

## Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım ve Sol Ventrikül Fonksiyonları

Koroner kollaterallerin (KK) normal kalplerde gerçek ve potansiyel kan damarları olarak bulunduğu kabul edilmektedir (1). Daha sonra koroner arterin tıkanması veya ciddi iskemiye neden olması sonrası koroner akım gradyenti ve iskemi, bu potansiyel alternatif damarsal yapıların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (2). Bu nedenle KK'leri; yeni damarlar yerine, ihtiyaç duyulana kadar görünürde olmayan nonfonksiyonel damarlar olarak tanımlamak daha doğru olacaktır (3). Ayrıca koroner kollateraller normal koroner arterler gibi vasoaktif aminlere hemodinamik cevap vermektedir (4). Diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyon geliştiği, sitokinlere endotelial vazodilatatör cevabın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişimi cevabının yetersiz olduğu gösterilmiştir (5,6). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezisi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının koroner kollateral gelişimini olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir (7,8).

Önemli mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen, koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizmaları ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Çünkü bu mekanizmalar kötüleşen miyokardı tekrar canlandırma konusunda yapılagelen yeni tedavi seçeneklerine ışık tutmaktadır. Halen canlılığını yitirmekte olan miyokardiyal bölgelerde gen terapisi ve büyüme faktörleri (VEGF, Fibroblast Büyüme Faktörü, Onkostatın) ile yapılan yeni çalışmalar koroner kollateral dolaşımı ve dolayısı ile neovaskülarizasyonu artırmaya yöneliktir. Bu tedavi yaklaşımları ilk olarak periferik arter hastalarında denenmiş ve daha sonra olumlu etkileri görüldüğünde iskemik kardiyomyopati hastalarında çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar miyokardiyal perfüzyonun arttığını ve klinik rahatlama sağlandığını göstermiş ve bu olumlu etkiler miyokardiyal neovaskülarizasyonla ilişkilendirilmiştir (9,10).

Koroner kollateral dolaşımın fizyopatolojisini inceleyen çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak koroner kollateral dolaşım varlığının veya artan kollateral derece-

sinin sol ventrikül fonksiyonları veya iyileşmesi ile olan olumlu korelasyonu şu anda iyi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar kollateral dolaşımın miyokardiyal iskemiye azaltıcı etkisini, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda distal yatağın tek kanlanma kaynağı olduğunu, infarkt alanını azalttığını, sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu yönde artırdığını, ventriküler anevrizma formasyonunu azalttığını ve hepsinden önemlisi sürviyi arttırdığını göstermiştir (11,12). Koroner iskemi sırasında hazır durumda bulunan ve akım stresi etkisi ile ve vasoaktif aminler sayesinde ilk planda oluşan kollateraller daha zayıf olup subepikardiyal sahayı beslemektedir, ancak iskemik cevabın artması kronik dönemde ve neovaskülarizasyon sürecinden geçerek gelişen subendokardiyal kollaterallerin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Distal koroner kollateral akım, normal koroner akımın %28 ini sağladığı koşullarda lezyonlu miyokardiyal segmentte iskeminin oluşmadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Rentrop sınıflaması ile birlikte iyi korelasyon gösteren, fakat daha kantitatif veriler içeren ve miyokard perfüzyonu hakkında fikir veren yeni ölçüm parametreleri geliştirilmiştir (13-15). Bunlardan en önemlisi balon oklüzyonu veya total oklüzyon sırasında aortik akım ile distal koroner akımın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kollateral akımdır (Pressure-derived fractional collateral blood flow). Bu yöntem kullanılarak yapılan detaylı çalışmalarda bu oranın > %24 olması durumunda anlamlı olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu, sol ventrikül sistol ve diastol sonu volümünün daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eko-kardiyografik olarak kaydedilen duvar iyileşme skor indeks ve kollateral akım arasında olumlu yönde ve iyi derecede korelasyon olduğu ( $r=0.61$ ,  $p<0.01$ ) gösterilmiştir (15).

"Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım Varlığının Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi Olabilir mi?" başlıklı makale (16) esasen önemli bir konuyu ele almaktadır. Çalışmanın sonucunda beklenenin tam aksine koroner kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemediği hatta olumsuz etkileme eğiliminde olduğu kanaati oldukça ilginçtir. Bu sonucun yüksek prediktif de-

ğerle ele alınması doğrusu bir çok bilinenin tekrar gözden geçirilmesi anlamına gelmektedir. Bu sonuç koroner kollateral gelişiminin çekinilmesi gereken bir vasküler yapılanma fikrini uyandırmaktadır. Oysa bu vasküler yapılanmanın "preconditioning" i artırdığı iskemik hasarı azalttığı, sol ventrikül fonksiyonlarını koruduğu ve surveyi artırdığı iyi bilinmektedir. Bu tartışmalı sonuca varılmasında çalışmanın vaka grubu, metodolojisi ve istatistiksel analizi ile ilgili faktörler rol oynamış olabilir. Kanaatimce çalışmada bu parametreler bakımından bazı çekinceler bulunmaktadır. Bunların bazılarını şu şekilde sıralamak mümkündür; birincisi çalışmada olguların sistemik hastalıkları olmadığı belirtildiği halde önemli bir kısmı sigara içmekte olup, diyabetik ve hipertansiftir. Bu sistemik hastalıklar hem koroner kollateral gelişimini anlamlı olarak etkilemekte, hem de direkt sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu nedenle bu çalışma grubunda hastaların koroner kollateral gelişimlerini sadece koroner darlık ile ilişkilendirmek ve sol ventrikül fonksiyonlarını da sadece kollateral varlığı ile açıklamak yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Bu klinik durumların varyans analizi ile bağımsız faktörler olup olmadıklarının çalışma içerisinde gösterilmesi ve daha sonra istatistiksel olarak anlamlı ise subgroup olarak analiz edilmeleri daha doğru olabilirdi. Çalışma içerisinde bahsedilen diyabetik hastalarda koroner kollateralin daha az olması ve çalışma sonuçlarına etki etmemesi ifadesi hiçbir veri ve istatistiksel ifade içermemektedir. Diğer bir konu 1 aydan daha eski miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastaların oranlarının koroner kollateraline ayırt edilmemiş olmalarıdır. Çünkü eski miyokard infarktüsü geçirmiş olan ve olmayan hastaların koroner kollateral dolaşımaları ne olursa olsun sol ventrikül fonksiyonları birbirinden farklı olacaktır. Bu alt grubunda çalışma istatistiğine katılması çalışmanın duyarlılığını arttırabilirdi. Diğer bir konu kategorik devamlı değişkenlik gösteren parametrelerin t testi ile karşılaştırılmasıdır. Oysa kendi içerisinde 4 gruba ayrılan kollateral derecelendirme içinde yer alan değişkenlerin ANOVA çoklu varyans analizi ile karşılaştırılması çalışmanın sonuçları bakımından daha doğru bilgi verebilir. Ayrıca çalışma içerisinde bahsi geçen 33 (Goldberg HL. Am J Cardiol 1984 ;53:694-9.), 34 (Lee CW. J Am Coll Cardiol 2000;35:949-55.) ve 35 (Hirai T. Circulation 1989;79:791-6.) numaralı literatürlere atıfta bulunulmuş ve bu çalışmalarda koroner kollateral yapılanma derecesinin sol ventrikül fonksiyonlarını koruyucu etkisinin olmadığı savunulmuştur, fakat bu çalışmalar dikkatle incelenirse bilakis koroner kollateral gelişiminin sol ventrikül fonksiyonlarını anlamlı derecede artırdığına-koruduğuna dair sonuçları görülecektir.

**Dr. Sinan Dağdelen**  
**Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma**  
**Hastanesi Kardiyoloji Kliniği- İstanbul**  
**Kaynaklar**

1. Aleyda M, S. Mathur V, J Hall R, et al. Collateral circulation in coronary artery disease. Am J Cardiol 1985;55:58-60.
2. 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.
3. Levin DC, Kauff M, Beltaxe HA. Coronary collateral circulation. Am Roentgenol Rad Nucl Med 1973;119:463-73.
4. Frank MW, Harris KR, Ahlin K, et al. Endothelium-derived relaxing factor(nitric oxide) has a tonik vasodilating action on coronary collateral vessels. J Am Coll Cardiol 1996;27:658-61.
5. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, Forrat R, Delaye J, de Lorge M. Improved myocardial tolerance to ischemia in diabetic rabbit. J Mol Cell Cardiol 1998;30:1868-75.
6. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999;99: 2239-42.
7. 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.
8. 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.
9. Rosengart TK, Zheng PL, Patel SR, et al. Angiogenesis gene therapy: Phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. Circulation 1999;100:468-74.
10. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. Circulation 1998;98:2800-4.
11. Vanovershelde JL, Wijns W, Depre C, et al. Mechanism of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans: New insights from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. Circulation 1993;87:1513-23.
12. Charley R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. Am Heart J 1993;126:937-45.
13. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:1825-31.
14. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001;38:1872-8.
15. 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.
16. Tandoğan İ, Altınok T, Aslan H, ve ark. Koroner arter hastalığında kollateral dolaşım varlığının sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi olabilir mi? Ana Kar Der 2002; 2: 91-5.