

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Koroner Anjiyografide Myokardiyal Bridge Saptanan Hastalarda
Myokardiyal Bridge ile Koroner Arter Hastalığı Birlikteliği, Myokardiyal
Bridge ile Koroner Arter Hastalığının Yerleşim Yerinin Korelasyonunun
Değerlendirilmesi**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurullah ÇETİN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hakan TIKIZ

Manisa 2013

Ç İNDEK İLER

I. G İR VE AMAÇ	1
II. GENEL B İLG İLER	
1. Bölüm: Koroner Dola ımın Fizyolojisi	2 - 3
2. Bölüm: Miyokardiyal Bridge (Kalp Kası Bandı) Fenomeni	4 - 18
3. Bölüm: Koroner Arter Anatomisi ve Koroner Anjiyografi	19 - 26
4. Bölüm: Koroner Arter Hastalılı ı ve Major Risk Faktörleri	27 - 44
III. GEREÇ VE YÖNTEM	45 - 46
IV. BULGULAR	47 - 55
V. TARTI MA	56 - 58
VI. SONUÇ VE ÖNER İLER	59 - 61
VII. ÖZET	62 - 63
VIII. NG L ZCE ÖZET	64 - 65
IX. KAYNAKLAR	66 - 80

ÖNSÖZ

Başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Hakan Tıkız hocama teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji ihtisas eğitimim boyuncaengin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Talat Tavlı, Doç. Dr. Ali Rıza Bilge, Doç. Dr. Özgür Bayturan ve Yrd. Doç. Dr. Ozan Ütük'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin özellikle istatistik kısmı ile ilgili her konuda yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı AD öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Beyhan Özyurt'a ve tez çalışmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Alkım Alkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım, üzerimde büyük emeği olan abilerim Uzm. Dr. Veysel YAVUZ, Uzm. Dr. Mahmut ACAR, Uzm. Dr. Mehmet Emin YAVUZ, Uzm. Dr. Celal DİNAR ve Uzm. Dr. Bekir AKKAYA başta olmak üzere değerli tüm doktor, hemire ve hastane personeli arkadaşlarıma bana olan katkılarından, yakın dostluk ve arkadaşlıklarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurullah ÇETİN

TABLolar D Z N

Tablo-1: Otopsi alı malardaki MB prevalansı

Tablo-2: Anjiyografi alı malarındaki MB prevalansı

Tablo-3: MB'de puanlama sistemi

Tablo-4: Myokardiyal Bridge tanısı ile çalı mamıza dahil edilen hastaların ya da ılımlı

Tablo-5: Myokardiyal Bridge tanısı ile çalı mamıza dahil edilen hastaların cinsiyet da ılımlı

Tablo-6: Anginal öykü

Tablo-7: EKG'de skemi

Tablo-8: Egzersiz Stres Testi Pozitifli i

Tablo-9: Miyokardiyal Perfüzyon Sintigrafisi'nde skemi Varlı ı

Tablo-10: Miyokardiyal Bridge Yerle im Yerleri

Tablo-11: Myokardiyal Bridge'in LAD arterindeki Yerle im Bölgeleri

Tablo-12: Koroner Arter Hastalı ının Myokardiyal Bridge ile Birlikteli i

Tablo-13: Koroner Arter Hastalı ı Ciddiyeti (% olarak daralma)

Tablo-14: Myokardiyal Bridge Hastasında Koroner Arter Hastalı ının Yerle imi

Tablo-15: Myokardiyal Bridge'in kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile birlikteli i

Tablo-16: Koroner Arter Hastalı ı saptanan Myokardiyal Bridge'li Hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklı ı

Tablo-17: Myokardiyal Bridge ile Koroner Arter Hastalı ı Yerle im ili kisi

Tablo-18: Aynı koroner arterde Myokardiyal Bridge ile yerle im ili kisi

Tablo-19: Risk Faktörleri ile KAH arasındaki ili ki

Tablo-20: ki ve Üzeri Risk Faktörü Pozitifli i KAH ili kisi

Tablo-21: Koroner Arter Hastalı ı De erlendirilmesi ve Bridge Yüzdesi

Tablo-22: Risk Faktörleri MB Yüzdesi li kisi

EK LER D Z N

- ekil-1:** Sol Ön nen arterde Myokardiyal Bridge
- ekil-2:** Koroner arter anatomisi
- ekil-3:** Klini imiz koroner anjiyografi sonuçlarının yazılmasında da kullanılan ve normal koroner anatomiyi gösteren ema

I. G R VE AMAÇ

Miyokardiyal Bridge (MB); koroner anjiyografide saptanabilen, koroner ateroskleroz ile aynı klinik semptom ve bulgulara neden olan, koroner arterlerin kalp kası içinde seyretmesi ya da üzerinden kalp kası bandı geçmesi nedeniyle oluşan, iskemiye neden olabilen kardiyovasküler bir hastalıktır. Otopsi serilerinde sık rastlanan bir bulgu (%15-%85) olmakla birlikte anjiyografik serilerde prevalansı % 0,5 ile % 4,5 arasında değişmektedir¹⁻³.

MB'lerin varlığının yaşa, cinsiyete, ırka bağlı olmadığı, koroner arter anatomisinin normal bir varyantı olarak kabul edilebileceği, ancak kalp rahatsızlıklarıyla (miyokardiyal iskemi, miyokardiyal infarktüs, aterosklerozis, anjina pektoris) birleştiğinde yaşam için risk taşıyabileceği bildirilmektedir⁴⁻⁷.

Koroner arterden akan kan üzerine MB'nin etkisi, aterosklerozisin gelişimi, anjina pektoris, miyokardiyal iskemi, miyokardiyal enfarktüs ve ani ventriküler fibrilasyon ile MB arasındaki ilişki son yıllarda artarak tartışılmaktadır. Fakat bütün bu tartışmalara karşın sorunların birçoğu yanıtızsız kalmaktadır⁴.

MB'in çeşitli mekanizmalar ile iskemik kalp hastalığını tetiklediği gösterilmiştir. Bunlardan biri de, MB'nin ateroskleroz oluşumuna eğilimi arttırmasıdır⁸⁻⁹. Yapılan çalışmalardan MB'in bulunduğu segment ve distalinde aterosklerozun normal arter segmentlerine göre daha az görüldüğü bildirilmiştir¹⁰. Eğer aynı koroner arterde ateroskleroz varsa MB'nin proksimalinde sıklıkla bulunurken, MB'nin bulunduğu damar segmentinde ve distalinde ise nadiren görülmektedir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir¹⁰.

Araştırmamızda, koroner anjiyografide MB ve beraberinde koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda, MB ile aterosklerotik lezyonun yerleşim yerinin geniş bir örneklemede korelasyonunun değerlendirilmesi planlandı. Ayrıca MB'nin şiddeti ve KAH risk faktörleri ile arasındaki ilişki de araştırıldı.

II. GENEL B LG LER

1.BÖLÜM

KORONER DOLA İMIN F ZYOLOJ S

Koroner arterlerin temel fonksiyonu miyokarda oksijen ve besin maddesi sa lamaktır ve ihtiyaç halinde akımını 5-6 kat arttırabilir. Miyokard oksijen tüketimi (MVO_2) koroner kan akımı ile koroner vasküler yatak boyunca olan arteriyovenöz oksijen gradyentinin (arteryal oksijen, koroner sinüs oksijen içeri i farkı) çarpımına e ittir.

$$MVO_2 = KKA \times (A-V)O_2 \text{ (Fick e itli i)}$$

Koroner dola ımın miyokarda ek oksijenli kan sa lama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. stirahtat halinde normal koroner kan akımı (KKA) 60-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeri i 5 ml/100 ml kan, % O_2 satürasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. Oksijen gereksinimindeki artı KKA artı ıyla kar ılanır.

Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi

Normal koroner kan akımı düzenlenmesi insanlarda karma ıktır ve metabolik, otonomik ve mekanik faktörleri içerir. En önemli metabolik faktörler arasında adenozin, prostaglandinler ve endotel kaynaklı faktörler (örne in; vazodilatör NO ve vazokonstriktör ET) yer alır. Miyokard oksijeni, karbondioksit gerilimi ve adenozin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP kanalları) da koroner kan akımının düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Miyokard hücrelerinden salınan ajanlardan muhtemelen en önemlisi adenozindir. Adenozin yüksek enerjili fosfatların yıkımından elde edilir ve dü ük oksijen gerilimi sebebiyle iskemi sırasında rejenere olamaz. Yıkım ürünü olan adenozin monofosfat (AMP) birikir ve adenozine dönü türülür.

Otonomik sinir sisteminin koroner kan akımının kontrolüne katkısı oldukça azdır. Koroner kan akımında sempatik ya da parasempatik

stimülasyonla olan de i iklikler, a ırlıklı olarak yüklenme ko ullarında ve kontraktiledeki de i ikliklere ba lıdır.

Mekanik faktörlerin koroner kan akımında temel bir etkisi vardır. Miyokard kontraksiyonu sırasında intramiyokard basıncı artar ve bunun etkisi en fazla küçük damarlarda görülür. Sonuçta a ırlıklı olarak diyastolik kan akımı paterni olur. Sol ön inen koroner arterden (LAD) koroner kan akımının yakla ık %60'ı diyastol sırasında olur. Bu durum proksimal sa koroner arterde (RCA) terstir. Dü ük basınçlı sa ventriküler kontraksiyonu sırasında çok daha az damar kompresyonu vardır ve sistol sırasındaki kan akımında azalma daha azdır. Sistol sırasında proksimal RCA' daki kan akımı diyastol sırasındaki akıma neredeyse e ittir. Ancak distal RCA'da (sa ventriküler marjinal dallardan sonra) koroner kan akımı a ırlıklı olarak inferior sol ventrikülü perfüze eder ve diyastolik akım yine a ırlıktadır.

Miyokard kompresif etkileri, subendokardiyal tabakada subepikardiyal tabakadakinden daha çoktur ve bu sebeple subendokardiyumda iskemi riski fazladır. Maksimal vazodilatasyon sırasında miyokard perfüzyonu asıl olarak koroner perfüzyon basıncı ve miyokard kompresif etkileri tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı azaldı ında subendokardiyum, miyokardın iskemik olan ilk bölgesidir. Subendokardiyal iskemi, elektrokardiyografide (EKG) ST segment depresyonu ile presente olur, istirahat halinde akım normal olsa da egzersiz ya da stresle subendokardiyal iskemi gözlenebilir. Koroner arterler normal olsa bile bu etki hipertrofik sol ventrikülde özellikle belirgin olabilir.

