

**KORONER ARTER EKTAZİLİ HASTALARIN ENDOTEL
FONKSİYONLARININ AKIMA BAĞLI DİLATASYON
TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Hüseyin DURSUN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ersel ONRAT
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2010

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER EKTAZİLİ HASTALARIN
ENDOTEL FONKSİYONLARININ
AKIMA BAĞLI DİLATASYON TEKNİĞİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Hüseyin DURSUN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersel ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2010

TEŐEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Eğitimimde emeği geçen ve yetiŐmemde desteğini esirgemeyen, tez çalışmasının yürütölmesi sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan değerli hocam, Anabilim Dalı BaŐkanımız sayın Doç. Dr. Ersel ONRAT baŐta olmak üzere değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Alaettin AVŞAR ve sayın Doç. Dr. Mehmet MELEK'e teŐekkür ederim. Bu dönemde birlikte çalıŐtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı personeline ve hastanemizin diğer çalıŐanlarına teŐekkürü borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi tüm yardımlarını esirgemeyen, bana her zaman destek olan anneme, babama, ağabeyime ve hayat arkadaşım eŐim Vecihe'ye minnettarlığımı sunarım...

Sevgi ve saygıyla...

Dr. Hüseyin DURSUN

AFYONKARAHİSAR 2010

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : Koroner Arter Ektazili Hastaların Endotel Fonksiyonlarının Akıma Bağlı Dilatasyon Tekniği ile Değerlendirilmesi

Tezi hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Hüseyin DURSUN

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ersel ONRAT

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Ersel ONRAT

Üye

Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

Üye

Doç. Dr. Mehmet MELEK

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.KORONER ARTER EKTAZİSİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Dağılım	4
2.1.4. Etyoloji	5
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Koroner ektazi akım özellikleri ve sınıflandırılması	10
2.1.7. Klinik	11
2.1.8. Tedavi	12
2.2. ENDOTEL ve FONKSİYONLARI	13
2.2.1. Endotel ve vazomotor tonus	14
2.2.2. Endotelden Salınan önemli vazoaktif maddeler	15
2.2.2.1. Nitrik oksit (NO)	15
2.2.2.2. Prostaglandin	17
2.2.2.3. Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör	17
2.2.3. Endotel disfonksiyonu	18
2.2.4. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve önemi	19
2.2.4.1. NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen testler	20
2.2.4.2. Akıma bağılı dilatasyon değerlendirme yöntemi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel analizler	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40

7. ÖZET	41
8. SUMMARY	43
9. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
KAG	: Koroner anjiyografi
KAE	: Koroner arter ektazisi
NO	: Nitrik oksit
LAD	: Sol ön inen koroner arter
RCA	: Sağ koroner arter
LMCA	: Sol ana koroner arter
CASS	: Coronary Artery Surgery Study
CX	: Sirkumfleks arter
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes mellitus
MMP	: Matriks metalloproteinaz
TIMP	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TAF	: Trombosit aktive edici faktör
ESM	: Ekstraselüler matriks
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
CRP	: C reaktif protein
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
MBG	: Myocardial blush grade
MI	: Miyokard infarktüsü
KABG	: Koroner arter bypass greft
PI₂	: Prostaglandin
EDHF	: Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
TGFβ	: Transforme edici büyüme faktörü β
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein
IL-8	: İnterlokün-8

EKGF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	: NO sentetaz
Ca⁺²	: Kalsiyum
BH4	: Tetrahidrobiopterin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
GC	: Guanilat siklaz
GTP:	: Guanosin trifosfat
GMP	: Guanosin monofosfat
K⁺	: Potasyum
USG	: Ultrasonografi
EKG	: Elektrokardiyogram
2D	: İki boyutlu
ABV	: Akıma bağlı vazodilatasyon
IVUS	: İnvasküler ultrasound

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-I	: KAE etyolojisinde yer alan patolojiler	5
Tablo-II	: NO salınımına neden olan uyarıcılar	16
Tablo III	: Akıma bağlı dilatasyon hesaplaması	28
Tablo-IV	: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	30
Tablo V	: Hastaların laboratuvar özellikleri	31
Tablo VI	: Hastaların ekokardiyografi bulguları	32
Tablo VII	: KAE hastalarının anjiyografik ektazik damar dağılımı	33
Tablo VIII	: Brakiyal arter bazal çap, % akıma bağlı dilatasyon değişim değerleri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	3
Sol ana koroner arterde (LMCA) tespit edilen ektazinin anterior-posterior projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü	
Şekil 2.	16
Endotel hücreleri tarafından NO üretimi	
Şekil 3.	18
Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı vazodilatatör (EDRF) ve vazokonstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır.	
Şekil 4.	24
Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü	
Şekil 5.	25
Sfigmomanometrinin ve transducerin yerleştirilmesi	
Şekil 6.	34
Akıma bağlı dilatasyonun % değişiminin gruplar arası karşılaştırmasının gösterildiği kutu-nokta grafiği.	

I. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar halen dünyada ve ülkemizde erişkin yaş grubundaki en önemli ölüm nedeni olarak yerini korumaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı doğrudan koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkilidir (1).

Amerika Birleşik Devletlerinde 60 yaş öncesi her 3 erkekten ve her 10 kadından birinin önemli bir kardiyovasküler hastalığa yakalandığı bildirilmektedir (2). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 10 yıllık izleminde, ülkemizde 1.050.000 koroner arter hastası olduğu ve bu sayının 2010 yılında 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmektedir. Her yıl yaklaşık 65.000 kişi de KAH'a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (3).

Günümüzde KAH'ın tanısı büyük ölçüde koroner anjiyografi (KAG) yöntemi ile konulmaktadır (4). KAG'de tıkaçıcı lezyonlar dışında lokal veya diffüz olabilen damar genişlemeleri de izlenebilmektedir. Koroner arter ektazisi (KAE) olarak bilinen bu anjiyografik görünümün, aterosklerozdan farklı bir patofizyolojik olay şeklinde geliştiği gösterilmiştir (5).

KAE, epikardiyal koroner arterin bir bölümünün tıkaçıcı lezyon olmaksızın, komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (5). KAG'lerde KAE sıklığının % 0.3-5.3 arasında olduğu bildirilmektedir (6,7). Sıkça eşlik eden KAH nedeniyle KAE etyopatogenezinde çoğunlukla aterosklerozun olduğu gösterilmiş, buna ilaveten histolojik değerlendirmelerde medya tabakasındaki musküloelastik yapının bozukluğu saptanmıştır (8).

KAG, koroner anatomi konusunda bilgi vermekle birlikte damar duvar yapısındaki subklinik değişiklikleri göstermez. Vasküler biyologlar aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel disfonksiyonu olduğu konusunda

hem fikirdirler (9). Endotel disfonksiyonu, varlığında damardaki en önemli vazodilatatör ajan olan nitrik oksit (NO) üretimi bozulur (8,9).

Noninvazif ultrasonografik yöntemler aterosklerozun epikardiyal damarlara özgü olmayan sistemik bir hastalık olduğu bilgisinden hareketle farklı bölgelerdeki arteriyel yapılardan fikir edinilmesini sağlamaktadır. Endotel disfonksiyonu tesbitinde kullanılan bu ultrasonografik yöntemlerden birisi de akıma bağlı dilatasyon tekniğidir. Akıma bağlı dilatasyon, endotel disfonksiyonu derecesi ve yaygınlığını öngörmeye sık kullanılan ve güvenilir bir yöntemdir. Brakiyal artere uygulanır ve belirli bir süre yapılan arter kompresyonu sonrası damardaki genişleme kapasitesinin ölçülmesi esasına dayanır (10).

Biz de bu çalışmamızda Akıma bağlı dilatasyon tekniğini kullanarak tıkaçıcı darlık oluşturmayan (izole) KAE'li hastaların endotel fonksiyonlarını normal koroner arterlere sahip bireylerle karşılaştırarak endotel disfonksiyonu varlığını ortaya koymaya çalıştık.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER EKTAZİSİ

2.1.1. TANIM

Koronar arter ektazisi (KAE), konjenital veya edinsel bir koroner anomali olup, epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesidir (5,11) (Şekil 1). Darlık oluşturan koroner arter hastalığı (KAH)'ın eşlik etmediği koroner arter dilatasyonu izole KAE olarak tanımlanır (12,13).



Şekil-1: Sol ana koroner arterde (LMCA) tespit edilen ektazinin anterior-posterior projeksiyondaki anjiyografik görüntüsü (7).

KAE sınıflamasında çeşitli tanımlamalar kullanılmaktadır (14). Ektazinin koroner arterdeki yaygınlığına göre koroner arterin tamamı ektazik ise diffüz, lokalize bir kısmı ektazik ise fokal olarak tanımlanır. Bir diğer sınıflama da sakküler ve fuziform ektazi tanımlaması olup sakküler ektazi transvers çapın, fuziform ektazi ise longitüdüal çapın daha büyük olduğu ektazilerdir (15).

Bir diğer tanım olan diffüz koronaropati terimi de, koroner arterlerde kritik darlık olmaksızın, sol ön inen arter (LAD) ve sağ koroner arterde (RCA) birlikte diffüz fuziform genişlemeler için kullanılmaktadır (12).

Tunick ve arkadaşları fusiform genişlemeler için ektazi, lokal, sferik veya sakküler genişlemeler için “diskret anevrizma” ifadesini kullanmışlardır (16).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

KAE ile ilgili çalışmaların en büyüğü olan Coronary Artery Surgery Study (CASS) de 20.087 hastanın 978’inde (% 4.9) KAE saptanmıştır (17). Bunun dışında yapılan farklı çalışmalarda sıklığı % 0.3-5.3 olarak tespit edilmiştir (7). İzole KAE sıklığı ise % 0.12-1.3 arasındadır (13). Bu farklı sıklık yüzdeleri tanı kriterlerinin farklı olmasından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmıştır (7,18).

Giannoglou ve arkadaşları 10.524 hastada KAE insidansını % 2.7, izole KAE sıklığını ise % 0.35 olarak tespit etmiştir (19) Kruger ve arkadaşları ise 16341 anjiyografide insidansı % 3.1 olarak bulmuşlardır (12). Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığı %1.08 olarak bulunmuştur (20).

KAE’nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (17,21).

2.1.3. DAĞILIM

KAE’nin en sık görüldüğü yerler sağ koroner arter (RCA)’nın proksimal ve orta segmentleridir (% 40–87). RCA’nın KAE açısından neden bu kadar sık tutulduğunun nedeni henüz belli değildir. RCA’yı sırasıyla sol koroner arter (LAD) (%25–50) ve sirkumfleks arter (CX) (%24– 50) izler. Sol ana koroner arter (LMCA)’de (%7) ektazi oldukça nadirdir (22,23).

