Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. Basic Res Cardiol 1974 ; 69: 371-8.
- Bloor CM. Functional significance of the coronary collateral circulation. A review. Am J Pathol 1974 ; 76: 561-88.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985 ; 5: 587-92.

21. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events.J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1522-8.
22. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation.Circulation 1974 ; 50: 831-7.
23. Bloor CM, White FC. Functional development of the coronary collateral circulation during coronary artery occlusion in the conscious dog. Am J Pathol 1972 ; 67: 483-500.
24. Flameng W, Wusten B, Winkler B, Pasik 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.
25. Hochman JS, Bulkley BH. Pathogenesis of left ventricular aneurysms: an experimental study in the rat model. Am J Cardiol 1982; 50: 83-8.
26. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage.Circulation 1987; 75: 299-306.
27. 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.
28. Schaper W, Schaper J, Xhonneux R, Vandesteene R. The morphology of intercoronary anastomoses in chronic coronary artery occlusion. Cardiovasc Res 1969; 3: 315-23.
29. Mizuno K, Horiuchi K, Matui H, et al. Role of coronary collateral vessels during transient coronary occ-lusion during angioplasty assessed by hemodynamic, electrocardiographic and metabolic changes. J Am Coll Cardiol 1988 ; 12: 624-8.
30. de Bruyne B, Meier B, Finci L, Urban P, Rutishauser W. Potential protective effect of high coronary wedge pressure on left ventricular function after coronary occlusion.Circulation 1988; 78: 566-72.
31. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. Circulation 1988; 78: 186-201.
32. Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size.Am Heart J 1993;126: 937-45.
33. Goldberg HL, Goldstein J, Borer JS, Moses JW, Collins MB. Functional importance of coronary collateral vessels.Am J Cardiol 1984 ; 53: 694-9.
34. Lee CW, Park SW, Cho GY, 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.
35. 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.
36. Hirai T, Fujita M, Yoshida N, Yamanishi K, Inoko M, Miwa K. Importance of ischaemic preconditioning and collateral circulation for left ventricular functional recovery in patients with successful intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am Heart J 1993 ; 126: 827-31.



Van-Muradiye Şelalesi - Yard.Doç.Dr.Tekin Yaşar