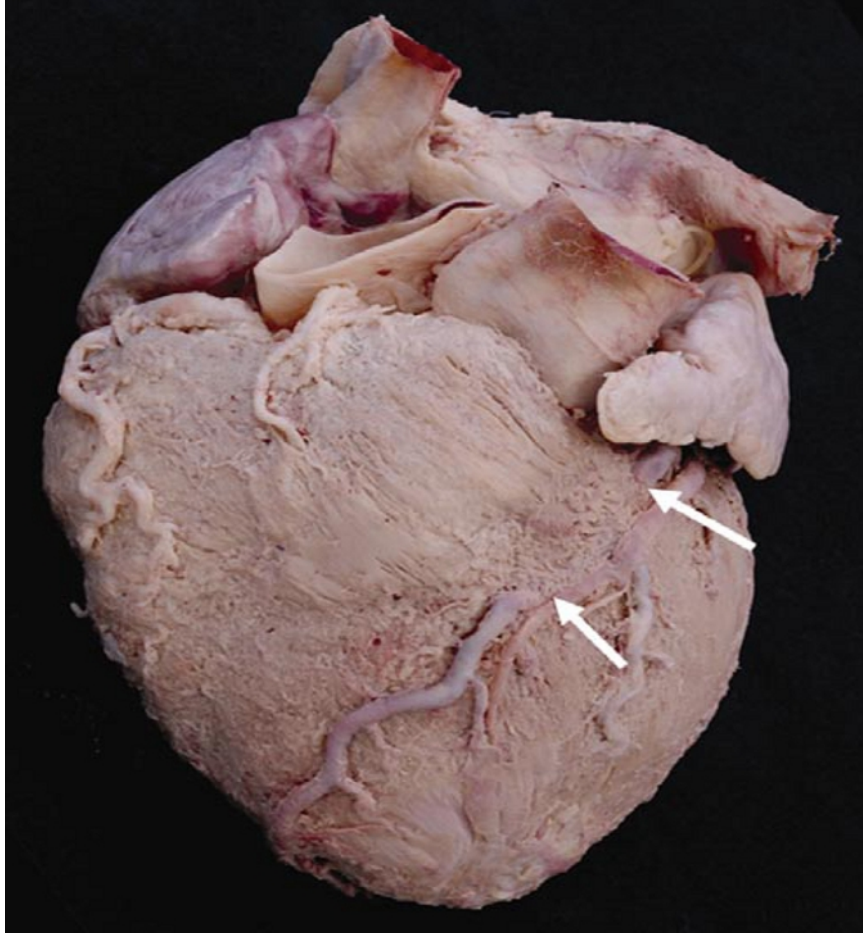
Diyastolik Basınç-Zaman Endeksi

Koroner kan akımı, diyastolik basınç-zaman endeksi ile yakın korelasyon gösterir. Bu endeks, aorta ve sol ventrikül kavite basıncı arasındaki farkın diyastol süresi ile çarpımından elde edilir. Koroner kan akımı sistemik basınç arttı ında, sol ventriküler diyastolik basıncı azaldı ında ve kalp hızı yava ladı ında artabilir.

2.BÖLÜM

Miyokardiyal Bridge (Kalp Kası Bandı) Fenomeni

Epikardiyal ya da dokusu içinde seyreden koroner arterler bazı yerlerinde miyokardiyal doku tarafından sarılabilirler. Başka bir deyimle arterin belli bir segmenti miyokard içinden geçebilir. Bu anatomik oluşumlar, miyokardiyal tunneling veya miyokardiyal bridge (MB) olarak bilinmekte ve bir anatomik varyasyon olarak tanımlanmaktadır (ekil-1). Bu terim, tam Türkçe karşılığı bulunamadığından, kardiyologlar tarafından direkt olarak “muscle bridge”, “myocardial bridge” veya “myocardial tunneling” şeklinde kullanılmaktadır.



ekil-1: Sol Ön koroner arterde Miyokardiyal Bridge

Koroner arterlerin bir varyasyonu olarak kabul edilen MB adı, ilk kez Reyman tarafından 1737'de telafuz edilmi¹¹, 1920'li yılların başlarında Crainicianu tarafından ilk kez tanımlanmıştır¹². 1960'da MB geçici darlık olan radyolojik görüntü olarak ilk kez sol ön inen koroner arter (LAD)'de Portman ve Iwig tarafından gösterilmiştir¹³.

Normal insan kalbinde büyük epikardiyal arterler ve onların dalları subepikardiyal bölgedeki yumuşak dokusu içinde seyrederek. Bununla birlikte sadece septal arterler normalde intramiyokardiyal seyir gösterirler. Nadiren koroner arterler miyokard içinde seyir gösterdikten sonra tekrar epikardiyal yüzeye çıkabilirler. Bu miyokard içindeki koroner arter segmenti sistol sırasında geçici basıya uğrar. Koroner arter üzerinde uzanan kasa "miyokardiyal kas bandı" veya "kas köprüsü"; miyokard içinde seyreden koroner artere ise "tünelle mi arter" adı verilir. Olguların çoğunda klinik olarak sessiz kalan ve sistolik basıya uğrayan bir koroner segment ile karakterizedir. Otopsilerde miyokardiyal kas köprülerinin varlığı anlaşılmıştır ama esas olarak kas köprüsü ile iskemi arasında bir ilişkinin ortaya konduğu bir gözlem neticesi bu konuyla ilgili sistematik araştırmalar başlanmıştır¹⁴.

Yeni tanısal tetkiklerin kullanılmaya başlanmasıyla invivo olarak kas köprüleri iyi bir şekilde ortaya konmaya ve fonksiyonel olarak iskemiye yol açıp açmadığı gösterilmeye başlanmıştır. Kas köprülerinin en ileri tekniklerle incelemedeki mantık, klinik olarak mevcut bir semptomun gerçekten kas köprüsünden kaynaklanıp kaynaklanmadığını, ileride klinik bir probleme yol açıp açamayacağını ve iskemik semptomlara yol açan bir kas köprüsü saptadığımızda nasıl bir tedavi uygulamamız gerektiğini ortaya koyma arzusudur.

Sıklığı

Kas köprüsü insidansı patolojik ve anjiyografik serilerde oldukça farklılık göstermektedir. Çoğunlukla LAD'in proksimal ve orta 1/3'ünde bulunan MB'in konjenital olduğu gösterilmiştir¹⁵. Dikkatli otopsi yapıldığında MB'e sıklıkla rastlanılmakta olduğu bildirilmektedir¹⁶. Küçük ve büyük çaplı otopsi ve anjiyografik serilerde de iki prevalanslar bildirilmiştir. LAD'deki

MB'in, otopsi serilerinde patolojik incelemelerinde %5 ile %86¹⁷⁻²⁰ (Tablo.1) ve anjiyografi serilerinde ise %0.5 ile % 33²¹⁻²⁷ (Tablo.2) arasında prevalans de erleri ortaya konmu tur.

Tablo-1: Otopsi çalı malardaki MB prevalansı

Ara tırmacı	Otopsi sayısı	%
Geiringer ve ark.	100	23
Edwards ve ark.	276	5
Poláček ve ark.	70	86
Ferreira ve ark.	90	56

Tablo-2: Anjiyografi çalı malarındaki MB prevalansı

Ara tırmacı	KAG sayısı	%
Noble ve ark.	5250	0.5
Ishimori ve ark.	313	1.6
Greenspan ve ark.	1600	0.9
Rossi ve ark.	1146	4.5
Kramer ve ark.	658	12
Wymore ve ark.	64	33
Juilliére ve ark.	7467	0.8

Patolojik çalı malar ile anjiyografik çalı malar arasındaki bu fark, hastaların seçiminden kaynaklanmı olabilir. Bunun yanında patolojik kesitlerde bu kadar fazla olup da anjiyografik olarak bu kadar az olması da çö u kas köprüsünün olaylara yol açmayaca ını dü ündürebilir. Yine MB

olan hastaların neredeyse yarısında aterosklerotik , muskuler veya kalp kapak hastalıkları gibi e lik eden bir hastalık bulunması tedavi stratejimizi ve hastalıkların klinik sonucunu etkileyebilmektedir². Aslında anjiyografi ile saptanmış izole MB bulunan hastaların yalnızca 2/3'ünde sistol sırasında damarda % 50'den fazla daralma meydana gelmektedir².

Anatomi

Memeli kalpleri koroner arterlerin seyrine göre sınıflandırılmıştır:

- 1) Tip A: intramiyokardiyal seyir gösterenler (rat ve hamster)
- 2) Tip B: Esas olarak epikardiyal seyir gösterenler (insan, koyun, köpek)
- 3) Tip C: Bütünüyle epikardiyal arterler (at, domuz)²⁸.

MB'ler, en sık LAD'in orta segmentinde bulunurlar. LAD'i örten miyokard lifleri pulmoner infundibuler miyokardiyumun doğrudan uzantısı olup artere dik bir seyir ile çaprazlamaktadır. MB'lere sağ koroner ve sirkümfleks arterde daha az sıklıkta rastlanır ve bu damarlardaki kas lifleri atriyal, miyokardiyal lif demetlerinin uzantısıdır²⁹. Atriyal miyokardiyumdan köken alıp loop yapmış olan kas lifleri damarın 2/3'ünü çevreler ve tekrar atriya dönerler. Bu tip olanlar LAD'de görülenlere benzer, genellikle daha incedirler ve genişlikleri 10-15 mm arasında değişmektedir. Sağ paralel LAD bulunması durumunda, sıklıkla birisi intramural seyir göstermektedir. LAD'deki köprüler 1-10 mm derinlikte ve 10-30 mm uzunluğundadır²⁸. Kasılma sonucu meydana gelen deformasyon genellikle ekzantrik tarzdadır. Nadiren arterler septum içinde neredeyse sağ ventriküler subendokardiyuma yaklaşıp tarzda çok derin bir seyir gösterebilirler³⁰. Çok nadiren MB'ler koroner venleri de tutabilirler.

Anjiyografik olarak sistolik basınç sonucu arteriyel lümenin daralması ile (sistemik etkisi) MB tanısı konabilir. Nitrogliserin gibi vasodilatörlerin verilmesi anjiyografinin duyarlılığını artırarak tanıyı kolaylaştırır. Sistolik daralmanın derecesini kantifiye etmek için bir puanlama sistemi getirilmiştir¹¹ (Tablo.3). Genel olarak puanlar 2-5 arasında değişmektedir. Anatomik olarak yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrılabilirler³¹.

Tablo-3: MB'de puanlama sistemi

	Puan
Sistolik daralma	
<% 50	1
% 50-%75	2
>% 75	3
Kompresyona u rayan segment uzunlu u	
<1 cm	1
>1 cm	2

MB ve ateroskleroz ili kisi:

MB ile koroner ateroskleroz arasındaki ili ki esas olarak LAD'de çalı ılımtır. Tipik olarak tünel içinde kalmı segmente ateroskleroza rastlanmazken, köprünün proksimalindeki segmentte sıklıkla aterosklerotik plak olu umu bulunmaktadır³². Proksimal ve distal kesimlerde bulunan köpük hücreleri modifiye dü z kas hücrelerine tünelde bulunan koroner segmentlerde rastlanmamı tır³².