KAE’nin görüldüğü vakalarda % 60 oranında tek koroner arter tutulumunun olduğu, her üç koroner arterin ise % 20 oranında tutulduğu bildirilmiştir (24).

2.1.4. ETYOLOJİ

KAE'leri konjenital veya kazanılmış olabilirler. Etyolojisinde %50 ateroskleroz, % 20-30 konjenital, % 10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıklarının rol aldığı düşünülmektedir (5,18).

Ateroskleroz etyolojide en sık karşılaşılan durum olup, diğer etyolojik nedenler arasında; Sifiliz, Poliarteritis Nodosa, Takayasu Arteriti, Kawasaki, Skleroderma, Ehlers-Danlos Sendromu, bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar ile son yıllarda perkutan girişimsel yöntemlerin artmasıyla birlikte damar duvarında oluşan travma (PTCA) sayılabilir.

Katkıda bulunan diğer nedenlere örnek olarak, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) genotipi, yüksek homosistein düzeyleri, sigara içiciliği, kokain kullanımı, matriks metalloproteinazlar (MMPs) ve metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMPs) arasında dengesizlik, herbisid kullanımı sayılabilir. KAE etyolojisinde yer alan patolojiler tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: KAE etyolojisinde yer alan patolojiler

Konjenital nedenler	Kazanılmış nedenler
<ol style="list-style-type: none">1. Konjenital kalp hastalıkları2. Arteriyovenöz malfarmasyon3. Koroner fistüller4. Genetik veya kalıtsal hastalıklar:<ul style="list-style-type: none">Marfan sendromuNörofibromatozis tip 1Polikistik böbrek hastalığıHereditör hemorajik telenjektaziEhlers-Danlos SendromuFibromusküler displaziADE genotipiYüksek homosistein düzeyleriMMP'ler ve TIMP'ler arasında dengesizlik,	<ol style="list-style-type: none">1. Aterosklerozis2. Kawasaki sendromu3. Kimyasal ajanlar (Kokain, sigara, herbisidler)4. Konnektif doku hastalıkları<ul style="list-style-type: none">Sistemik lupus eritematozusBehçet hastalığıTekrarlayan polikondritTakayasu arteritiPoliarteritis nodozaAnkilozan spondilit5. İnfeksiyonlar<ul style="list-style-type: none">Sifiliz, Mantarlar, Lyme hastalığı6. Travma (PTCA, koroner stent)

Konjenital olarak koroner arterler ile kalp boşlukları arasındaki ve koroner arterler ile diğer damarlar arasındaki anormal fistüllerin, artmış kan akımının sonucunda koroner damar dilatasyonu ve KAE oluşumu ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir (25,26).

Vakaların % 50 sinden fazlasında altta yatan neden olarak ateroskleroz suçlanmaktadır (27). En büyük KAE çalışması olan CASS'da KAE hastalarının % 90.8'inde, diğer bir çalışmada ise % 82'sinde anlamlı KAH saptanmıştır (17). Ektazik segment içerisinde yer alan aterosklerotik bir lezyonun anlamlı darlık olarak kabul edilebilmesi için, bu lezyonun ektazik segmentin komşuluğunda yer alan normal damar çapının yarısı ve üzerinde bir çapta darlık oluşturması gerekir. KAH ile olan bu sık birliktelik, ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE'nin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Araştırmacılar eşlik eden KAH'ın ektazik olmayan koronerlerde en sık LAD'de, ektazik koronerlerde ise en sık RCA'da izlendiğini bildirmişlerdir (21).

KAE'nin majör kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkisi araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, KAE'li vakalarda hipertansiyon (HT) daha sık gözlenirken, bazılarında ise HT ile ilişkisi saptanmamıştır (16,17). Bir çalışmada; KAE, diyabetes mellitus (DM) dışındaki klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (22). Demopoulous ve arkadaşları ise KAE ile birlikte kritik KAH olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan kritik KAH olan hasta grupları arasında; hiperlipidemi, HT, DM sıklığı bakımından fark olmadığını ve KAE'nin her iki cinste eşit sıklıkta olduğunu ve sigaranın KAE için risk teşkil etmediğini bildirmişlerdir (21).

Yapılan çalışmaların çoğunda, KAH eşdeğeri kabul edilen DM ile KAE arasında ters ilişki tespit edilmiştir (22, 28). DM primer olarak medyayı etkilemeden intimayı etkiler, bu nedenle negatif yeniden şekillenmeye neden olur ve endotel bağımlı dilatasyon bozulur (21,22,28).

Çalışmaların çoğunda KAE yaş ile ilişkili bulunmamıştır. Sudhir ve arkadaşları ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer KAH'lı hastalara oranla KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeylerine bağlı olabileceğini ve lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun anevrizmal KAH'a yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Buna karşın Genda ve arkadaşları ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır (23)

2.1.5. PATOFİZYOLOJİ

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter medya tabakasının musküloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybı ve medya tabakasında kollajen ve elastin birikimi ile damar duvarının incelmesidir (30,31).

Medya hasarı, damar duvarında azalmış stres toleransına neden olarak, intraluminal basıncın etkisiyle progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine yol açar (32). Aynı zamanda damar duvarının incilmesi ve duvar stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur. Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme sonucu diffüz ya da lokal ektazi gelişir (33). Medya tabakasının kabaca sağlam olduğu alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır (34).

KAE ile aterosklerozun birlikteliği sık görülse de, KAE gelişimi için aterosklerozun bulunması şart değildir. İzole KAE'li hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması ve damar duvarının zayıflaması ile sonuçlanan medya tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesidir (32)

Aterosklerozda ise histopatolojik bulgular, lokal plak büyümesine cevap olarak arteriyel yeniden şekillenmenin (remodeling) farklı formlarını içerir. Arteriyel yeniden şekillenme, lokal hemodinamik ve biyokimyasal faktörlere cevap olarak vasküler yapının değişmesidir. 3 tip yeniden şekillenme paterni tanımlanmıştır (6,35):

- 1) Konstrüktif yeniden şekillenme, eksternal elastik membran ve lümen alanının birlikte daralmasıdır.
- 2) Kompansatuvar ekspansif yeniden şekillenme, korunmuş lümen çapı ve birlikte total eksternal elastik membran yüzeyinde artış olmasıdır.
- 3) Aşırı ekspansif yeniden şekillenme de eksternal elastik membran ve lümen boyutu birlikte artmasıdır.

KAE, aşırı ekspansif yeniden şekillenmenin abartılmış formudur (35).

Glagov ve arkadaşları aterosklerotik plağın insan koroner arter yüzey alanını daraltmaya başladığı alanlarda kompansatuvar genişlemenin de başladığını belirtmişlerdir (6). Mekanizması tam olarak ortaya konamamakla birlikte, plak hacmi iç elastik laminanın %40'ına ulaştığında bu kompansatuvar genişleme duraklamaktadır (27).

KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda da ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotel hasarının makrofajlar ve metalloproteinler gibi enflamatuvar medyatörleri aktifleştirerek, damarın medya tabakasında dejenerasyona yol açtıkları, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturdukları gösterilmiştir (36).

Makrofajlar kollejenaz dahil birçok proteazı inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sentezler. Ayrıca modifiye edilmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endositozuna yanıt olarak elastaz salgırlarlar (37,38). Endotelial hücreler tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktör (TAF) de elastaz salgılanmasını uyarak endotelial hasara katkıda bulunur (39) Koroner arter duvarının bağ dokusunun özellikle proteaz aktivite ile zayıflaması, pozitif koroner yeniden biçimlenmeye neden olmaktadır (40).

Doğan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KAE'li hastalarda, artmış matriks metalloproteinaz (MMP)-9 ve MMP-3 aktivitesi tesbit etmişlerdir (41). MMP'lar, ekstraselüler matriks (ESM) yıkılmasında önemlidir. Hayvan deneylerinde MMP'nin fazla sentezlenmesi ekspansif arteriyel yeniden şekillenme ile ilişkili olup MMP baskılanmasının koruyucu olduğu gösterilmiştir (42). Gen polimorfizmi, ektazi gelişimi için önemli role sahip olan artmış MMP-3 artışıyla birlikte dir. Lamblin ve arkadaşları aterosklerotik KAE'li hastalarda MMP-3 5A allel polimorfizminin sıklığını yüksek olarak tespit etmişlerdir (43).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) güçlü anjiyogenik özelliği olan ve inflamasyonda önemli rolü olan endotelyal büyüme faktörüdür. Savino ve arkadaşlarının çalışmasında KAE'li hastalarda VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (44). Aynı zamanda artmış VEGF, MMP sentezini tetiklemekte (MMP'de VEGF sentezini artırır) ve bu iki faktör arasındaki kısır döngü damar duvarındaki yapısal değişiklikleri artırmaktadır (44).

Ayrıca bu hastalarda vasküler inflamasyonun göstergesi olarak C reaktif protein (CRP) seviyeleri yüksektir (45). İzole KAE'li hastalarda ektazi olmadan kritik stenoza sahip KAH ve normal koroner anatomiye sahip hastalar ile karşılaştırıldığında CRP de yüksek olarak tespit edilmiştir (46).

Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisid sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur. Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan ajanlar 2,4-D (dichlorophenoxy acetik acid), 2,4,5-T (trichlorophenoxy acetik acid) ve bir asetilkolin esteraz inhibitörüdür. Bu ajanlara uzun süre maruz kalınması koroner intertisyumunda asetilkolin konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır. Yine herbisidlerdeki asetilkolin esteraz inhibitörleri de direkt olarak asetilkolin konsantrasyonunu artırmaktadır. Asetilkolin, NO'nin güçlü bir uyarıcısıdır. Herbisidler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO uyarımı guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salımıyla damar düz kaslarında relaksasyona neden olmaktadır. Fakat kronik relaksasyonun KAE'ne neden olup olmadığı bilinmemektedir (47).

2.1.6. KAE'nin AKIM ÖZELLİKLERİ ve SINIFLANDIRILMASI

Markis ve arkadaşları KAE'yi, tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır (32):

Tip1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi

Tip2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi

Tip3: Bir damarda diffüz ektazi

Tip4: Bir damarda lokalize ektazi

KAG, boyut ve lokalizasyon gibi anatomik özelliklerle birlikte Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) akımı, mikrosirkülasyonun değerlendirilmesinde miyokardiyal blush grade (MBG) gibi fizyolojik bilgileri sağlar (13).

KAE'de anjiografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır. KAE saptanan olgularda KAG'de bozulmuş kan akımının göstergesi olarak 3 akım paterni izlenmektedir (32).

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (Slow-flow)
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni "Back-flow fenomen"(Milking fenomen)
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal depozisyonu (Stazis)

Koroner akım ektazik segmentte stenotik hastalığın yokluğunda bile bozulmuştur (13). Ektazik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektazik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, KAE ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (48).

Sonuç olarak KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve angina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir (13,49).