Hemodinamik etkiler, tüneldeki segmentin giri indeki aterosklerotik plak olu umunu açıklayabilir. Köprünün proksimalindeki segmente endotel yapısı poligonal ve polimorf yapıdayken tüneldeki segmentte endotel yapısı daha ziyade i si ve spiral yapıdadır³³. Bu endotel tabakalarının yapısında tünel içinde shear stres fazlayken, tünelin proksimalindeki segmentlerde shear stresin dü ük oldu u söylenebilir. Shear stres dü ük oldu unda endotelial NO sentetaz, endotelin-1 ve ACE (anjiotensin dönü türücü enzim) gibi vazoaktif ajanların salınımı indüklenir³⁴. Bu vazoaktif ajanların tünel kısmındaki düzeyleri, proksimal ve distal kısımlarına göre daha dü ük bulunmu tur. Böylece dü ük shear stres tünelin proksimalindeki segmentlerde aterosklerotik olu uma katkıda bulunurken, yüksek shear stres tünel içindeki segmentin aterosklerotik olu umunu önleyici bir etkiye sahiptir. Bunun yanında, lokal duvar tansiyon ve gerilimindeki artı , proksimal segmente endotelial zedelenmeyi ve plak yırtılmasını tetikler³⁵.

LAD'nin bir kısmında sistolik daralmanın mevcut olduğu tipik ve atipik anjinalı hastalara yapılan IVUS çalışması sonucunda tünelin içindeki segmentte aterosklerotik lezyonun olmadığı fakat proksimalindeki segmentlerde aterosklerozun varlığı ispatlanmıştır³⁶. Literatürde bu genel kurala uymayan bir olgu bildirilmiştir. Tekrarlayan miyokard infarktüsü sonucu anjiyografiye alınan hastada MB saptanmıştır. Bunun üzerine IVUS (intravasküler ultrason) uygulanmış olan hastanın tünel içinde bulunan koroner segmentinde yumuşak vasıflı aterosklerotik plak tespit edilmiştir³⁷. Bu nedenle MB bulunan hastalarda tünel içindeki veya proksimalindeki segmentte ateroskleroz gelişimi olma olasılığı göz önünde bulundurulmaktadır. Anjiyografik olarak gözden kaçmış olan aterosklerozun saptanmasında IVUS yardımcı olabilir.

Miyokard iskemisinin mekanizmaları

Neredeyse son yıllara kadar koroner anjiyografilerde görsel olarak koroner arterdeki MB'in neden olduğu sadece sınırlı etkisini veya sistolik daralmayı izledik. Fakat, sonradan anlaşıldı ki koroner dolum esas olarak kalp siklusunun diyastolik evresinde olmaktadır. Bu gerçekten yola çıkarak da MB'deki bu sistolik daralmanın koroner iskekiye yol açamayacağı görüldü. Bununla birlikte bu tip hastalarda diyastolik relaksasyonda da bir gecikme olabileceği düşünülmüş olsa da bunu koroner anjiyografide görsel olarak saptamak neredeyse olanaksızdır. Bu konuda LAD'de >% 75 sistolik daralması olan hastalarda koroner anjiyografi (KAG) sonrası kare-kare analiz yöntemiyle daralmanın sadece sistolde kalmadığını ve diyastol evresinin bir kısmını da içine aldığı gösterilmiştir³⁸. Aynı yöntemle yapılan diğer bir çalışmada da sistolik daralma sonrası akımın normale gelme periyodu içerisinde diyastol evresinde 1/3'lük bir gecikme olduğu saptanmıştır³⁹. LAD'de MB olan hastalarda yapılmış olan başka bir çalışmada atriyal uyarı sırasında büyük kardiyak ventriküldeki akımda ciddi geçici azalmalar olduğu saptanmış ve sonuçta bu akımdaki azalmaların ikardi sırasında diyastol zamanındaki azalmaya bağlı olduğunu gösterilmiştir⁴⁰. Günümüzde kantitatif KAG, IVUS, intrakoroner Doppler akım hızları ve basınç ölçümleri ile MB bulunan

hastalarda özellikle diyastol evresinde ne gibi hemodinamik bozukluklar meydana geldi i daha iyi anla ılmı tır.

Koroner çap azalması

Görsel olarak LAD'de >% 50 sistolik çap daralması olan ve semptomatik MB bulunan hastalara kantitatif anjiyografi kullanılarak çe itli çalı malar yapılmı tır⁴¹⁻⁴⁴. Kas köprüsünün sistol sırasında en çok daralttı ı kesitlerde ortalama çap azalması % 71 ile % 83 arasında (%55 ile % 99 arasında) bulunmu tur. Bunun yanında diyastolde ortalama %33 ile %41 (%22 ile %69 arasında) arasında de i en oranlarda ortalama çap azalması saptanmı tır. Sistol sırasında görülen MB uzunlu u (23-28 mm arasında) diyastoldeki köprü uzunlu undan çok farklı bulunmamı tır.

Intrakoroner Doppler akım hızları

Aynı gruplar tarafından yapılan bu çalı malarda tünel içindeki segmentlerde istirahat ortalama pik-akım hızı (OPH) ve ortalama diyastolik pik-akım hızı (ODPH) proksimal ve distal segmentlerden daha yüksek bulunmu tur⁴¹⁻⁴⁴. Buna kar ılık tünel içindeki ortalama sistolik pik-akım hızlarında (OSPH) artı en az düzeyde kalmı tır. Tünel içindeki, maksimal pik-akım hızındaki (MPH) artı , proksimal ve distal segmentlere göre 2 kat olmu tur. stirahtteki ortalama diyastolik/sistolik akım hız oranı (DSHO) 2,4 ile 2,9 arasında de i mi tir. Sonuç olarak istirahat halindeki tünel içindeki koroner segmentte OPH, ODPH ve MPH'de belirgin artı lar meydana gelirken, sistolik akımda çok hafif de i iklikler olu mu tur.

Hızlı atriyal uyarı sırasında tünel içindeki bütün akım hızlarında artı saptanmı tır. En fazla artı MPH'da, en az artı ise OSPH'de gözlenmi tir. Ta ikardi sırasında tünel içinde DSHO'da önemli artı lar olu urken proksimal ve distal segmentlerde de i iklik izlenmemi tir. Böylece hızlı atriyal uyarı tünel içinde akım hızlarında daha fazla bir artı a yol açarken, tünelin proksimal ve distal segmentlerinde akım hızlarında de i likli e rastlanmamı tır. Sonuç olarak stres sırasında miyokardiyal tünel içindeki en büyük de i iklik DSHO'daki önemli artı tır. Hastaların %90'ında Doppler

akım parametrelerinde “parmak ucu” fenomeni verilen oldukça karakteristik örnek izlenmi tir: ani, erken diastolik akım artı nı izleyerek hızlı mid-diyastolik yava lama ve mid-diyastolik plato. Buna ek olarak hastaların ço unda tünelin proksimal giri inde sistol sırasında retrograd akım fenomeni izlenmi tir.

Schwartz ve arkadaş ları⁴¹ kantitatif anjiyografik ölçümlerini Doppler akım ölçümleri ile birlikte analiz etmi ler ve sonuçta sistol sırasında hızlı bir çap azalmasını ve geç sistolde en küçük çapa ula tı nı yani karakteristik sa ma etkisini; erken diastolik çap artı nın belirgin ekilde gecikti ini ve mid-diyastolik çapın >%30 azalmı oldu unu; ani meydana gelen erken diastolik hız artı nın sebat eden diastolik çap azalmasına ba lı oldu unu ve bunları izleyerek, diastoldeki çapın hızlı ekilde artı na ba lı olarak akım hızının azalmasına ve son olarak geç-diyastolde bir platoya yol açacak ekilde lümen çapının sabitle ti ini göstermi lerdir. Bu çalı mada erken diastolik evrede çap artı hızının ve sistolik basının büyük oranda kalp hızına, kontraktileteye ve periferik dirence ba lı oldu u gösterilmi tir.

Koroner akım rezervi (CFR)

ntoroner papaverin enjeksiyonu sonrası elde edilen hiperemideki ortalama akım hızının istirahatteki ortalama akım hızına oranı olarak tanımlanan CFR'nin normal de eri >3,0 olmalıdır. MB'in distalindeki CFR, bütün çalı malarda 2,0 ile 2,6 arasında de i en oranlarda anormal ekilde azalmı tır. CFR'deki bu bozulmanın sebebi gecikmi erken ve mid-diyastolik relaksasyon ile beraber diastolik akım hızlarının artımı olmasıyla açıklanabilir.

skemiye açıklayabilecek di er mekanizmalar:

Semptomatik MB'i olan hastalarda hem sistolik bası derecesini hem de erken diastolik dönemdeki lümen kazancını etkileyen çe itli ek faktörler ortaya konmu tur.

Anatomik faktörler: uzunluk, kalınlık, miyokardiyal tünelin yeri ve sol ventrikül hipertrofinin olup olmaması.

Fizyolojik faktörler: yüksek kalp hızı, düşük sistemik arteriyel basınç, koroner vazokonstriksiyon ve artmış trombosit agregasyonudur.

Hem otopsi hem de anjiyografik çalışmalarda MB'lerin uzunlukları ki iden ki iye farklılık göstermiştir^{28,2,31,32}. Semptomatik hastalarda köprülerin uzunlukları oldukça fazladır. Kalın MB'lerine daha sıklıkla semptomatik hastalarda rastlanmıştır. Çoğu MB yüzeysel olup damarı apekse doğru çaprazlarken, kalın tüneller daha ziyade damarın mid veya proksimalinden çaprazlar³¹. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve aort stenozu sıklıkla semptomatik MB'ler ile birliktelik gösterir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, hipertrofik kardiyomiyopatideki semptomların esas olarak epikardiyal koroner arterlerdeki kompresyona bağlı olduğunu göstermiştir⁴⁵. Diğer taraftan hipertrofik kardiyomiyopatili çocuklarda meydana gelen miyokardiyal perfüzyon defektlerinin epikardiyal arterlerin kompresyonundan çok, sol ventrikül hipertrofisine (septal kalınlık) ve septal arterlerin obliterasyonuna (anjiyografik olarak septal solma olarak tanımlanır) bağlı olduğunu bildirilmiştir. Bundan dolayı bu tip hipertrofik kardiyomiyopati ile birlikte koroner arter basıncı olan çocuklarda bu basının ortadan kaldırılmasının semptom ve prognoza yararı olacağına ilişkin belirgin bir kanıt sağlanamamıştır.

Kalp hızı arttığında sistolik basıncın düzelmesi için gerekli zaman artacağı için diyastol süresi bundan etkilenecek ve koronerlerin dolmasını engelleyerek iskemiye yol açabilecektir⁴⁶. Bunun yanında sistemik arteriyel basınç ve koroner arter basıncındaki değişikliklerde sistolik ve sonradan da erken ve mid-geç diyastolik basıncı önemli oranda etkiler. Sublingual ve intrakoroner nitrogliserin ve nitroprusid MB olan hastalarda koroner daralmayı arttırırken, adrenalin ve ergonovin bu daralmayı azaltır¹⁷. Damarda özellikle yüksek hızlarda sistolik sancı etkisi sonucu endotelial hasar oluşmakta ve bu da trombosit agregasyonuna ve koroner vazospazmına yol açmaktadır^{35,47}. Bütün bunlara ek olarak tromboksan B2 düzeyinde artış olduğunu da gösterilmiştir⁴¹.