2.1.7. KLİNİK

KAE tanısı çoğunlukla miyokardiyal iskemi semptomlarının araştırılması sırasında yapılan KAG'ler ile konulur. KAE'nin koroner akımda yavaşlamaya, türbülan akıma, in situ tromboza yol açarak iskemiye ve miyokard infarktüsü (MI)'ne neden olduğu ileri sürülmektedir (50). Eşlik eden anlamlı KAH'ı olmayan KAE'li hastalarda, koroner olay sıklığı koroner arterleri normal olan bireylere göre daha fazladır (21,50). İzole KAE, trombüs oluşumu, vazospazm ve spontan diseksiyona zemin oluşturabilir (51).

KAE genellikle asemptomatik seyreder. Semptomatik olgular ise efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber unstabil angina ve MI ile de kendini gösterebilir. Mikroemboliler ile koroner perfüzyonun bozulması ventrikül aritmilerine ve ani ölüme yol açabilir (27). Bu semptomlar anlamlı darlığın olmadığı KAE olgularında da görülebilir. Anlamlı KAH'ın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece koroner arter darlığı olan hastalar arasında angina, MI ve ölüm oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (27).

KAH'ın eşlik etmediği izole KAE de masum bir olay değildir. Bir çalışmada izole KAE olan hastaların % 39'unda, başka bir çalışmada ise % 29'unda geçirilmiş MI veya anjina öyküsü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MI yerleşimi ile ektazik olan arter uyumlu bulunmuştur (21).

KAE saptanan hastalarda egzersiz testinin pozitif olma olasılığı oldukça yüksektir. Altınbaş ve arkadaşları KAH'ın eşlik etmediği diffüz ektazisi olan hastaların %70'inde, segmental ektazisi olan hastaların ise %26'sında egzersiz testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Ektazinin derecesi, yaygınlığı ve LAD'de

geri-akım fenomeni, eforla oluşan iskeminin en önemli öngördürücüleri olduğunu belirtmişlerdir (52).

Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. Bunun yanında sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve vena cava süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (53).

2.1.8. TEDAVİ

KAE'de etyolojiye yönelik olarak farmakolojik, girişimsel veya cerrahi tedavi gerekli olabilmektedir. Trombosit inhibitörleri KAE'nin tüm formlarında, fibrin trombüs oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik olayların profilaksisinde vazgeçilmez ajanlardır (17,50).

Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, KAE'li hastalarda kronik varfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (54). Ancak varfarinin aspirin karşısında belirgin bir üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak olgu sunumlarında ektazik segmentteki trombüsün uzun süre varfarin ve aspirin tedavisi ile rezolüsyona uğradığı bildirilmektedir (54,55).

Kronik nitrat kullanımı KAE etyolojisinde sorumlu olduğundan, miyokardiyal iskemide nitrogliserin kullanmaktan kaçınılmalıdır (12).

KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle, KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir. KAE'li hastalarda iskemiden vazospazmın sorumlu olabileceğini düşünen bazı yazarlar kalsiyum kanal blokerinin tercih edilmesini önermektedirler (56). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; trimetazidinin izole KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir (57).

Tıkayıcı KAH'ın eşlik etmediği vakalarda polytetrafluoroethylene (PTFE) kaplı greft stent, koil embolizasyon ve trombotik tıkama şeklinde perkütan girişimler alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (58, 59). Ancak teknik zorluklar ve gelişmesi muhtemel komplikasyonlardan dolayı, kardiyologlar arasında perkütan girişim için bir isteksizlik gözlenmektedir. Dolayısıyla, revaskülarizasyon amacıyla daha çok Koroner Arter Bypass Greft (KABG) tercih edilmektedir (27).

2.2. ENDOTEL ve FONKSİYONLARI

Endotel anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyıldan, vazoreaktivitenin tanımlandığı 1980'li yıllara kadar, su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülürdü (60). Oysa vasküler endotel tek katlı basit yapısına rağmen, tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan ve endokrin, otokrin, parakrin özellikleri ile dinamik bir organdır (60).

Primitif endotel hücreleri (anjioblastlar) embryonik dönemde hemanjioblastlardan farklılaşır. Endotel, 70 kilogram (kg) olan bir insanda 1 kg. ağırlığında ve 6 tenis kortu büyüklüğündedir. Yaklaşık olarak da $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşmaktadır (60,61).

Endotelin kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi vardır. Endotel tabakası vasküler tonusu, hücre adezyonunu, inflamasyonu, damar geçirgenliğini ve koagülasyonu kontrol eder (62). Bu genel fonksiyonlarına ek olarak, endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir; örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveol hücreleri, dalak ve karaciğerde fagositoz yapan hücreler endotel kökenli hücrelerdir (63). Endotel endokrin, otokrin ve parakrin özellikleri yanında pek çok medyatöre de kaynaklık etmektedir. Bu medyatörler aşağıda sıralanmıştır:

- 1) **Hemostaz:**
Antiplatelet ajanlar: prostasiklin, NO, ektoADPaz
Antikoagulan ajanlar: Heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin
Profibrinolitik ajanlar: tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz
Antifibrinolitik ajanlar: PAI-1 (plazminojen aktivator inhibitörü)
- 2) **Vazodilatatör veya vazokonstriktör medyatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü:** Prostrasiklin (PI₂), NO, endotel kökenli hiperpolarize edici faktör (EDHF), ACE, endotelin
- 3) **Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı:** Heparin benzeri moleküller, NO, transforme edici büyüme faktörü β (TGF β), platelet kökenli büyüme faktörü
- 4) **Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarıgeçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması:** Endositik reseptörler, hücre yüzeyi glikokaliksi
- 5) **Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması**
- 6) **Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu**
- 7) **İnflamasyon ve hücre adezyonu:** Selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL-8 (interlokin-8) (63).

2.2.1 ENDOTEL ve VAZOMOTOR TONUS

Vasküler yatakta vazomotor tonus, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Eskiden damarın gevşeme ve kasılmasının, nörohumoral faktörler aracılığıyla, düz kaslar üzerinden gerçekleştirildiği düşünülüyordu. Bu görüş, 1980 yılında Furchgott ve Zawadski'nin tavşan aortası üzerinde yaptıkları deney ile değişmiştir (64). Bu araştırmada noradrenalin'in (alfa-1 reseptörler üzerinden düz kaslarda kasılmaya yol açar) bulunduğu ortama

endoteli sağlam bir damar ile endotel dokusu bozulmuş başka bir damar yerleştirilmiş ve deney ortamına asetilkolin eklenilmiştir. Ach eklenmesine, sağlam endotel dokusu olan damar, vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotel dokusu bozulmuş damar, vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiş ve deneyde saptanan bu farklılık endotele bağlanmıştır (64).

Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotel dokusunun, damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız grlmştir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda, endotel dokusu sağlam olan damarın bulunduğu ortamdaki ekstralenin, endoteli soyulmuş damarlar üzerinde de dilatasyon etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (65). Sonuç olarak endotel hücresinin vazodilatator bir molekül ürettiği dşnlmştir. Furchgott bu faktörü endotel kaynaklı gevşetici faktör (EKGF) olarak isimlendirmiştir. Sonradan EKGF'nin NO olduğu anlaşılmıştır (60,61).

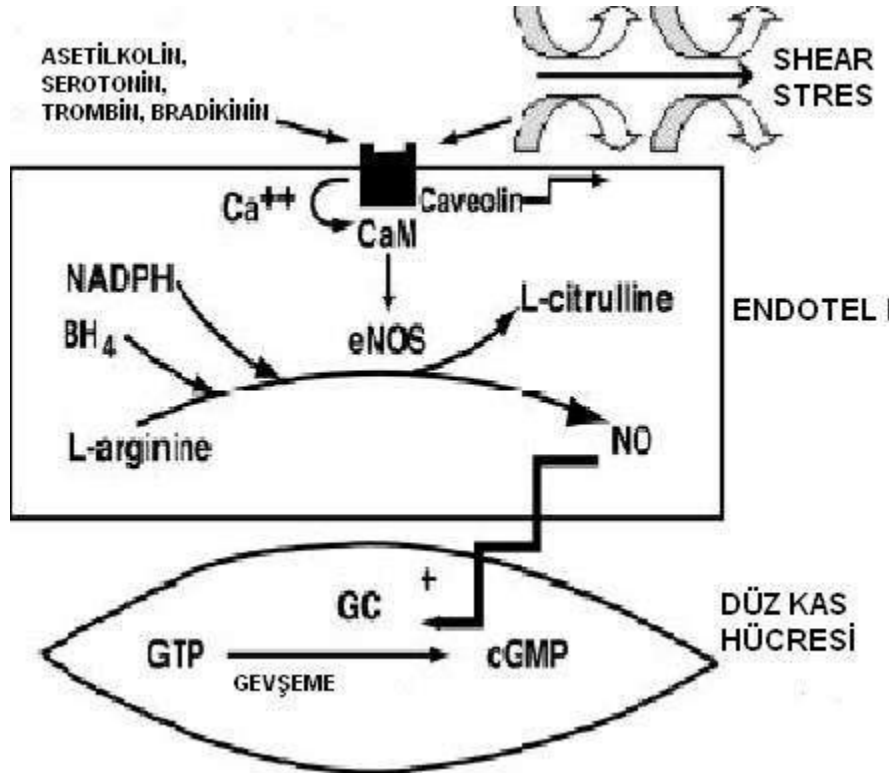
2.2.2 ENDOTELDEN SALGINANAN ÖNEMLİ VAZOAKTİF MOLEKÜLLER

2.2.2.1. NİTRİK OKSİT

NO, endotelden salgılanan en önemli medyatrdr. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen patoloji, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO retimi veya aktivitesindeki bozukluğun Endotel disfonksiyonunun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği ne sürülmektedir (61).

Nitrik Oksit retimi:

NO, endotel hücrelerinde öncüsü olan L-arjinin'den NO sentetaz (eNOS) ile üretilir (şekil 2). eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyum (Ca^{+2})'un kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur, böylece eNOS üzerindeki inhibisyon kalkarak eNOS aktivasyonu olur ve NO retimi artar (66).



Şekil-2: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi. Bu reaksiyon, tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatatör agonist aktiviteye veya kan akış gerilimine (shear strese) yanıt olarak artan intraselluler Ca⁺², kaveolin'i kalmodulin'den ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO, vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir (67).

NO salınımına neden olan çeşitli uyarıcılar tablo II'de belirtilmiştir:

Tablo II: NO salınımına neden olan uyarıcılar

Asetilkolin	Katekolaminler
Kan akımı (<i>shear stress</i>)	Bradikininler
Serotonin	ADP,ATP
Histamin	Platelet aktive edici faktor
Trombin	Substance P
Kalsiyum	Gen ilişkili peptid

Nitrik Oksitin fonksiyonları:

NO, endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (Anjiotensin II, Endotelin vb.) etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller (68).

NO, ateroskleroz oluşumundaki ana basamaklardan biri olduğu düşünülen LDL'nin oksidatif modifikasyonunu önlemektedir (68,69). Okside LDL ile NO arasındaki ilişki iki yönlüdür. Okside LDL kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır. Dolayısıyla NO'nun baskın olması okside LDL'yi azaltırken, okside LDL'nin baskın olması ise NO'yu azaltmaktadır. Okside LDL dışında oksidatif stres başka yollar aracılığı ile NO sentezini azaltmaktadır (68,69).

2.2.2.2. PROSTASİKLİN :

PI₂, hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak siklik AMP düzeylerini arttırır ve böylece vazodilatasyona yol açar. Ek olarak PI₂ trombosit agregasyonunun potent bir inhibitörüdür.

2.2.2.3. ENDOTEL KAYNAKLI HİPERPOLARİZAN FAKTÖR

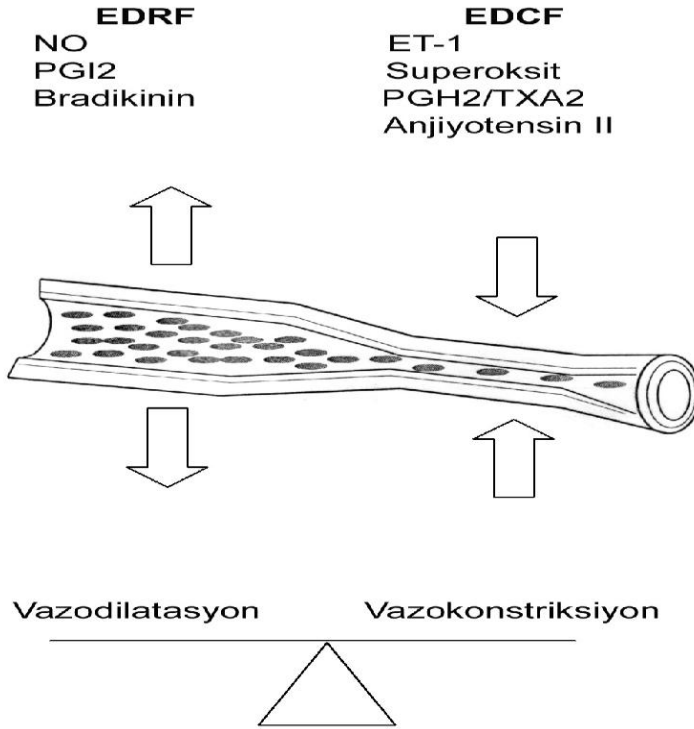
Araştırmacılar, NO ve PI₂ dışında endotel kaynaklı vazodilatatör maddeler tanımlamışlardır (70). Bu araştırmacılar, çalışmalarda Ach'a karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilemeyen vazodilatasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra benzer şekilde bradikinin, substans-P ve kan akış gerilimi ile de vazodilatasyon elde edilmiştir.

Bu vazodilatatör yanıtın, potasyum (K⁺) kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (71). Bu yolla oluşan vazodilatasyon mekanizmasında ilk basamak vasküler düz kaslardaki K⁺ kanallarının açılmasıdır. Bu kanallar açılınca K⁺ hücre dışına çıkar ve hücre hiperpolarize olur. Hiperpolarize olan hücrede voltaj bağımlı Ca⁺² kanalları kapanır ve hücre içine vazokonstriksiyonun en önemli mediyatörü olan Ca⁺²'un girişi önlenir sonuçta vazodilatasyon gelişir (69,71). Bu nedenle bu maddeye "Endotel kaynaklı

hiperpolarizan faktör" denilmiştir (EKHF). İnsan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptanmıştır. (70,71).

2.2.3. ENDOTEL DİSFONKSİYONU:

Endotel dokusunun normal işlev görmesi Şekil 3'te gösterildiği gibi endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasında bir dengeye bağlıdır. Bahsedilen denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir.



Şekil-3: Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı vazodilatör (EDRF) ve vazokonstriktör (EDCF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (73).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogeneğinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur (65). Yapılan çalışmalar, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile

öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II DM'li hastaların birinci derece akrabalarında ve tip I DM'lilerde genç yaşlardan itibaren endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir (68). Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında Endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (65,68,69).

Yukarıda sıralananların yanı sıra, sigara içenlerde, yaşlılarda, menapozdaki kadınlarda, HT'u olanlarda ve homosistein düzeyi yüksek olanlarda, endotel disfonksiyonu saptanmıştır. Endotel fonksiyonlarındaki bozulma kendini sırasıyla şu şekillerde gösterir (74,75):

- a) Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur.
- b) Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.
- c) Aterotromboza karşı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.
- d) Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilargininin düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.
- e) Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlar da NO'ya bağlanarak, NO aktivitesini bozarlar.
- f) İnflamasyona eğilim artar.

2.2.4. ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ve ÖNEMİ

Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir sessiz dönemi olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için çeşitli metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonu ile KAH ve risk faktörleri arasındaki ilişki birçok çalışmada açık bir şekilde ortaya konmuştur (65,68-70,76). Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonunun derecesi aterosklerozun prognozunu etkiler. Koroner arterlerde ciddi darlığı olmayan KAH olan hastalarda yapılan bir çalışmada,

koroner arterdeki ciddi endotel disfonksiyonu, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Koroner arterlerde hafif derecede endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmadığını tespit etmişlerdir (76). Bunun gibi diğer birçok çalışmada, endotel disfonksiyonu derecesinin koroner olaylar için güçlü bir belirleyici olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

İdeal olarak endotel disfonksiyonu tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilen, subklinik ateroskleroza tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Buna ilaveten bu testler endotelin sadece bir özelliğini gösteren testler (sadece vazoreaktivite veya sadece trombojenite...) olmayıp, endotelin tüm özelliklerini gösterebilmelidir. Ek olarak endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel disfonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (77).

2.2.4.1. NİTRİK OKSİT BAĞIMLI VAZOAKTİVİTEYİ ÖLÇEN FONKSİYONEL TESTLER

Bu testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelial vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelial NO salınımını ölçerler.

İNVAZİF KORONER TESTLER:

İnsanlarda koroner endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez Ludmer ve arkadaşlarının yaptığı testlerle gösterilmiştir (78). Bu çalışmada intrakoroner asetil kolin enjeksiyonu öncesi ve sonrasında anjiyografik olarak koroner arter çapları değerlendirilmiştir. Sağlıklı endotele sahip bir damarda asetil koline karşı oluşan yanıt NO salınımı ve buna bağlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu varlığında ise NO salınımı bozulmuş olacağından asetil kolinin düz kastaki gerilme etkisi belirgin hale gelir ve damar çapında azalma gözlenir. Daha sonra bu test endotelden bağımsız bir vazodilatatorun (nitroprussid) ilavesi ve

koroner akımların direkt olarak doppler kateterleriyle ölçümü ile geliştirilmiştir (79).

Bu çalışmalar sayesinde aterosklerozun ilerleme hızı ve uzun vadedeki kardiyovasküler risk tahmini ile koroner arterlerdeki Endotel disfonksiyonu düzeltilmesinin değerlendirilmesi ve tedavi yöntemlerinin yararlılığı değerlendirilebilir (80).

İNVAZİF ÖN KOL PLETİSMOGRAFİ METODU:

Bu yöntem ön kol arteryel dolaşımına endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatatör madde enjeksiyonu ve daha sonra venöz oklüzyon pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır. Sonuçlar deneysel elde edilen sonuçlar ve ön kol akım sonuçları oranlanarak bulunur. Genel olarak uygulanan protokolda NO sentezini inhibe etmek için Ach ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak Ach'e bağımlı akımın NO'e bağımlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infuzyonu ile de NO'e bağımlı bazal akım ölçülür (81).

Yukarıda bahsedilen intraarteriyel testlerin invazif olmaları, ateroskleroz için risk faktörleri olan fakat asemptomatik hastalarda tarama testi olarak kullanılmalarını kısıtlar. Testler pratik olmamaları nedeniyle günümüzde sadece deneysel olarak kullanılmaktadırlar.

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET):

Pozitron emisyon tomografisi miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Kan akımının istirahatte ve dipridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla uyarılmasından sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir. Sağlıklı görünen ve ateroskleroz için risk faktörlerine sahip olan kişilerde endotel disfonksiyonunun gösterilebilmesi, bu testin risk faktörlerine sahip insanlarda tarama testi olarak kullanılmasını düşündürmüştür (83).

Yüksek maliyeti ve radyasyon maruziyeti pozitron emisyon tomografisinin major dezavantajlarıdır. Daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilen yöntemlerin geliştirilmesi ile bu yöntemle yüksek riskli hastaların erken tanısı ve risk faktörlerinin modifikasyonu mümkün olacaktır.

AKIMA BAĞLI DİLATASYON

İlk olarak 1992’de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakial arterde akıma bağlı dilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir (83). Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon cevabı yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) yardımı ile değerlendirilebilmektedir.

Birçok kan damarı akıma bağlı kan akış gerilimine (shear stres) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akıma bağlı dilatasyon olarak adlandırılır. Akıma bağlı dilatasyonun en etkin medyatörü endotel kaynaklı NO’dur.

Bu yöntem de endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardiyal koroner arterlerde sınırlı kalmadığı, tüm arteryel yatağı tuttuğu varsayımına dayanmaktadır (84). Brakial arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu konu ile ilgili yapılan iki çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakial arterdeki akıma bağlı dilatasyonun ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır (85,86). Bu iki çalışma sonucunda asetil koline koroner arter endotel bağımlı vazomotor cevap ve brakial arterdeki akıma bağlı dilatasyon arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Böylece endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği ve koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun periferden yapılan noninvazif yöntemlerle değerlendirilebileceği gösterilmiştir.