MB olan hastalarda semptom ve bulgular:

MB'ler genellikle KAG sırasında rastlantısal olarak saptanırlar. Buna karılıklı, kararsız anjina, akut miyokard infarktüsü, hayatı tehdit edici kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi birçok klinik sendrom ile de ilişkililebilirler^{28,30,49}. Tipik olarak bu hastalar erkektir, semptomatik koroner arter hastalarından 5-10 yıl daha gençtir ve oldukça ciddi anjinal yakınmaları vardır. Hastaları %55'i ile % 70'inde tipik anjina bulunur. istirahat anjinası tarzında atipik anjina da bulunabilir. Semptomların başlangıcı ile KAG'nin yapılması arasındaki süre 18 aydan fazladır. Hastaların bir kısmında önceden geçirilmiş dokümente anterior ve septal miyokard infarktüsü vardır.

Anjina, miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü, sol ventrikül ile lev bozukluğu, miyokardiyal stunning, paroksizmal AV blok, egzersiz ile oluşan ventrikül taşikardisi ve ani kardiyak ölüm MB'e bağlı komplikasyonlar olabilir⁵⁰⁻⁵². MB'lerin prevalansını düşündüğümüzde bu komplikasyonları nadir kabul edebiliriz. Hastalar atipik veya anjina benzeri görümlerinden yakınlabilirler. Bu görümlerin şiddeti ile MB'lerin sistolik bası derecesi veya tünelin uzunluk veya derinliği arasında bir ilişki bulunamamıştır³⁰. istirahat EKG'leri sıklıkla normaldir. Egzersiz EKG'lerinde özgül olmayan iskemi bulguları, ileti bozuklukları veya aritmiler gözlemlenebilir. Hipertrofik kardiyomyopati veya MB'li olan hastaların holter kayıtlarında QTc dispersiyonunda artışı ve monomorfik ventriküler taşikardi ataklarının olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. MB'li hastalara miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) yaptırılmış ve sonuçta %60'a yakınında anterior duvar veya septumda perfüzyon defekti saptanmıştır^{42,43}. Sonuçta, LAD'de >%50 sistolik bası saptanan izole semptomatik MB'li hastalarda ciddi derecede anjinal yakınmalar ve invaziv olmayan yöntemlerle araştırıldığında miyokard iskemisi bulguları görülebilir.

Girişimsel tanı yöntemleri

MB'ler bir taraftan çok ciddi klinik sendromlara yol açabilirken diğer taraftan koroner anjiyografide tamamen rastlantısal olarak görülebilirler. Aslında böylesine rastlantısal olarak bulundu demek bu tip hastalarda yanlış

bir kullanımdır; çünkü KAG'ye kadar gelmi hastalarda müphem de olsa bazı anjinal yakınmalar iskemiye dü üdürebilir. Bu kadar geni bir klinik yelpazeye neden olabilen MB'lerin saptanabilmesi için ciddi girişimsel testlere de gereksinim vardır.

a) Koroner anjiyografi

Kantitatif KAG, genellikle en dar yerinde proksimal ve distal segmentleri kıyaslayarak objektif olarak lümen çap azalmalarını hesaplayabilir; bu hesaplamalardan sonra hem sistol sırasındaki hem de orta-geç dönem diyastol evresindeki yüzde minimal lümen çap (MLÇ) daralmalarını da hesaplayabilir. Kural olarak, önemli sasma etkisi demek için sistolde >%70 MLÇ azalması ve orta-geç diyastolde >%35 MLÇ azalması olmalıdır.

Nitrogliserinin MB'yi kötüleştirir ve MB'in belirlenmesinde anjiyografinin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Konvansiyonel anjiyografi ile MB'in gösterilmesi kalbin kasılması sırasındaki baskının görece küçük veya kısmi olduğu durumlarda zor olabilmektedir ve bu durumlarda nitrogliserin gibi damar genişletici ajanlar damar duvarındaki baskının artırılmasında faydalı olabilmektedir.

b) intravasküler ultrason (IVUS)

IVUS, anjiyografik çalmaları tamamlama ve sistolik baskının gecikme relaksasyonunu ve bu gecikmenin diyastol evresinin bir kısmını da kapsadığını ispatlamıştır³⁶. Sistolik baskı konsantrik olmaktan çok ekzantriktir. IVUS kateterinin kullanıldığı hastalarda MB bulunan segmentlerde oldukça özgül olan "yarım ay" fenomeni tespit edilmiştir⁴⁹. Bu görüntü yalnızca köprü olan segmentte izlenirken, proksimal veya distal segmentlerde böyle bir görüntü izlenmez. IVUS ile yarım ay görüntüsünün izlendiği fakat tipik anjiyografik sasma etkisinin görülmediği bazı olgularda intrakoroner nitrogliserin vererek sasma etkisi provake edilebilir.

c) intrakoronar Doppler

intrakoronar akım hızı ve basınç ölçümlerinin geliştirilmesi ile MB ile ilgili hemodinamik değişiklikleri daha objektif araştırma imkanı bulundu. İntrakoronar Doppler telleri kullanılarak MB'nin proksimal ve distalindeki intrakoronar akım değişiklikleri bütün siklus boyunca kaydedilebilir. Doppler telleri kullanılarak yapılan çalışmaların en çarpıcı sonucu MB olan segmentte ani, erken diyastolik akım artışı izleyerek, hızlı orta diyastolik akım azalmasını ve orta-geç diyastolik plato ile karakteristik bozulmuş Doppler akım profilidir: ki bu görüntüye parmak-ucu fenomeni adı verilir. Bu değişiklikler, distal koroner damarlardaki resistans azalmasının sonucu olarak diyastolde kan akım artışı na bağlıdır. Yine bu çalışmalar sistolde antegrad akımın olmadığı hatta retrograd bir akımın olduğunu göstermiştir⁴². Bu bilgilerin fonksiyonel önemi MB bulunan segmentin distalinde koroner akım rezervinin bozulmuş olduğunu kanıtlamalarıdır. İntrakoronar adenozin veya papaverin kullanılarak yapılan Doppler çalışmalarında köprülü segmentlerin koroner akım rezervleri normalden (>3 olmalı) az bulunmuştur.

d) intrakoronar basınç

Basınç çalışmaları MB olan hastalarda çelişkili sonuçlar vermiştir. MB olan hastaların koroner arterlerinde basınç gradienti bulunamaması olmakla birlikte, elde edilen tek bulgu köprülü segment içindeki pik-sistolik basıncın diğer segmentlere göre önemli derecede daha fazla olduğu dur.

Tedavi yaklaşımları:

Her ne kadar morbidite ve mortalitede tedavinin yarar sağladığına ilişkin çok anlamlı kanıtlar olmasa da semptomatik hastaların yaşam kalitesini arttırmak için tedavi uygulanabilir. Başlıca 3 tedavi yaklaşımı vardır:

- 1) Tıbbi tedavi
- 2) Perkutan koroner girişimler
- 3) Cerrahi miyotomi veya koroner bay-pass operasyonu.

İlk tedavi yaklaşımımız tıbbi tedavi olmalıdır. Yalnızca tıbbi tedaviye karşın dirençli anjinası olan hastalarda girişimsel tedavi yöntemleri

denenebilir. Sonuç olarak, bütün bu tedavi seçenekleri tek damar hastalığı bulunan hastalardan çok farklıdır.

1) Tıbbi tedavi

Optimal dozlarda beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve anti-trombosit ilaçlar olmalıdır. Bu ilaçlar miyokard iskemisinin semptom ve bulgularını azaltmalı ve aynı zamanda ileride olabilecek koroner olay riskini en aza indirmelidir. (-) inotropik ve (-) kronotropik ilaçlar, özellikle de beta-blokerler, sistemik ve intramural basınçları azaltarak damar üzerindeki basıncı azaltabilirler: aynı zamanda diyastol evresine uzatarak koroner perfüzyonu arttırırlar³⁴. Kalsiyum kanal blokerleri daha az tercih edilen ilaçlardır. Özellikle beta-blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda ve vazospazmın olduğu durumlarda kullanılıyorsa, kullanımı yararlıdır. Nitratlar ön-yükü azaltabilme ve vazospazmı engelleyebilme yetenekleri nedeniyle sadece bazı hastalarda etkili bir şekilde kullanılabilirler⁴⁰; buna karşılık, kalp hızını ve kontraktilitenin artması ile birlikte koroner ve sistemik vazodilatasyon sonucu sağlama etkisinin artmasına da neden olabilirler. Son olarak, bazı semptomatik hastalarda takardinin olumsuz etkisini ortadan kaldırmak için ağırlı fiziki egzersizden kaçınmaları sağlanabilir.

2) Perkutan koroner girişimler

Semptomatik ve tıbbi tedaviye dirençli hastaların tedavisinde dıştan basıya karşı koroner arter lümeninin stabilizasyonunu sağlamak amacıyla koroner stent uygulaması yapılmıştır⁵³. Koroner basınç ve Doppler desteği ile yapılan stent işlemlerinde stent öncesi CFR=2,5 iken stent sonrası CFR=3,8 gibi oldukça iyi bir hemodinamik etki sağlanmıştır⁴³. Başka bir grup tarafından semptomatik MB'li bulunan hastalara stent takılması, 6 ay sonraki KAG kontrolünde % 46'sında instent restenoz meydana gelmiş ve bir kısmına tekrar anjiyoplasti uygulanmıştır⁴⁴. MB olan hastalarda basınç teli kullanılarak yapılan testlerde FFR'nin <0,75 olması nedeniyle stent takılması ve stent sonrası FFR değerinin normal düzeye (>0,75) çıktığı gösterilmiştir⁵⁴⁻⁵⁶. Stent işlemi sırasında dikkat edilmesi gereken konulardan biri stentin tam olarak

açılmaması ve köprünün basısı sonucu stentin geometrisinin bozulması söz konusudur. bu nedenle stent i leminin mutlaka yüksek basınçlarla yapılması ve gerekirse IVUS ile stent geometrisinin bozulup bozulmadı ının kontrolü gereklidir. Bu nedenle radyal gücü fazla olan stentlerin seçilmesi konusu ön plana çıkmaktadır. Stent i leminden sonra KAG ile hemodinamik olarak mükemmel sonuçlar elde edilse de bu konuda tartı ılması gereken konular vardır. Her ne kadar stent ve stenozunun normal lezyonlarla aynı oldu u iddia edilse de, restenoz oranları bir hayli yüksek bulunmu tur. Bu çalı mada, semptomatik MB bulunan hastalarda ba arılı bir ekilde stent implantasyonu gerçekleştirilmi ve aynı uzunlukta olan LAD lezyonlarına takılan stent sonuçları uzun dönemle kar ıla tırılmı tır. Sonuçta MB bulunan hastalarda stent restenozunun yüksek oldu unu saptanmı tır⁵⁷. MB olan hastalarda stent restenozunun olması son derece mantıklıdır. Neden olarak MB oldukça uzun segmentleri tutarlar ve görece distalde buldukları için de damar çapları oldukça küçüktür. Stent takıldıktan sonra da MB hala damar üzerine bası yapmaya devam etti i için de neo-intimal proliferasyonu indüklemektedir.