2.2.4.2. AKIMA BAĞLI DİLATASYON DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ:

Akıma bağlı vasküler reaktivite sıcaklık, yemek durumu, ilaçlar, sempatik stimulasyon gibi pek çok durumdan etkilendiği için işlem öncesi belirli şartların sağlanmış olması gerekmektedir. Bunlar:

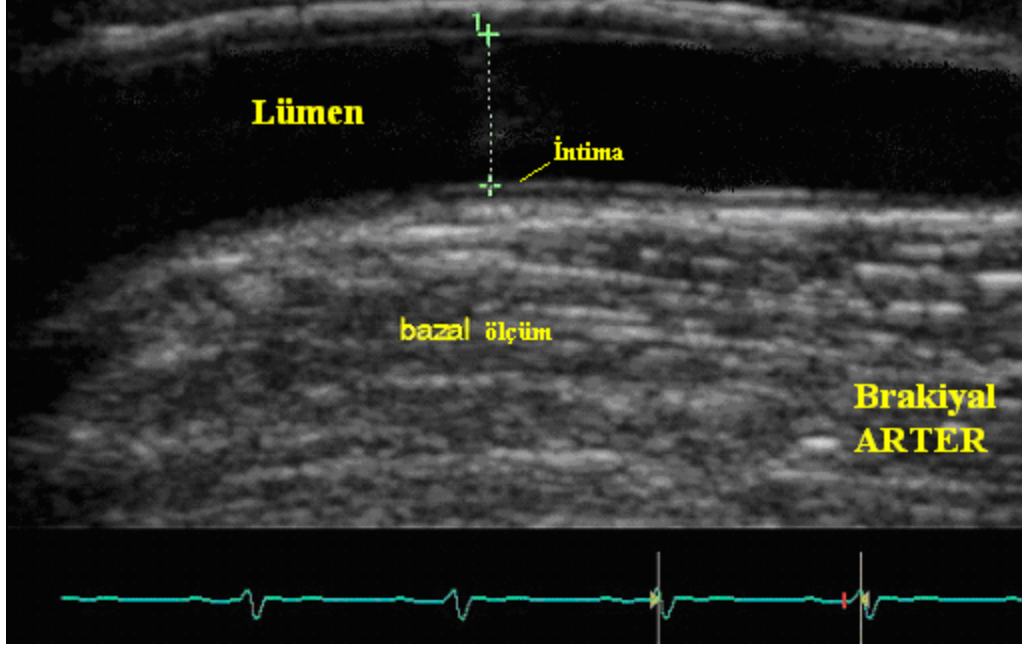
- 1) Hasta işlemden en az 8-12 saat öncesine kadar aç kalmalı,
- 2) İşlemin yapılacağı oda sessiz olmalı,
- 3) Oda sıcaklığı 22-25°C sıcaklığında olmalı,
- 4) Vazoaktif ilaçlar yarılanma ömrünün 5 katı kadar bir süre önce kesilmiş olmalı,
- 5) İşlem öncesi egzersiz yapılmamalı,
- 6) Akıma bağlı dilatasyonu etkileyebilecek yiyecekler, vitaminler alınmamalı (kafein, yüksek yağ içeren yiyecekler, C vitamini) ve sigara içilmemeli,
- 7) Hastalar menstrüel siklusta olmamalıdır (83).

Görüntüleme Cihazı:

Ultrasonik görüntüleme sistemi vasküler görüntüleme için gerekli yazılım programı, iki boyutlu (2D) görüntüleme, renkli doppler, elektrokardiyogram (EKG) ve yüksek frekanslı vasküler transducer içermelidir. Görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) “lineer array transducer” ile yapılmalıdır. Her bir görüntünün kardiyak siklustaki elde edilme zamanının belirlenebilmesi için EKG monitorizasyonu yapılmalıdır (83).

Görüntü Alınması:

Hasta sırt üstü yatarken, görüntü alınacak olan kol rahat bir pozisyonda olmalıdır. Brakiyal arter, antekübital fossanın hemen yukarısında lineer olarak görüntülenir. Damarın hem anterior hem de posteriorunda lümen ile damar duvarı arasında intimanın net olarak görülebileceği iki boyutlu görüntüler Şekil 4'te gösterildiği biçimde alınır.



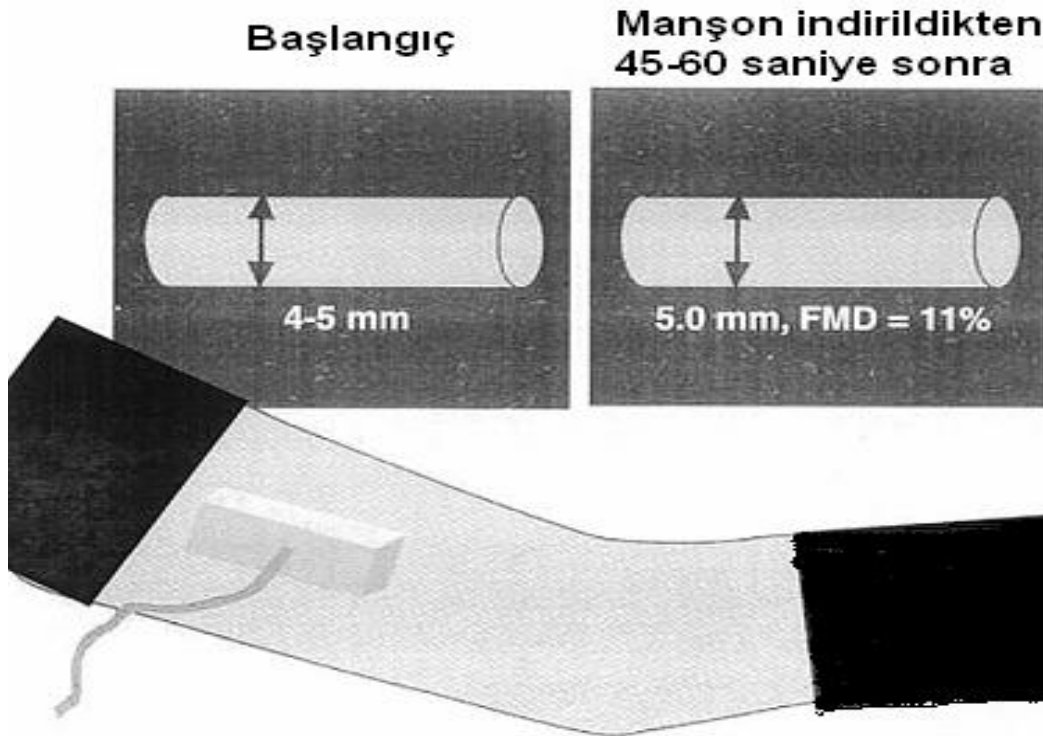
Şekil-4: Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü (83)

Endotel Bağımlı Dilatasyonun Değerlendirilmesi:

Akıma bağlı dilatasyon endotel bağımlı bir işlem olup orta büyüklükteki musküler arterlerin kan akış gerilimi etkisine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfigmomanometre indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monometil-L-arginine ile önlenemez. Bu da akıma bağlı dilatasyonun NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir (86).

Brakiyal arterde akım artışı, önce brakiyal arterden geçen akım bir süre engellenip daha sonra engel kaldırıldığında oluşan akım artışı ile sağlanır. Daha sonra akım artışının olduğu dönemdeki ölçümler bazal ölçümlerle karşılaştırılır (Şekil-5). Bu amaçla bir sfigmomanometre ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. 2D'li USG cihazı ile bazal görüntüler alınır ve buradan bazal çap ölçümleri yapılır. Daha sonra sfigmomanometre sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak şekilde 5 dakika şişirilir. Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır. Bu şekilde antegrad kan akımının kesilmesiyle iskemi yaratılmış olur. Bunun

sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfigmomanometre indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfigmomanometre indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 30. sn ve 2. dakikada iki boyutlu görüntüleri alınır (83).



Şekil-5: Sfigmomanometrinin ve transducerin yerleştirilmesi (86)

Akıma bağlı dilatasyon, kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik bireylerin değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. USG yapan kişiye bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (87,88).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007- Ocak 2009 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

1- Hasta çalışma grubu:

Çalışma grubunu, yukarıda belirtilen tarih aralığında koroner anjiyografi ve kateter laboratuvarında elektif ve ardışık olarak yapılan KAG'ler sonrasında koroner arterlerinde herhangi bir lezyon tesbit edilmeyen, sadece KAE tesbit edilen hastalar oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Akut koroner sendrom,
- Konjestif kalp yetersizliği,
- Ciddi kalp kapak hastalığı,
- Periferik arter hastalığı,
- Vazoaktif ilaç kullanımı,
- Menstrüel siklusta olma,
- İmmunolojik veya kronik enflamatuvar hastalığı,
- Yeni geçirilmiş veya aktif enfeksiyon,
- Endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olan statin ve ADE inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

2- Kontrol grubu

Kontrol grubunu yine aynı tarihler arasında elektif ve ardışık olarak yapılan KAG'ler sonrasında, normal koroner arterler tesbit edilen hastalar oluşturdu. Yukarıda belirtilen çalışmaya dahil edilmeme kriterleri kontrol grubu için de geçerli oldu.

Çalışma Protokolü:

Koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında çalışma süresi boyunca yapılmış olan KAG'ler belirlendi. KAG'ler sonucunda aterosklerotik lezyonu

olmayan ve KAE tesbit edilen hastalar ile normal koroner arterler tesbit edilen hastaların tıbbi kayıtları ayrıntılı olarak incelendi. Bu kayıtlara göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar seçildi. Hastalara, şubat 2009 tarihinde çalışma hakkında bilgi verildi.

KAG'lerinden sonra, dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup-imzalayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, klinik öyküleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Kliniğimizde çalışma başlangıcından 3 ay öncesine kadar yapılmış olan rutin biyokimya değerleri (açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipit profili; total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid) kaydedildi. Ekokardiyografi laboratuvarında hastaların rutin ekokardiyografileri ve sonrasında brakial arterden akıma bağlı dilatasyon ölçümleri yapıldı.

Risk Faktörlerinin Tanımlanması

DM varlığı, daha önceden bir doktor tarafından konulmuş DM tanısının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları örnek alınarak açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl, tokluk kan şekerinin >200 mg/dl olması şeklinde tanımlandı. HT, JNC VII kılavuzuna göre sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya çalışmaya dahil edilmeden en az 2 hafta öncesinden itibaren antihipertansif ilaç kullanımı olarak kabul edildi.

Ultrasonografik Görüntüleme

Hastaların ekokardiyografileri ve brakial arter akıma bağlı vazodilatasyon incelemeleri, PHILIPS HD 11 XE (Germany, 2008) ekokardiyografi cihazı ile 7,5 MHz'lık transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün incelemeler aynı operatör tarafından yapıldı ve yorumlandı. Akıma bağlı dilatasyon tekniği temel olarak Coretti ve arkadaşlarının yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı (89).

İşlem sessiz ve 22-25°C sıcaklığındaki bir odada 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı, sigara içilmesi yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca tortiyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ekokardiyografi cihazının büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntüler büyütüldü. Ölçüm yerini standardize etmek için, antekübital fossadan itibaren yukarı doğru 5 cm ölçüldü ve bu noktadan sonraki 5-7 cm'lik arter segmentinde ölçüm yapıldı. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Bazal brakial arter çapı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi. (Hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için brakial arter görüntüsü alındı. 1. ve 2. dakikada brakial arter çapları kaydedildi. Bu ölçümlerdeki maksimum çap akıma bağlı vazodilatasyon hesaplamalarında kullanıldı. Akıma bağlı dilatasyon, bazal çapa göre yüzde (%) artış olarak ifade edildi (Tablo III).

Tablo III: Akıma bağlı dilatasyon hesaplaması

$$\text{Akıma bağlı dilatasyon} = \left(\frac{\text{Maksimum çap} - \text{Bazal Çap}}{\text{Bazal çap}} \times 100 \right)$$

Ardından hastaların ekokardiyografileri hasta sol yan yatar pozisyonda ve rahat solunum yapar durumda yapıldı. Ölçümler, parasternal pencereden uzun aks ve apikal pencereden dört ve beş boşluk görüntülerinden alındı. Tüm ölçümler hasta soluğunu verirken, EKG kaydı eşliğinde 25 cm/sn. hızda, ardışık üç ölçümün ortalaması hesaplanarak elde edildi.

Sol ventrikül M-mode ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholtz's formülü ile hesaplandı (90). Parasternal uzun eksen görüntülerinden M-mode yöntemi ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çaplarıyla anterior duvar ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçüldü ve hastaların boy ve kiloları ekokardiyografi cihazına kaydedildi. Bundan sonra hastanın sol ventrikül kitlesi cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi. Sağ atriyum ve sol atriyum çapları ölçüldü.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı (version 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farkı değerlendirebilmek için student-t testi, korelasyon analizlerinde pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışma gruplarının genel özellikleri:

Çalışma süresince koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında yapılan toplam 2140 KAG işleminden çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 30 KAE'li ve 30 normal koroner arterli hasta çalışmaya alındı. Grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo IV'te verildi.

Tablo IV: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	KAE (n=30)	Normal Koroner Arter (n=30)	P değeri
Yaş	47,3 ± 6,9	48,4 ± 6,2	0,53
Kadın	13 (% 43,3)	11 (% 36,6)	0,60
VKI (kg/cm²)*	28,7 ± 3,41	27,2 ± 2,86	0,75
DM	3 (% 10)	2 (% 6,7)	0,64
HT	10 (% 33,3)	8 (% 26,7)	0,58
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118,5 ± 9,5	119,8 ± 12,5	0,79
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82,1 ± 10,4	78,7 ± 9,6	0,21
Kalp hızı (atım/dk)	76.6 ±11.1	72.8 ± 8.5	0.13

*VKI: Vücut kitle indeksi

KAE grubunda 17 erkek (% 56,7), 13 kadın (% 43,3) hasta, normal koroner arter grubunda ise 19 erkek (% 63,4), 11 kadın (% 36,6) hasta bulunuyordu. Her iki grupta yaş ortalaması, cinsiyet, beden kitle indeksi, HT, DM, işlem sırasındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı değerleri birbirine benzerdi.

Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri

Grupların laboratuvar özellikleri Tablo V'te görülmektedir. KAE'li ve normal koroner arterli hasta grupları arasında açlık glukoz, serum kreatinin, trigliserid, HDL-kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

KAE 'li hastaların ortalama LDL-kolesterol düzeyleri $114,5 \pm 28,8$ mg/dl iken, normal koroner arterli hasta grubunun ortalama LDL-kolesterol düzeyleri $97,9 \pm 31,5$ mg/dl tesbit edildi (p: 0,03). Aynı zamanda KAE'li hastaların ortalama total kolesterol düzeyleri $189,1 \pm 36,6$ mg/dl iken, de normal koroner arterli hasta grubunun ortalama total kolesterol düzeyleri $172,2 \pm 32,2$ mg/dl tesbit edildi (p: 0,06).

Tablo V: Hastaların laboratuvar özellikleri.

	KAE (n=30)	Normal Koroner Arter (n=30)	p değeri
Açlık glukoz (mg/dL)	$99,2 \pm 29,1$	$93,8 \pm 21,1$	0.41
Kreatinin (mg/dL)	0.84 ± 0.14	0.88 ± 0.14	0.26
Total Kolesterol (mg/dL)	$189,1 \pm 36,6$	$172,2 \pm 32,2$	0,06
LDL Kolesterol (mg/dL)	$114,5 \pm 28,8$	$97,9 \pm 31,5$	0,03
HDL Kolesterol (mg/dL)	$40,2 \pm 8,87$	$43,4 \pm 9,04$	0,17
Trigliserid (mg/dL)	$169,2 \pm 92,6$	$137,8 \pm 80,0$	0,21

Çalışma gruplarının ekokardiyografik özellikleri:

KAE ve normal koroner arter gruplarının M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile saptanan değerleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastaların sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol atriyum çapı, sağ ventrikül ve sağ atriyum çapı değerleri arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Grupların ekokardiyografi bulguları tablo VI'da verildi.

Tablo VI: Hastaların EKO bulguları

	KAE (n=30)	Normal Koroner Arter (n=30)	P değeri
SVDSÇ (mm.)	48,2 ± 3,8	47,4 ± 3,4	0,36
SVSSÇ (mm.)	31,9 ± 3,1	30,9 ± 2,6	0,19
LVEF (%)	61,4 ± 4,3	61,9 ± 4,8	0,67
SVK (gr)	97 ± 18,8	92,3 ± 18,2	0,32
İVS (mm.)	11,2 ± 1,5	11,3 ± 1,2	0,11
PW (mm.)	10,8 ± 1,4	10,3 ± 1,3	0,14
LA (mm.)	35,1 ± 3,9	34,0 ± 3,5	0,13
RV (mm.)	32,8 ± 1,7	32,4 ± 1,8	0,32
RA (mm.)	25,1 ± 1,7	24,4 ± 1,3	0,12

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi, LA: Sol atriyum çapı, RV: Sağ ventrikü çapı, RA: Sağ atriyum çapı

Hastaların KAG verileri:

Markiz ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre KAE'li hastaların KAG'leri değerlendirildi. Tip I görünüm 6 hastada (% 20), tip II görünüm 12 hastada (% 40), tip III görünüm 7 hastada (% 23,3) ve tip IV görünüm 5 hastada

(% 16,7) izlendi. Ektazik damarlar açısından bakıldığında bu veriler daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Tablo VII: KAE hastalarının anjiyografik ektazik damar dağılımı

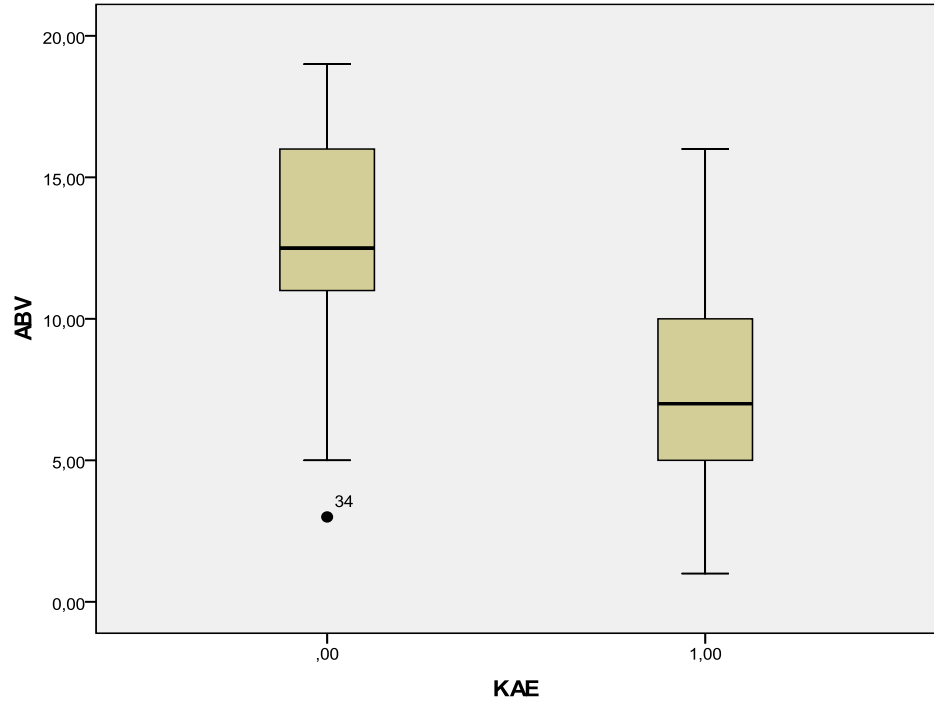
	LMCA	LAD	Cx	RCA
KAE grubu	3 (% 10)	12 (% 40)	10 (% 33,3)	20(%66,6)

Hastaların akıma bağlı dilatasyon ölçümleri:

Her iki gruptaki hastaların bazal brakiyal arter çapları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Akıma bağlı dilatasyon (%) değişim için gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalarda KAE ile normal koroner arter grubu arasında istatistikî açıdan anlamlı farklılık tesbit edildi. Gruplara ait akıma bağlı dilatasyon verileri Tablo VIII ve Şekil 6’da gösterilmiştir.

Tablo VIII. Brakiyal arter bazal çap, akıma bağlı dilatasyon (%) değişimleri

	KAE (n=30)	Normal Koroner Arter (n=30)	P değeri
Bazal çap (mm)	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,265
ABV (%) değişim	8,5 ± 4,0	13,7 ± 3,0	<0,001



Şekil-6: Akıma bağılı dilatasyon (ABV)'un % değişiminin gruplar arası karşılaştırmasının gösterildiği kutu-nokta grafiği.

V. TARTIŞMA

KAE, anjiyografik olarak ektazik damar segmentinin normal damar segmentinin yaklaşık 1,5 katı oranında genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (5,11). Tıkayıcı KAH'ın eşlik etmediği ektazi vakaları ise izole KAE olarak tanımlanmaktadır (12,13). Çalışmamızdaki hasta grubunu incelediğimizde 30 kişiden oluşan tüm KAE'li hastaları izole KAE olarak kabul ettik.

İzole KAE sıklığı bir çok çalışmada farklı bulunmuştur. Chrissoheris ve arkadaşları çalışmalarında izole KAE sıklığını % 0.12-1.3 arasında, Giannoglou ve arkadaşları ise 10.524 hastada izole KAE sıklığını % 0.35 olarak tespit etmişlerdir (13,19). Ülkemizde Akyürek ve arkadaşları, 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığını % 1.08 olarak bulmuşlardır (20). Bizim çalışmamızda çalışma süresi içerisinde yapılan 2140 KAG'deki izole KAE sıklığı % 1,4 olarak bulundu. İzole KAE oranımız diğer çalışmalara benzer bulundu.

KAE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığı bildirilmiştir (17,21,41). Bizim çalışmamızdaki KAE grubunda ise 17 erkek (% 56,7) ve 13 kadın (% 43,3) hasta bulundu, cinsiyet açısından erkek ve kadın hasta sayıları arasında istatistiki bir fark oluşmadı.

Daha önce yapılmış bir çok araştırmada KAE'nin en sık görüldüğü yerler, sırasıyla RCA'nın proksimal ve orta segmentleri (% 40–87), LAD (% 25–50), CX (% 24– 50) ve LMCA (% 7) tesbit edilmiştir (17-19, 21-23, 27). Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak RCA'nın % 67, LAD'nin % 40, CX'in % 33, LMCA'nın da % 10 oranında tutulduğu gözlemlendi.