3) Cerrahi tedavi

MB'lere stent takılma i lemi ba lamadan önce oldukça semptomatik olan hastalarda cerrahi miyotomi seçkin tedavi olarak yerini almı tı. Damarı örten kas liflerinin kesilmesi, damarın fazik kompresyonunu ortadan kaldırıyordu. Bu yakla ım oldukça invaziv olması ve operasyon sonrası oldukça yüksek komplikasyon riski ta ıması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Stent i leminin faydalı olmadı ı oldukça semptomatik hastalarda sol internal meme arteri (L MA) LAD'ye takılabilir. Özellikle ba ka damarlarında da ciddi darlıkları olan hastalarda seçkin tedavi koroner by-pass operasyonudur.

Prognoz

zole MB bulunan hastalarda uzun dönem prognoz oldukça iyidir. MB olan hastaların 5 yıllık uzun dönem izlemlerinde damarlarında KAH yoksa

hiçbir hastada akut miyokard infarktüsü meydana gelmemiştir. Yine bu grupta, hiçbir hastada MB'e bağlı ölüme rastlanmamıştır⁵⁸. Yine uzun dönem izlenen hastalarda sadece birinde ani ölümün meydana geldiği gözlenmiştir, fakat hastaların çoğunda devam eden anjina nedeniyle anti-anjinal tedavi sürdürülmüştür⁵⁹.

Sonuç

Oldukça tartışmalı konulardan biri de MB'lerdir. Çalışmalarımızda konu irdelendiğinde ortaya birbirleriyle oldukça çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Önce MB'in hastaya iskemik açıdan ciddi anlamda rahatsızlık verip vermediği incelenmelidir. Günümüzde girişimsel olmayan yöntemler oldukça gelişmiştir olduğu için anjiyografide MB dökümente edilmiş hastalarda öncelikle yine bu testler kullanılarak olgular değerlendirilmelidir. İskemisi saptandıyseniz, girişimsel testler yoluyla hasta daha ayrıntılı olarak incelenebilir. Tedavi kısmında da öncelikle tıbbi tedavi gereken optimal düzeyde verilmelidir. Bu yaklaşımın tedaviye karşın yanıt alınmazsa, tartışmalı olan girişimsel seçenekler ve cerrahi seçenekleri denenebilir. Bununla birlikte MB olan hastalarda uzun dönem prognozun oldukça iyi olduğu düşünüldüğünde, özellikle girişimsel tedaviler konusunda çok daha dikkatli karar vermek gereklidir.

3.BÖLÜM

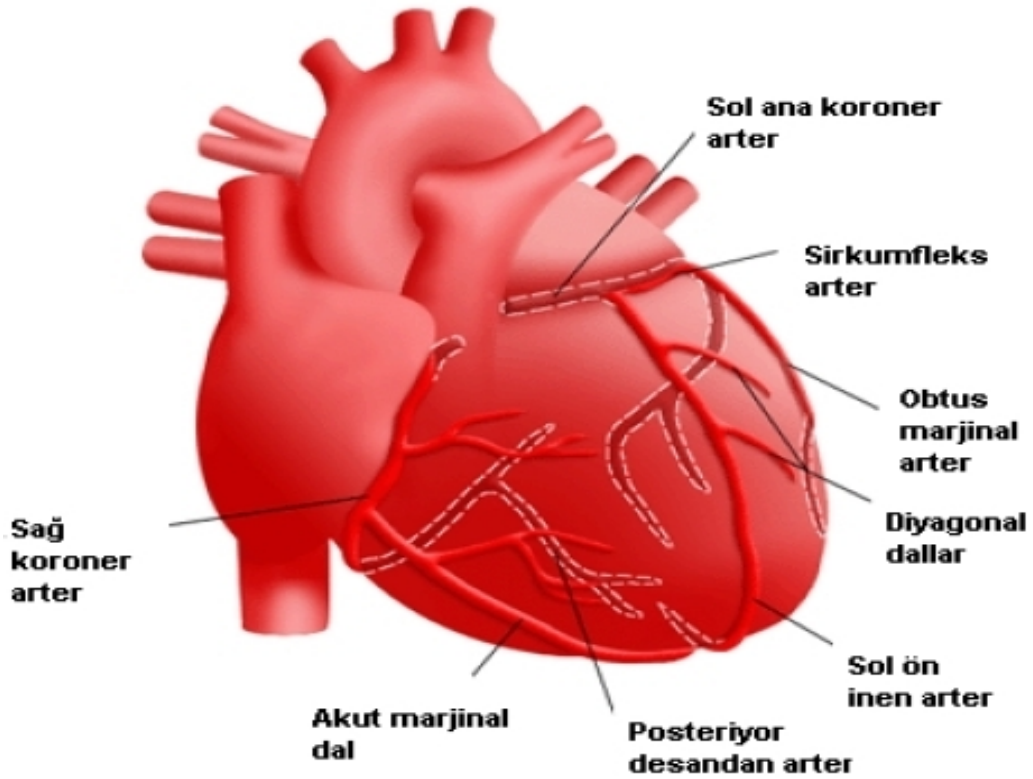
Koroner Arter Anatomisi ve Koroner Anjiyografi

Normal koroner arter anatomisi: Koroner arterler aort kapaının hemen üstünde sağ ve sol sinüs vasalvalardan çıkarlar⁶⁰. Sol ana koroner arter sol aortik sinüsün hemen üstünden çıkar⁶⁰⁻⁶³. Bu çıkış bölgesi aortanın sinotubuler bile kesinin hemen altındadır⁶³. Bu çıkış yeri tam olarak aortik anulus ve sinotübüler bile kenin 2/3 aorta tarafında ve aortik komissürlerin tam orta kısmındadır⁶¹. Buradan çıkan sol ana koroner arterin çapı 3-6 mm ve uzunluğu ki iden ki iye de i mekle beraber en fazla 10-15 mm'dir⁶³. Sol ana koroner arter uzunluğunun en fazla 10 mm olabileceği bazı kaynaklarda geçmektedir⁶⁰⁻⁶². Daha sonra sol ana koroner arter sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) dallarına ayrılır⁶⁰⁻⁶⁴, (ekil 2). Bazen ramus intermedius adı verilen bir üçüncü dala da (ilk iki dalın arasında) ayrılır. Bu (%37) vakada görülmektedir^{61,64,65}. Bu dalın seyri sirkumfleks arterin obtus marginalis dalları ile aynı doğrultudadır⁶¹. Sol ön inen arter kalbin ön yüzünde ön interventriküler sulkustaki epikardiyal yağ dokusu içinde a a ıya kalbin apeksine doğru ilerler^{60,64}. Sıklıkla kalbin apeksini çevreler ve %78 oranında kalbin apeksini dönerek kalbin diyafragmatik bölgesini besler⁶². nferiyor interventriküler sulkusta belli de i ken bir mesafe seyreder⁶¹. Bunun terminal dalları posteriyor inen arterin (PDA) dallarına ulaşır⁶⁵. Sol ön inen arter ön interventriküler sulkusta seyrederken septal perforatör ve diyagonal dallarını verir⁶⁰⁻⁶⁴. Septal dallar interventriküler septumun içine doğru 90 derecelik açıyla sayısı, ekli ve da ılımı ki iye göre de i erek da ılırlar⁶³. Bunlar posteriyor inen arterden gelen septal dallar ile (ço unlukla sağ koroner arterin devamıdır) anastomoz yaparlar⁶². Böylece bir kollateral kanallar a ı olu tururlar⁶³. nterventriküler septum kalbin en iyi vaskülarize olan kısmıdır⁶³. İlk septal perforatör dal en iyi gelişimi septal arter olup A- V (His) demetini ve sol ileti demetinin proksimal kısmını beslemektedir⁶¹. Bu septal dallar interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü besler⁶⁰⁻⁶⁴. İnsanların %90'ında fazlaca bir varyasyon olmakla beraber 1-3 arasında de i en

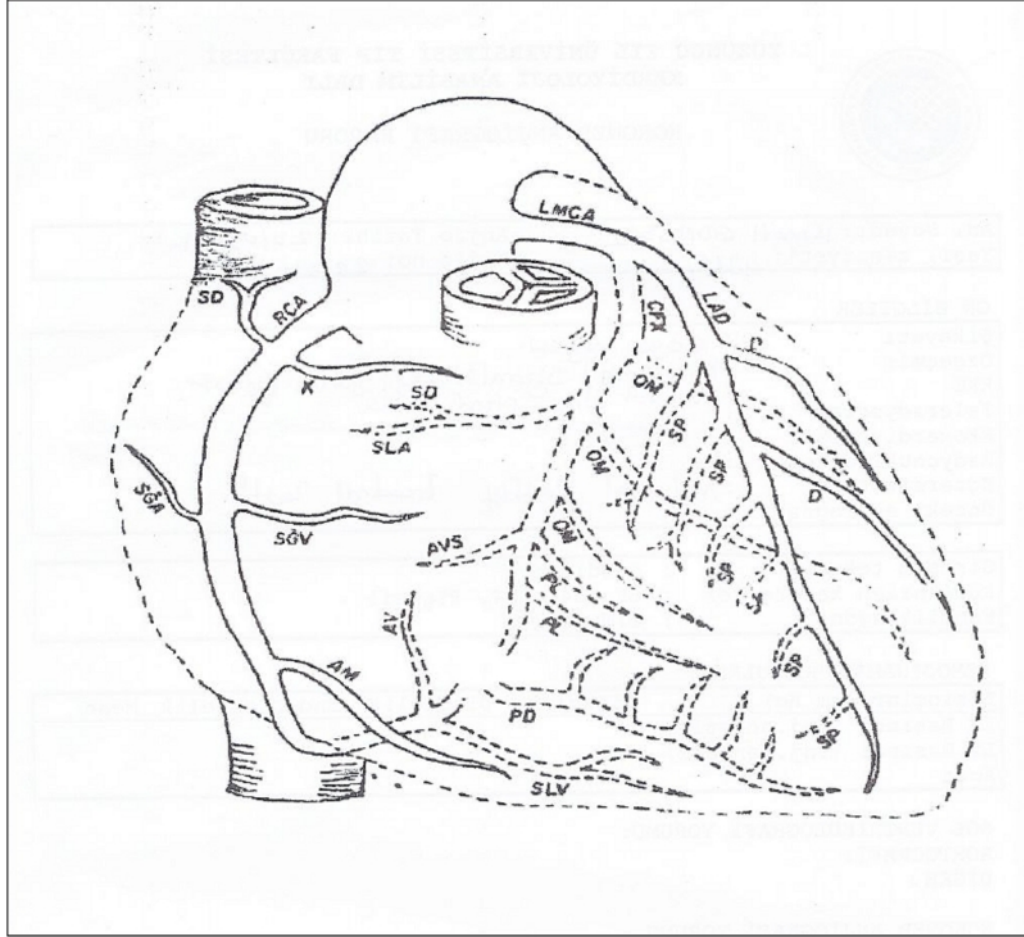
diyagonal dal vardır⁶². %1 vakada ise diyagonal arter olmayabilir⁶². Diyagonal arterler kalbin ön yüzü ve lateral duvarın bir kısmını besler^{62,63}. Böylece LAD kalbin 2/3 anterior septum, ön yüzü ve lateral yüzünün bir kısmını beslemi olur. LAD'nin ilk septal artere kadar olan kısmı proksimal, ilk septalden ikinci diyagonale kadar olan kısmı midportion, sonraki kısmı ise anatomik ayırımı göre distaldir⁶⁰. Sirkumfleks arter ise sol atriyoventriküler oluktaki epikardiyal ya dokusu içinde seyrederek⁶⁰⁻⁶⁴. Bunun seyri inferiyor interventriküler olu a do rudur⁶². Sirkumfleks arter hastaların sadece %15'inde dominant olan arterdir^{62,63}. Kalan vakalarda ise (%85) sağ koroner arter veya her iki arter (%20-30) dominanttır (ekil-1). Dominantlık kavramı kalbin ço unu besleyen arter olmayıp, sadece sol ventrikülün inferolateralini besleyen arter anlamına gelmektedir⁶². Bu bir anatomik kavramdır⁶². Dominant olan arter PDA'yı daha büyük oranda olu turmaktadır⁶⁰. Dominant olan arter sol ventrikül apexinin crux civarında küçük bir atriyoventriküler dü üm arteri verir⁶². Sirkumfleks arter kalbin sol lateral yüzünde a a ı do ru ilerlerken 1-3 arasında de i en obtus marginal bran larını verir⁶⁰⁻⁶³. Bunlar sirkumfleks arterin temel dalları olup kalbin lateral yüzünü beslerler⁶⁰⁻⁶². Sirkumfleks arterin çapı ve uzunlu u dominantlı na göre de i mekle birlikte obtus marginal dallarından sonra oldukça küçülür⁶³. Sirkumfleks kalbin arka, alt ve kısmen de yan yüzünü besler. Ayrıca %40 sinoatriyal dü ümü, %10 atriyoventriküler dü ümü besler⁶⁰ (ekil-3).

Sa koroner arter (RCA) sa aortik sinüsten çıkar ve sa atriyoventriküler sulkusta seyrederek⁶⁰⁻⁶⁴, (ekil.3). Çıkı yeri sol ana koroner arter ostiyumuna göre biraz daha a a ıdadır⁶³. Kalbin arka yüzüne döner ve dominantlık durumuna göre cruxa do ru ilerler⁶². Sa koroner arterin ilk verdi i bran konus bran ıdır. Bu dal kalbin ön yüzüne geçerek sa ventrikül çıkı yoluna do ru ilerler. %50 hastada konus bran ı ayrı bir ostiyumla çıkmaktadır⁶². Bunun ikinci bran ı sinoatrial nod arteridir⁶⁰⁻⁶³. Bu bran daha az oranda sirkumfleks arterden (% 40-45) ve %1 vakada her iki arterden çıkar⁶². RCA sa atriuma atrial dallar ve sa ventriküle marginal dallar verir⁶⁴. Sa koroner arterin orta bölümünden 1-2 adet akut marginal dal çıkar ve bunlar sa ventrikül ön yüzünde ilerler⁶². Sa koroner arterin ilk akut marginal

(AM) dalına kadar olan kısma proksimal ikinci AM'ye kadar orta ve sonrasına distal RCA adı verilir⁶⁰. AM dallarının da kendi ostiyumları ile sağ koroner sinüsten çıktıkları sık görülür⁶⁵. Daha distalde sağ koroner arter dominantlığına göre posteriyör desendan arter (PDA) ve posterolateral arter (PLA) dallarına ayrılır⁶⁰⁻⁶³, (ekil.2). PLA dalından büyük oranda (%90) A-V nodal arteri verir⁶³. Böylece RCA %60 ki ide sinoatriyal ve %90 ki ide atriyoventriküler düğümü beslemi olur⁶⁰.



ekil-2: Koroner arter anatomisi



ekil-3: Klini imiz koroner anjiyografi sonuçlarının yazılmasında da kullanılan ve normal koroner anatomiye gösteren ema

Sa koroner sinüsten sa koroner arter (RCA) çıkıyor. Sol koroner sinüsten sol ana koroner arter (LMCA) çıkıyor. RCA sa atriyoventriküler sulkusta ilerlerken, LMCA kısa bir seyirden sonra sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks (Cx) artere ayrılıyor. LAD ön interventriküler sulkusta a a ı do ru ilerlerken Cx sol atriyoventriküler sulkusta seyrediyor. Di er yandallar D: diyagonal dallar, SP: septal dallar, OM: obtus marginal dallar, S V: sa ventrikül dalı, AM: akut marginal dal, PD: posteriyor desendan arter. Koroner anatomiye göre posteriyor desendan artere kanlanmayı sa layan arter (büyük oranda RCA veya da daha az CX olabilir) dominant arter olarak nitelenmektedir.

Bir tanı yöntemi olarak koroner anjiyografi: Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerle tirilen küçük plastik borucukların (bunlara kateter diyoruz) koroner arterlerin orijinine kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak madde ile x-ray altında koroner arterlerin lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir^{60-62,66}. Bu yöntemle sadece koroner arterler de il kalp bo lukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar hastalık, anomali ve tıkanıklık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir⁶¹. Koroner anjiyografi koroner arter hastalığına bağlı damar darlığının teşhisinde ve uygun tedaviyi belirlemede altın standart yöntem olmayı sürdürmektedir^{63,64}. Retrograd sol kalp kateterizasyonunda kullanılan ve artere perkütan girilmesini sağlayan teknik 1953 yılında Seldinger tarafından geliştirilmiştir⁶². İlk selektif koroner anjiyografi ise 1958-1959'da Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından Cleveland klinikte uygulanmıştır^{62,63}. Bu yöntemlerle koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu kardiyolojide en yaygın kullanılan ve vazgeçilmez bir işlem haline gelmiştir^{62,64}. Koroner anjiyografi ile tespit edilebilen koroner arter hastalıkları kabaca en sık ateroskleroz, koroner arter anomalileri, fistüller, koroner spazm, koroner emboli, koroner arterit ve miyokardiyal bridgelerdir⁶⁵. Sadece Birleşik Devletlerde yılda yaklaşık 1.5-2 milyon koroner anjiyografi yapılmaktadır ve acil hasta bakım hastanelerin %25'inde koroner anjiyografi imkanı vardır^{63,64}. Koroner anjiyografi genelde elektif (önceden planlanmış) bir tanı yöntemidir⁶⁰. Acil durumlar hariç hasta koroner anjiyografi için önceden hazırlanmalıdır. Hastaya koroner anjiyografi yapılması kararı verildikten sonra anamnezi uygun alınmalı, fizik muayenesi (özellikle tüm periferik nabızların palpe edilmesi) yapılmalı, koroner anjiyografi endikasyonu gözden geçirilmeli, EKG (son 24 saatte çekilen), non invazif test sonuçları, özgeçmiş ve ait alerji ve kanama hikayesi, son 24 saat içinde bakılan serum elektrolitleri, kreatinin, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri (INR 2'nin altında olmalı), tekrarlanmalı, varsa geçmişte ait anjiyografi, anjiyoplasti ve cerrahi raporları ve bunların birer örneği hasta dosyasına konmalıdır^{60,62,64,66}. Hastadan mutlaka bilgilendirilmi olmalı ve eksiksiz olarak

alınmalıdır^{60,62,64,66}. Bu esnada majör komplikasyonlar (onbinde 7 inme, binde 1 ölüm, onbinde 5 miyokart enfarktüsü) ve minör komplikasyonlar (kabaca riski yüzde bir kabul edilmektedir), (lokal vasküler hasar, allerji, kanama, hematom) açıklanmalıdır^{60,62,64,66}. Kalp kateterizasyonu laboratuvarına alınan hastanın devamlı EKG monitorizasyonu sağlanmalı ve venöz damar yolu açık olmalıdır. Önceden infeksiyon riskini azaltmak için hastanın kasık tıraşı (ingüinal bölge için) ve girişim (vasküler damar yolu sağlama) bölgesinin antiseptik bir solüsyonla (betadin) silinmesi önemlidir⁶⁰. Koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonunda ilk basamak içinden kateterlerin kılavuz tellerin (guidewire) vasıtasıyla (kılavuz telin üzerinden) ilerletilebileceği ilelim boyunca açık bir arteriyel damar yolu sağlanmasıdır. Aslında koroner anjiyografinin en sorunlu ve acı verici kısmı arteriyel ponsiyondur⁶⁰. Bazı hastalarda acı ve vagal reaksiyonları tetiklemektedir^{60,64}. Bundan kaçınmak için lokal anesteziyi yeterli miktarda ve nazikçe yapmak ve acı hissi varsa ilave anestetik vermekten çekinmemek gerekir⁶⁰. Girişim yeri için en çok kullanılan arter femoral arterdir^{60,62,64}. Uygun olarak derin ve yüzeysel anestezik uygulanmasından 2-3 dakika sonra ligamentin 2-3 cm altından ve femoral nabzın alındığı yerden 11 no'lu bisturi ile bir yüzeysel kesi yapıldıktan sonra Seldinger iğnesi ile (Seldinger tekniği) 30-45 derece açı ile arter ponsiyone edilir^{60,62}. Arter kan akımı rahat alınınca J uçlu 0.032-35 kılavuz tel damar içine uc abdominal aortaya gidecek kadar itilir. İğne çıkartılır. Kılavuz telin üzerinden vasküler kılıf (ideal olarak küçük olan 5F, 6F sheath) damara ilerletilir ve vasküler kılıf damara yerleince ve vasküler kılıfın dilatatörü ile kılavuz tel beraber çıkarılır^{60,62,64}. Arteriyel kılıf sabit bir girişim yeri sağlayan ilelim esnasında hasta konforu açısından koroner anjiyonun olmazsa olmaz bir parçasıdır⁶⁰. Sheath takıldıktan sonra heparinli sıvıyla yıkanmalıdır. Vasküler kılıf yerine yerle tirildikten sonra kalıcı arteriyel yol elde edilmiş olur. Bundan sonra sırada sol kalp ve koronerlere kateterler (içerisi minik polietilen veya poliüretan özel borucuklar) ile ulaşmak kalır. Sol ve sağ koroner arterler ve sol ventrikülün kolaylıkla kateterizasyonu için her biri önceden ekil verilmiş muhtelif kateterler mevcuttur^{60,62}. Bunların içinde en yaygın kullanılan (%90'ın üstünde) Judkins kateterleridir^{60,66}. İdeal olan JL4

ve JR4 kateterleridir. Koroner anjiyografinin bir prensibi de hangi kateter olursa olsun, kateter ancak içinde J uçlu bir kılavuz tel varken ilerletilir⁵³. Önce J uçlu kılavuz tel (guidewire) floroskopi altında torasik aortaya kadar ilerletilir, sonra kateter onu takip eder⁶⁰. Tel kateter ilerletilirken kateterin ucu belirli bir noktaya ulaınca kılavuz tel nemli bir spançla silinerek alınır ve kateter aortanın başlangıcına yakın yalnız kalır⁶⁰. Kateterler burada üçlü manifolda (musluk) bağlanır ve SF ile yıkanır. Üçlü manifoldun bir musluğu direkt kontrast (radyopak) maddeye bağlıdır. Bundan sonra floroskopi de görmeden kateter hareket ettirilmez ve floroskopi altında kateter görerek sol ana koroner artere direkt, sağ koroner artere ise manevra yaptırılarak oturtulur⁶⁰. Koroner anjiyografide majör damarların ve yan dalların seyri en az 2 farklı açıdan görüntülenmelidir⁶⁰. Koroner anjiyografide başlıca sağ ön oblik (RAO) kranial ve kaudal, sol ön oblik (LAO) kranial ve kaudal (spider pozisyonu) ve ön-arka pozisyonda (A-P) görüntü alınır. Sol koroner anjiyografide standart 4-5 görüntü alınırken sağ koroner anjiyografide 2 görüntü yeterli olabilir^{60,62}. Pratik olarak sol ana koroner arter için kranial görüntülerde sol ön inen arter ve kaudal görüntülerde sirkumfleks arter görüntülenir^{60,62}.