Çalışmamızdaki KAE'li hastalar, Markis ve arkadaşlarının tutulan damar segmentlerine göre yaptıkları KAE sınıflamasına göre incelendiklerinde; Tip I

görünüm % 20, tip II görünüm % 40, tip III görünüm % 23,3 ve tip IV görünüm % 16,7 oranlarında izlendi. Bu sonuçların da ektazik damarlar açısından daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlemlendi (19-21, 27, 32).

KAE'nin klinik önemi konunun ilgi çekmesini sağlamıştır. İzole KAE olan hastalar anginal yakınmalarla karşımıza çıkmakla beraber akut koroner sendrom tablosu ile de gelebilmektedir. Yapılan efor testinde ST segmenti değişiklikleri de sık gözlenmektedir. Sayın ve arkadaşları, normal koroner arterli hastalarla karşılaştırıldığında, KAE'li hastalarda, daha fazla anormal efor testi sonuçları saptamışlardır (91). Akyürek ve arkadaşları da izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada, bu hastaların tamamında efor testinde iskemi oluştuğunu ve 16 hastada anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda papaverin ile hiperemik stimulus sonrasında, koroner akım rezervinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir (92). Azalmış koroner akım rezervi mikrosirkülatuar disfonksiyonu yansıtmakta ve egzersize bağlı miyokardiyal iskeminin nedeni olarak açıklanmaktadır (20). Tıbbi kayıtlar incelendiğinde bizim çalışmamızdaki KAE hasta grubunun polikliniğimize anjinal yakınmalarla başvurduğu görülmüştür. KAE'li 24 hastanın (% 80) efor testi, 6 hastanın (% 20) da miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitif bulunduğu için hastalara KAG yapılmıştır.

Güleç ve arkadaşları ise KAE'li hastalarda “miyokardiyal blush derecelendirme” yönetimi ile yaptıkları çalışmada, normal koroner arterli hastalara göre miyokardiyal blush derecesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu durumu mikrovasküler dolaşımdaki bozulma ile açıklamışlardır (93).

KAE'li hastalarda prognoz, KAH olanlarla benzer bulunmuştur (94). KAE etyolojisinde başlıca ateroskleroz sorumlu tutulmaktadır. Vakaların % 50'sinden fazlasında altta yatan neden olarak ateroskleroz suçlanmaktadır (17, 27). Ayrıca konjenital anomaliler, inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları, ADE genotipi, yüksek homosistein düzeyleri, sigara içiciliği, kokain kullanımı, MMP'lar ve

TIMP'ler arasında dengesizlik, herbisid kullanımı da etyolojide yer almaktadır (17-22).

Ancak KAE gelişimi için tıkaçıcı KAH'ın bulunması şart değildir. Anlamli koroner darlık bulunmayan KAE'li hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması, medya tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesidir (32). KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter medya tabakasının musküloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Medya tabakasında kollajen ve elastin birikimi ile damar duvarı incelir (30,31).

KAE'nin, tip 2 DM dışındaki klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (22). Sudhir ve arkadaşları ise ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, diğer KAH'lı hastalara oranla KAE'nin daha fazla görüldüğünü ve bunun düşük HDL düzeylerine bağlı olabileceğini ve lipoprotein metabolizmasındaki bir bozukluğun anevrizmal KAH'a yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Buna karşın Genda ve arkadaşları ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında ilişki saptamamışlardır (23). Bizim çalışmamızda ise KAE 'li hastaların LDL düzeylerinin normal koroner arterlere sahip bireylere göre anlamli şekilde daha yüksek olduğunu bulduk. Aynı zamanda KAE'li hastaların total kolesterol düzeylerini de normal koroner arterlere sahip bireylere göre daha yüksek bulduk; ancak aradaki fark anlamli değildi. Sudhir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hastaların total kolesterolleri arasında fark görülmemiştir. Çalışmamızda, hastaların diğer lipid parametreleri olan HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında fark yoktu.

Sudhir ve arkadaşları, çalışmalarında artmış LDL düzeyleri ile artmış KAE sıklığı arasındaki ilişkiyi, hiperlipideminin ateroskleroza tetikleme sonucu, damar duvarındaki elastik özelliklerin zayıflaması şeklinde açıklamışlardır (29). Thompson ve arkadaşları da ailesel hiperlipidemi olan bir hastada plazmaferez sonrasında ektazi derecesinde gerileme olduğunu bildirmişlerdir (95). İlginç şekilde Kawasaki sendromunda da lipid profilinde bozukluklar belirtilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda ise tıkaçıcı KAH olmadığından, KAE hastalarımızda artmış bir aterosklerozdan bahsetmemiz kolay değildir. Ancak yapılan postmortem incelemeler ve intravasküler ultrason (IVUS) çalışmaları damar lümeninde belirgin daralma olmadan aterosklerotik plağın medya tabakası ve eksternal elastik membran (EEM)'a doğru genişlediğini de göstermektedir (97). Bu damar duvarının ateroskleroza iki yönlü yanıt verebileceğini gösterir. Negatif remodeling yanıtta damar lümeninde azalma olur. Pozitif remodeling yanıtta ise plak EEM'a doğru genişleme gösterir. Bu belirgin lümen daralması yapmadan, obstrüktif KAH'a neden olmadan dilatasyon şeklinde gözlenmektedir (98). KAE'nin de aşırı ekspansif yeniden şekillenmenin abartılmış formu olduğu düşünülmektedir (36). Bu verilerin de ışığında çalışmamızda normal koroner arterlere sahip bireylere oranla hiperlipideminin etkisiyle subklinik aterosklerozun KAE'li hastalarımızda artmış olabileceğini ve KAE etyolojisinde yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Aterosklerozun başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonudur. KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II DM'li hastaların birinci derece akrabalarında ve tip I DM'lilerde endotel disfonksiyonu bulunduğu gösterilmiştir (68). Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (65,68,69).

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda KAE'li hastalardaki endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. Aksoy ve arkadaşları KAE ve KAH olan hasta grubu ile sadece KAH olan hasta gruplarını karşılaştırdıklarında, KAE bulunan grupta azalmış nitrat bağımlı (endotel bağımsız) vazodilatasyon tesbit etmişlerdir (99). Cay ve arkadaşları ise KAE'li hastalar ile normal koroner arterli hastaların NO sentazın kompetitif inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerini karşılaştırmışlar, KAE'li hastaların ADMA düzeylerini belirgin olarak yüksek tesbit etmişlerdir (100).

Endotel disfonksiyonu tespitinde çeşitli invazif ve invazif olmayan teknikler kullanılmaktadır. Akıma bağlı dilatasyon, endotel disfonksiyonunu göstermede sıklıkla kullanılan, noninvazif, güvenilir bir tekniktir. Brakiyal arter yoluyla uygulanan akıma bağlı dilatasyonun koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunu yansıtabildiği gösterilmiştir (85,86).

Akıma bağlı dilatasyon tekniği kullanılarak uygulanan bir çalışmada, perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastaların 5 yıllık takibinde, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda takip sonundaki akıma bağlı dilatasyon oranının daha düşük olduğu ($< \% 10$), normal sağ kalım gösterenlerde ise akıma bağlı dilatasyonun korunduğu ($> \% 10$) saptanmıştır (101).

Aksoy ve arkadaşları KAE ve KAH olan hasta grubu ile sadece KAH olan hasta gruplarını akıma bağlı dilatasyon yöntemi ile karşılaştırdıklarında, her iki grup arasında anlamlı farklılık bulamamışlar; ancak bu sonucu akıma bağlı dilatasyon değerlendirmesini tansiyon manşonunu diğer çalışmalara göre daha geç (90 saniye) indirdikten sonra yapmalarına bağlamışlardır (99). Bizim çalışmamızda da KAE olan hastaların akıma bağlı dilatasyonları ($\% 8,5 \pm 4,0$), normal koroner arterli hastaların akıma bağlı dilatasyonları ($\% 13,7 \pm 3,0$) ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu.

Literatürde izole KAE olan hastalarda endotel disfonksiyonu varlığını akıma bağlı dilatasyon tekniği kullanarak gösteren başka bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız bu konuda bir ilktir. KAE etyolojisinde ve endotel fonksiyonlarının bozulmasında KAE olan ve normal koroner arterli gruplar arasındaki lipid parametrelerindeki farklılığın sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha fazla sayıda ve başka coğrafi bölgelerden de örneklerin olduğu büyük çaplı çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz. Ayrıca çalışmamızda tıkaçıcı koroner arter hastalığı olan bir hasta grubunun olmamasını ve bu grupla karşılaştırmaların yapılamamasını da kısıtlılık olarak değerlendiriyoruz.

VI. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda, KAE ve normal koroner arterleri olan hastaların endotel fonksiyonlarını ABV yöntemi kullanılarak karşılaştırdığımızda, KAE olan hastalarda endotel disfonksiyonu olduğunu tesbit ettik.

Ayrıca KAE hasta grubunun lipid parametrelerini, normal koroner arterleri olan hastalarla karşılaştırdığımızda, KAE hasta grubunun ortalama LDL-kolesterol düzeyi, normal koroner arterli hastaların ortalama LDL-kolesterol düzeyine göre anlamlı şekilde yüksekti. Ayrıca KAE hasta grubunun ortalama total kolesterol düzeyi, normal koroner arterli hastaların ortalama total kolesterol düzeyine göre yüksek bulduk, ancak bu farklılık istatistikî açıdan anlamlı düzeye ulaşmadı.

Bizler KAE etyolojisinde ve endotel disfonksiyonunda hiperlipideminin rol almış olabileceğini düşünüyoruz. Bu konu ile ilgili daha geniş çapta araştırmaların yapılması gerekliliğini savunuyoruz.

VII. ÖZET

Koroner arter ektazisi (KAE), epikardiyal koroner arterin bir bölümünün tıkaçıcı lezyon olmaksızın, komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH)'in eşlik etmediği ektazi vakaları ise izole KAE olarak tanımlanmaktadır. Koroner anjiyografi (KAG)'lerde izole KAE sıklığı ise % 0,12-1,3 arasında değişmektedir. Biz bu çalışmamızda izole KAE olan hastaların endotel fonksiyonlarını, normal koroner arterleri olan hastaların endotel fonksiyonlarıyla, akıma bağlı dilatasyon tekniğini kullanarak karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2007 - Ocak 2009 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında yapılan KAG'ler sonucunda KAE tesbit edilen 30 hasta ve normal koroner arterler tesbit edilen 30 birey dahil edildi. Hastaların endotel fonksiyonları akıma bağlı dilatasyon tekniği kullanılarak karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grubun rutin kan biyokimyaları, transtorasik ekokardiyografileri de karşılaştırıldı.