Kateterizasyon işlemi tamamlandıktan sonra hasta yatağına alınır ve yeni bir işlem düğünümüyor ise vasküler kılıf (sheath) çıkarılır. Bu işlem koroner anjiyografide yapılabilecek ve vagotonik reaksiyona yol açabilecek arter ponksiyonundan sonraki ikinci işlemdir^{60,62}. Bu nedenle lokal anestezinin etkisi geçtiği ise yeniden lokal anestetik vermekten kaçınılmamalıdır⁶⁴. Burada hemostaz elle manuel kompresyon ile sağlanır^{60,64}. Bunun için cilt insizyonundan birkaç cm yukarısına sol el üç parmakla nabız seyri boyunca bastırılır ve sağ el parmakları ile kılıf (sheath) yavaşça çekilerek tamamen çıkarılır⁶⁰. En başta trombüsün çıkması ve fibrin tıkaçı oluşması için kanın çok kısa süreli fı kırmasına izin verilir⁶⁰. Sonra tam baskı uygulanmaya başlanır ve baskı azaltılarak bile olsa 15-20 dak (her F için 3 dak) aralıksız devam ettirilir⁶⁴. Baskı her 5 dak bir yavaş yavaş azaltılır⁶⁰. Bu esnada her 2-3 dak bir imkan varsa pedal nabızlar kontrol edilir⁶⁰. Nabızın başta hiç alınamaması tam baskıyı gösterir⁶⁰. Sonra 1-2 dak

hematom ve kanama açısından baskısız izlenir ve emin olunduktan sonra bölge antiseptik solusyonla silinip steril bir bant ile kapatılır⁶⁰. Günümüzde aır kum torbaları veya benzeri eyleyler önerilmemektedir⁶⁰. Bazı operatörler her F için bir saat kesin yatak istirahatı önermekte ise de 5F sheathlerde bu süre 4 saatin altındadır (2.5 saat yeterli olabilir). Hastanın arteriyel ponksiyon yapılan bacaını düz tutması ve fazla oynatmaması, yataktan kalkmadan bol sıvı alması, öksürünce yavaça kasını tutması söylenmelidir⁶⁰. Hastanın ilk ambulasyonunu gözlem altında yapmak faydalı olabilir ve hastaya eve gidince bir geç kanama ihtimaline karşı kanama olursa kasına bastırması hareket etmemesi ve acil yardım çağırması söylenmelidir⁶⁴. Koroner anjiyografi ile elde edilen tanısal koroner anatomi bilgisi sayesinde (en sık ateromatöz koroner arter darlığı ve ili kili tromboz, koroner anomaliler, koroner disseksiyon, miyokardiyal bridge ve di erleri) hastanın di er klinik bilgisi ışığında aynı seansta acil veya elektif koroner balon ve stent uygulamaları yapılabilmekte sonrası için ilave tetkikler istenebilmekte, medikal tedavi veya cerrahi i lem kararı verilebilmektedir⁶⁴⁻⁶⁶.

4.BÖLÜM

Koroner Arter Hastalığı ve Major Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı (KAH), insanları en üretken çağında bile etkileyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Pek çok ülkede en başta gelen ölüm nedenlerinden olup, aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. KAH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere rağmen halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır⁶⁷.

Koroner arter hastalığının en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır⁶⁸⁻⁶⁹.

Bugün bilinmektedir ki; ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenebilir⁷⁰.

Bugün için KAH'a ait tanımlanmış pek çok geleneksel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin saptanması ve tedavisi, asemptomatik bireylerde koroner arter hastalıklarının önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir⁷¹.

Kan akımındaki azalma iskemi gelişimine neden olur. İskemi ise; angina pectoris, myokard enfarktüsü, kronik iskemik kalp hastalığı ve ani kardiyak ölüme neden olur. Bu hastalıkların, uzun yıllar süren sinsi bir prodrom safhası vardır⁶⁸.

Bu amaçla koroner arter hastalığının (KAH) tanısı büyük önem taşımaktadır.

Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların bir kısmına koroner arter hastalığı şüphesi ile noninvaziv testler yapılmaktadır⁷².

Noninvaziv tanı yöntemleri elektrokardiyografi (EKG), egzersiz EKG, ekokardiyografi (EKO), farmakolojik stres EKO, nükleer kardiyolojik

yöntemler ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile magnetik rezonans (MR) anjiyografidir^{72,73}.

Yapılan testlerin sonuçları koroner arter hastalığı lehine yorumlanan hastalara koroner anjiyografi planlanmaktadır⁷⁴.

KAH tanısında altın standart konvansiyonel anjiyografidir. Konvansiyonel anjiyografinin en önemli avantajları yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olması, balon dilatasyon ve koroner stent uygulama gibi tekniklere olanak vermesidir⁶⁹.

Koroner anjiyografide damarları görüntülemek amacıyla kontrast madde kullanılmaktadır.

Koroner arter hastalığı eğer göğüs ağrısı olur ise, kliniğe stabil angina veya unstabil angina olarak yansır.

Stabil angina: Hangi artlar altında oluşabileceği örenilmi olan ve en az 2 aydan beri herhangi bir ilerleme veya kötüleşme göstermemiş olan anginadır. Stabil angina pectoriste, koroner yetmezliğe yol açan sabit bir lezyon (arteryel darlık) vardır. Bu nedenle kalp kasının metabolik ihtiyaçları arttığında yeterli kanlanma sağlanmaz ve angina ortaya çıkar. Bu lezyonun yapıları obstrüksiyonun ayrıları anginanın oluşma eğerini belirler.

Unstable (Kararsız) angina: İlk kez olan veya son 2 ay içinde başlayan ya da şiddeti-süresi ve sıklığı artan veyahut istirahatte de olan, geçmesi için giderek daha fazla ilaç gereken bütün anginal yakınmalar kararsız anginadır. Stabil anginada sabit bir koroner lezyon varken burada miyokardın kanlanmasını akut olarak azaltan ilave bir durum ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla aterosklerozun üzerindeki endotelin disfonksiyonuna veya kaybına (endotel lezyonu) (kararsız plak- rüptüre plak) bağlı olarak vasospazm ve tam oklüzyon yapmayan intravasküler bir trombus formasyonu vardır. Yıllık mortalitesinin %18-20 olduğu bildirilmiştir.

2006 yılında European Society of Cardiology (ESC)'nin yayınladığı olduğı Stabil Angina Pectoris kılavuzunda göğüs ağrısı bu şekilde; 1) karakteristik kalite ve süreli substernal göğüs ağrısı, 2) eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar, 3) istirahat ve/veya nitroglicerine ile geçer. Bu özelliklerin

üçü de varsa Tipik angina (kesin), ikisi varsa Atipik angına, bir veya hiçbir özellik e lik etmiyorsa kardiyak olmayan gö üs a rısı olarak tanımlanmı tır.

1c. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz (AS) primer olarak elastik arterlerin intimasını etkiler. Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde geli ir ve pek çok safhadan geçerler. Aterosklerotik süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin endoteli bozmasıyla birlikte ba lar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerinin disfonksiyonu bu hücrelerin AS'ye kar ı koruyucu özellikteki maddeler üretme yetene ini azaltır. Fakat aterosklerotik süreci tetikleyen adhezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik pla ın olu umunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. Bu sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren inflamasyon ve trombozun ortaya çıkı nda katkısı olan bu önemli proteinler ba lıca 3 grupta toplanabilirler; Selektinler, mmünoglobulin üst ailesi ve ntegrinler⁷⁵.

Ayrıca reaktif oksijen türleri de AS'de önemli rol alırlar. Kronik bir süreç olan AS'de pla ın olu umunda, yüksek riskli hale geli inde ve trombüs olu umunda da bu reaktif oksijen türleri etkili olurlar.

Devamlı mikrotravmaya maruz kalan ostium, bifurkasyon bölgesi ve damarların kıvrılma yerleri, endotel disfonksiyonunun ilk görüldü ü damar kısımlarıdır. Endotel disfonksiyonu ile birlikte intimal kalınlı ma, inflamasyon, immün yanıtlar, lipoprotein oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit aktivasyonu AS patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalardır⁷⁶.

Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgisi olmayan de i ikliklere yol açabilir; plazma lipoproteinlerine geçirgenli in artması, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarınları ve inhibitörleri, vazoaktif maddelerin fonksiyonlarında lokal dengesizlikler gibi. Topluca endotel

disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar AS'nin ba lama, ilerleme ve klinik olarak komplike olmasında oldukça önemlidirler⁷⁷.

Vasküler endotelyum bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozuklu u durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artı olur.

nsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. nsülin direnci durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozuklu unun temel nedenini olu turmaktadır.

No guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sa lar. Ayrıca interlökin-1(IL-1), intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), monosit kemoaktif protein1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sa lar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit olu turmak üzere yıkararak inhibe ederler. NO'nun bu fonksiyonları bozuldu unda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücre migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri olu umu ba lar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmi olur. Diabette görülen hiperglisemi, serbest ya asit salgılanmasındaki artı ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'nun sentezini baskılayarak yada yıkımını arttırarak yapar⁷⁸.

NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ili kilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini arttırır.

nsülin direnci ile endotel ba ımlı vazodilatasyonda azalma ekinde öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ili ki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlı ı anormal endotel ba ımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermi tir⁷⁹. Bu çalı malarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ili kinin, tabloya e lik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi di er kardiyovasküler risk faktörlerinden

baımsız oldu u saptanmı tır. Buna kar ın bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna katkıları gözardı edilemez.

nsülin direnci, hiperinsülinemii obezite, yüksek trigliserid (TG) ve azalmı yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside dü ük dansiteli lipoprotein (LDL), HT ve artmı reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan MS komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ili kilidir.

Endotelin 1 endotelden insülin ve di er agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi endotel hücrelerinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci a ırla maktadı ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

Ateroskleroza Yatkın Bölgeler

Aterojenik uyarandan ba ımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere do umdan itibaren herkeste belli bölgelerde tıkaçıcı olmayan intimal kalınlamalar vardır. Bu intimal kalınlamalar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlamalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir⁸⁰.