Çalışmamıza dahil olan gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, beden kitle indeksi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, işlem sırasındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı değerleri benzerdi. Ayrıca kan biyokimyalarında açlık glukoz, serum kreatinin, trigliserid, HDL-kolesterol değerleri de benzerdi. Ancak KAE grubunun ortalama LDL-kolesterol düzeyi, normal koroner arter grubunun ortalama LDL-kolesterol düzeyinden anlamlı derecede yüksekti. KAE grubunun ortalama total kolesterol düzeyi ile normal koroner arter grubunun ortalama total kolesterol düzeyi ise benzer bulundu. Her iki grubun konvansiyonel transtorasik ekokardiyografi parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. KAE ve normal koroner arter hasta gruplarının bazal brakiyal arter çapları arasında anlamlı farklılık yoktu; buna karşın KAE grubunun akıma bağlı dilatasyon ortalaması,

normal koroner arter grubunun akıma bağlı dilatasyon ortalamasından anlamlı derecede düşük bulundu.

Sonuç olarak biz bu alışmamızda KAE olan hastaların endotel fonksiyonlarını normal koroner arterleri olan hastalar ile akıma bağlı dilatasyon tekniğini kullanılarak karşılaştırdık. KAE olan hastalarda endotel disfonksiyonu olduğunu tesbit ettik. Ayrıca gruplar arasında LDL-kolesterol düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık bulduk. Bu nedenle KAE etyolojisinde ve endotel disfonksiyonunun temelinde hiperlipideminin rol almış olabileceğini düşünüyöruz.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazisi, normal koroner arterler, endotel disfonksiyonu, akıma bağlı vazodilatasyon, hiperlipidemi.

VIII. SUMMARY

Coronary artery ectasia (CAE) is defined as dilatation of a part of the epicardial coronary artery 1.5 times or greater than that of an adjacent normal segment without obstructive lesion. The ectasia cases without any obstructive coronary artery disease (CAD) is defined as isolated CAE. The incidence of isolated CAE in coronary angiographies (CAG) is 0,12-1,3 %. In this study we aimed to compare the endothelial functions of isolated CAE patients with the endothelial functions of patients with normal coronary arteries by using flow mediated dilatation (FMD) technique.

According to their CAG between January 2007 and January 2009 in coronary angiography and catheterization laboratory at Afyon Kocatepe University Medical Faculty Cardiology Department, 30 patients with CAE, and 30 patients with normal coronary arteries were enrolled in this study. The endothelial functions of the patients were compared with FMD technique. Also routine blood chemistry, transtorasic echocardiographies of each groups were compared.

The mean age, gender, body mass index, hypertension, type 2 diabetes, the systolic and diastolic blood pressures and heart rates during the study of two groups enrolled in this study were similar. Also blood chemistry parameters, fasting glucose, serum creatinine, trigliserides, HDL-cholesterol values of the groups were similar. But mean LDL-cholesterol of CAE group was significantly higher than the mean LDL-cholesterol of normal coronary artery group. And mean total cholesterol of CAE group was similar to the mean total cholesterol of normal coronary artery group. No statistical differences were found about conventional transtorasic echocardiography parameters between two groups. There was no differences between basal brachial artery diameters of two groups but, mean FMD of CAE group was significantly lower than the mean FMD of normal coronary artery group.

In conclusion in this study we compared the endothelial functions of isolated CAE patients with the endothelial functions of patients with normal coronary arteries by using FMD technique. We found endothelial dysfunction in patients with CAE. Also we found statistically significant difference between LDL-cholesterol levels of two groups. So we think that hyperlipidemia could have played a role in the etiology of CAE and endothelial dysfunction.

Key Words: Coronary artery ectasia, normal coronary arteries, endothelial dysfunction, flow mediated dilatation, hyperlipidemia.

IX. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
2. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The framingham study. *JAMA* 1971; 215:1617-1625.
3. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi İstanbul 2000; 11-25.
4. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Metni, Bölüm 8.1.1,308.
5. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-636.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
7. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54:392-395.
8. Michael J. A. Williams, MBChB, Dr. Ralph A. Coronary artery ectasia: Local pathology or diffuse disease? *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 2005; 33:116-119.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993; 362:801-809.

10. Michael D. Faulx, MD, Andrew T. Wright, RVT, and Brian D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning *Am Heart J* 2003; 145:943-951.
11. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol* 2007; 96:331-339.
12. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“Dilated Coronaropathy”). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1461-1470.
13. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16:116-123.
14. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88:365-370.
15. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography* 2004; 21: 175-182.
16. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:279-282.
17. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67:134-138.

18. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, et al. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62:597-607.
19. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, et al. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 98:314-318.
20. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T, et al. İzole KAE'de azalmış koroner akım rezervi. *MN Kardiyoloji* 2001; 8:161-167.
21. Demopoulus VP, Olympios CD, Fskiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78:136-141.
22. Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, Cortes Sanchez R, Carrillo Saez P, Rodriguez Carreras R, Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:473-479.
23. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Suemadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987; 66:29-36.
24. CSP Lam, KT Ho, Coronary Artery Ectasia, *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:419-422.
25. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000; 84:364.

26. Katoh T, Zempo N, Minami Y, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Cardiovasc Surg* 1999; 7:470-472.
27. Boztosun B, Günes Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:356-359.
28. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN, et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93:1165-1167.
29. Krishnankutty Sudhir; Thomas A. Ports; Thomas M. Amidon, et al. Increased Prevalence of Coronary Ectasia in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, *Circulation* 1995; 91:1375-1380.
30. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16:116-123.
31. Isner JM, Donaldson RF, Fortin AH, Tischler A, Clarke RH. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 58:937-939.
32. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, ve ark. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37:217-222.
33. Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68:1625- 1632.
34. Rodbars S, Ikeda K, Montes M. Analysis of mechanism of poststenotic dilatation. *Angiology* 1967; 18:349; 1967.
35. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial

shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008; 117:993-1002.

36. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315:1046– 051.
37. Ylä-Herttuala S, Jaakkola O, Solakivi T, Kuivaniemi H, Nikkari T. The effect of proteoglycans, collagen and lysyl oxidase on the metabolism of low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis* 1986; 62:73-80.
38. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: overview. *Clin Cardiol* 1991; 14:1-16.
39. Bussolino F, Camussi G, Baglioni C. Synthesis and release of platelet activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. *J Biol Chem* 1988; 263:11856-11861.
40. Ge J, Erbel R, Zamorano J, et al. Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Artery Dis* 1993; 4:981-986.
41. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, Akcay S, Kaya S, Ozaydin M. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2008; 19(8):559-563.
42. Prescott MF, Sawyer WK, Von Linden-Reed J, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878:179-190.

43. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, et al. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:43-48.
44. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, et al. New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasiae: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol* 2006; 106:307-312.
45. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 2008; 16:116-123.
46. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Comparison of CRP levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:1303-1306.
47. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347:136-137.
48. Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *Am J Cardiol* 1972; 30:906-909.
49. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol* 2008; 130:335-343.
50. Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, Seabra-Gomes R. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993; 12:305-310.
51. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2:12-16.

52. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydin M, Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20:3-17.
53. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Spontaneous rupture of a coronary artery aneurysm. *Jpn Heart J* 2004; 45:331-336.
54. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12:541-542.
55. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, Rab R, King SB. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119:955-957.
56. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: A chronologic review of literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998; 21:157-160.
57. Dogan A, Ozaydin M, Gedikli O, et al. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003; 44: 463-470.
58. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:326-330.
59. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 2001; 86:198.

60. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Diseases* 2001; 12:485-491.
61. Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1(3):183-198.
62. Fishman Ap. Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401:1-8.
63. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001; 8:197-206.
64. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 27; 288(5789):373-376.
65. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:631-638.
66. Jon O. Lundberg, Eddie Weitzberg. NO Generation From Nitrite and Its Role in Vascular Control. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25:915-922.
67. Behrendt D, Ganz P. The synthesis of nitric oxide. *Am J Cardiol*. 2002; 90:40-48.
68. Todd R . Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardiol*. 1995; 75:71-74.
69. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002; 383:547-552.

70. Wiliam B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytocrom P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ. Res.* 1999; 84:484-488.
71. Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allen RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47:239-243.
72. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am. J. Resip. Cell: Mol. Biol.* 1993; 8(1):1-6.
73. Braunwald E. *Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2008.
74. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2:1-9.
75. Kultursay H. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma*. Argos Yayınları. 2001; 31-61.
76. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104:2673-2678.
77. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32(5):293-304.
78. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315:1046-1051.

79. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991; 18:90-99.
80. Suwaidi JA, Hamasaki S, et al. Long term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-54.
81. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-234.
82. Kjaer A, Meyer C, Nielsen S, et al. Dipyridamole, Cold Pressor Test, and Demonstration of Endothelial Dysfunction: A PET Study of Myocardial Perfusion in Diabetes. *Journal of Nuclear Medicine* 2003; 44:19-23.
83. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Measurement of ultrasound-based flow-mediated dilatation. *Circulation* 1992; 340:1111-1115
84. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75:71-74.
85. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1235-1241.
86. Takase B, Uehata A, Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82:1535-153.
87. Subodh Verma. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003; 108:2054-2059.

88. Michel E. The clinical impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1149-1160.
89. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
90. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J. Am Soc. Echocardiography* 1989; 2:358-367.
91. Sayin T, Doven O, Berkalp B, Akyurek O, Gulec S, Oral D. Exercise induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2001;78(2):143- 149.
92. Akyürek O, Berkalp B, Sayin T, et al. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003; 145: 66-72.
93. Guleç S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek Ö, Aras Ö, Oral D. Angiographic Assessment of Myocardial Perfusion in Patients With Isolated Coronary Artery Ectasia. *The American Journal of Cardiology* 2003; 91:996-999.
94. Sadr-Ameli M, Sharifi M: The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2:12-16.
95. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, Oakley CM, Raphael MJ, Steiner RE. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br Heart J.* 1980; 43:680-688.

96. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation*. 1991; 84:625-631.
97. Poul Schoenhagen, K.M. Ziada, D.G. Vince, S.E.Nissen, E.M.Tuzcu. Arterial Remodeling and Coronary Artery Disease: The Concept of “Dilated” Versus “Obstructive” Coronary Atherosclerosis. *JACC* 2001; 38:297-306.
98. Bond MG, Adams MR, Bullock BC. Complicating factors in evaluating coronary artery atherosclerosis. *Artery* 1981; 9:21-29.
99. Aksoy Y, Acikgöz N, Sivri N, Barışkaner E, Akturk E, Turhan H, Yetkin E. Decreased nitrate-mediated dilatation in patients with coronary artery ectasia: an ultrasonographic evaluation of brachial artery. *Coron Artery Dis*. 2006; 17(4):365-369.
100. Serkan Cay, Goksel Cagirci, Murat Akcay. Asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary artery ectasia. *Kardiol Pol* 2009; 67:1362-1368.
101. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000; 101:948-954.