Azalmı shear stres ve artan basınç adaptif intimal kalınlamayı tetik ederek basıncı normale çekmeyi hedefler. Eksantrik intimal kalınlamalar sıklıkla basıncın e it da ılmadığı bifürkasyonlara yakın ve dallanma bölgelerinde görülür⁸¹.

Kanıtlar akım özelliklerinden daha çok damarın e klinin adaptif intimal kalınlamamiktarını belirlediğini ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için risk faktörü olduğunu dü ündürmektedir⁸².

Aterojenik uyarının etkisi altında AS oluşumu için adaptif intimal kalınlamaya iyi bir zemin oluşturur. Mevcut intimal kalınlamalarda erken dönemde bulunan düz kas hücrelerinin aterosklerotik lezyon eklenince klonlamagöstermeleri lezyon oluşumunda klonal genilemeyi dü ündürmektedir. İleri lezyonların adaptif intimal kalınlamaya olan bölgelerle sınırlı olmamalarına kar ın özellikle hayvanlarda hiperlipideminin indüklediği AS'de lezyonlar bu AS'ye elverişli alanlarda di er alanlara göre daha erken ve daha hızlı oluşurlar⁸³.

Ya lı Çizgiler

AS'nin erken lezyonları özellikle disfonksiyone endotelde, intimal kalınlıkla manın oldu u AS'ye meyilli bölgelerde olu ur. nflamasyon ve immün yanıtlar atherogenezin daha en ba nda önemli rol oynarlar. Hiperkolesterolemi endotel geçirgenli inde ve transsitozda artması lipoproteinlerin intimada birikmesi ve endotel aktivasyonu ile birlikte monosit ve T lenfosit birikimine neden olan vasküler hücre adezyon molekülü 1(VCAM-1)'in fokal ekspresyonu ile ili kilidir. ntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen LDL'leri muhtemelen oksidatif de i imden sonra çöpçü reseptörleri aracılı ıyla içeri alırlar ve lipidden zengin köpük hücrelerine dönü ürler. Bu inflamatuvar hücreler erken ya lı çizgi lezyonlarının esas kısmını olu tururlar. Ya lı çizgiler lümen içine uzanmadı ndan semptoma neden olmazlar^{84,85}.

Yüzyıllardır etnik kökenden ve toplumda iskemik kalp hastalı ı prevalansından ba ımsız olarak dünyadaki her yenido anda aortta ya lı çizgi oldu u bilinmektedir. Yakın zamanda ya lı çizgilerin insan fetüslerinde de oldu u, fakat geç gebelikte ve erken çocuklukta dü ük kan kolesterolüne ba lı olarak fetal aortik ya lı çizgilerin gerileyebilece i ve çocukluk döneminden sonra tekrar ilerleyebilece i gösterilmi tir^{86,87}.

Plak Geli imi

Amerikan Kalp Birli i Damar Lezyonları Komitesi aterosklerotik lezyonun ilerleme sürecini 8 de i ik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmü tür⁸⁸.

Buna göre:

Tip-I lezyon en erken lezyon olup minör lipid birikimleri ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Do umdan hemen sonra bebeklerin %45'inde tip-I lezyon vardır. Bu lezyon çocuklu un ilk yıllarında azalır ancak 10 ya ı civarında tekrar artar.

Tip-II lezyonda ise makrofaj köpük hücreleri daha fazladır ve tipik olarak ya lı çizgilenmeler olarak organize olmu lardır. Tip-II lezyonlarda daha az T lenfosit hücreleri, mast hücreleri, lipid ve dü z kas hücreleri vardır.

Tip-III lezyon klasik olarak aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanır. Tip-II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin olmasıdır. Bu lipid makrofajlar ve T hücrelerinin altında, lezyonun en derin yerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücresele organizasyonunu bozar. Tip-III lezyonların varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

Tip-IV lezyonlarda ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden fakir bir kolesterol depozit havuzu oluşur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanabilir. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştıdır. Adventisyal vazavazomlardan kaynaklanan kapillerler plakanın daha derin kısımlarına doğru büyümeye başlar. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırırlar. Artık bu amaçla gerçek lümen hacmini korumak adına arterde yeniden yapılanma başlar. Ancak bu lezyonların koroner angiografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip-IV lezyonlar klinik olarak sessiz olup, bunların intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemlidir. Çünkü bu lezyonların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyelleri vardır.

Tip-V lezyonlar lipid çekirdeği kaplayan fibröz doku artışıyla karakterizedir. Bu fibrozisi proliferen olan ve kollajen ile proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matrix proteinleri salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. İnsanlarda tip-V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan hücrelerin media tabakasından mı yoksa daha önceden var olan intima hücrelerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Plak hacminin çoğundan kollajen sorumludur ve tip-V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip-V lezyonlar çok büyük olduğundan arterde remodelling ile kompanzasyon gerçekleşmez. Sonunda lümen daralır ve angiografik olarak saptanabilir. Tip-V lezyonlar Tip-IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonlarda gerçekleşir. Yırtılmaya eğilimli Tip-V lezyonlarda tipik

olarak plakla çevredeki normal intima arasında ince bir fibröz bir doku tabakası vardır.

Tip-VI lezyonlar trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip-VI lezyon geli mesindeki temel neden plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sıktır. AMI ve kararsız angina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında Tip-VI lezyona bağlıdır.

Tip-VII ve Tip-VIII lezyonlar lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip-VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip-VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonları hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır.

Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk haftanın başlarında, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyi arttığında çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal permeabilitenin artmış olduğu arteriyal ağacının dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır.

LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamar sistemi eksiktir. Bu nedenle LDL ekstrasellüler matrix içinde tutulur⁸⁹.

Matrix proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır. Bu sayede LDL matrixe bağlanır ve LDL havuzu oluşturur.

LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir dizi modifikasyona uğrar. Bunlar LDL partikülü üzerine muhtemelen doku makrofajlarınca oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla yapılan oksidatif bir saldırı ile açıklanabilir⁹⁰.

Ancak LDL'yi kanda oksidasyondan koruyan antioksidanların intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir.

Düz Kas Ço alması

Lipid çekirdekleri olan plakların ba lıkları ba dokusu matrixini üreten düz kas hücrelerinin lakünlerini içeren kollajen kafesten olu mu tur. ntimal düz kas hücreleri apopitozisle ölmeye e ilimlidirler ve ba lıkların ço u göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve ço alması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörlerince sürdürülür⁹¹.

Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre ço almasını uyarabilir. Tüm fibrin- trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre ço almasının güçlü uyarınlarıdır.

inflamasyon ve mmün Mekanizmalar

AS artık günümüzde inflamatuvar bir hastalık ve vasküler yata ın zaman zaman alevlenen inflamasyonu olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla AS'de ba ta lenfositler ve monosit-makrofajlar olmak üzere çe itli inflamatuvar hücreler rol oynar. nflamasyon hem lokal hem de sistemik olarak tromboz olu umunu uyarabilir. Yakın zaman dek sadece homeostazda rolü oldu u dü ünülen trombositlerin de inflamatuvar süreçte önemli roller aldı ı anla ılmı tır⁹².

Disfonksiyone endotele T-lenfositlerin yapı tı ı gösterilmi tir. Burada aktive olan lenfositler büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak di er hücrelerin de aterosklerotik süreçte yer almalarını sa lar. Primer sitokinler: Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 1 (IL-1)'dir. Bu maddeler di er sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. Özellikle interlökin-6 (IL-6)'nın uyarılması önemlidir, çünkü bu sitokin tüm akut faz reaktanlarını birden uyaran tek interlökindir. Monositler ve bunlardan olu an makrofajlar da disfonksiyone endotele yapı arak intimal alana geçer ve metalloproteinazlar gibi inflamasyonu sürdüren pek çok maddeyi salgırlar⁹³.

Makrofajlar intimaya girip aktive olunca lokal hücre kümelenmesine ve endotel fonksiyonlarına etki eden güçlü sitokinler salgılanmasına neden olurlar. Makrofajlar hem LDL oksidasyonunu hem de okside olmu LDL'nin spesifik temizleyici reseptörler tarafından alınmasını ba latırlar.

Humoral ve hücrel immün sistem AS gelişimini düzenler. Plak T hücreleri ve ürünleri AS'yi tetik ederken, plak dışı B hücreleri ve ürünleri ise aterogeneze karşı koruyucudur. AS hücrel ve humoral olayların aracılığıyla immün aktivasyon ve takip eden modülasyonla gelişen plakta bazı antijenler olur. Immün modülasyona ait bir başka kanıt ise ileri AS lezyonlarda bulunan tüm hücre tiplerinde immün mediyatör CD40 ve ligandı CD154'ün upregüle ekspresyonudur. CD40'ın CD154 ile etkileşimi humoral ve hücrel cevabı harekete geçirir. Bu etkileşimin önlenmesi ile aterosklerotik lezyonların gerilemesi gösterilmiştir^{45,46}.

İlerlemeli Plaklar

İlerlemeli plaklar lümen daralmasına yol açarak semptomatik olabilirler. Lipidler hücre dışı ortamda birikmeye başladığında aterogenez ya da çizgi evresini geçmi demektir. Oksidasyona uğrayan LDL sadece aterosklerotik plaklarda bulunur, normal intimadaysa bulunmaz⁸⁴.

Ya da çizgi evresini geçmek sadece lipid birikimiyle olmaz; düz kas hücrelerinin ürettiği matriks dokusu da birikerek oldukça heterojenik aterosklerotik lezyonların oluşumuna yol açar. Bazı plaklar lipidden zenginken bazıları da lipidden fakirdir ve morfolojileri farklı komponentli plaklar olabilir⁹⁴. Endotel erken döneminde sağlamdır. Ancak daha sonra olgun plaklarda endotel üzerlerine trombositlerin yapıştığı yüzeyel köpük hücre infiltrasyonuna bağlı olan disfonksiyone alanlar görülür⁹⁵. Sonrasında endotele yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve mikrotrombüsler plaktaki düz kas hücrelerinin daha çok matriks dokusu üretmelerini uyarabilir. Disfonksiyone endoteldeki sızıntı nedeniyle sadece lipoproteinler değil kandan kaynaklanan albumin ve fibrinojen gibi birçok bileşen gelişen lezyonda yer alır.

İlerlemeli plakların bir grubu düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir süreçleri ve kalsifikasyon ile kararlı hale gelerek yırtılmaya karşı dirençli olur. Bu kararlı plaklar stabil koroner sendromların en sık nedenidir.

Hassas Plak

leri lezyonların bir grubu ki; hassas plaklar olarak bilinirler, lümen trombozuna neden olabilecekleri için özellikle tehlikelidirler. Hassas pla ın yırtılıp üzerine trombüz eklenmesi kararsız angina, akut myokard infartüsü (AMI) ve ani koroner ölüm gibi akut koroner sendromların en sık sebebidir^{96,97}.

Pla ın yırtılma riski plak büyüklü ünden çok plak tipine ba lıdır: lipidden zengin ve yumu ak plaklar kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındır. Üstelikte doku faktör içeri inin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar. Pla ın hassas olması 3 faktöre ba lıdır: lipidden zengin çekirde in büyüklü ü, plak yıkımıyla inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikli i ile iyile menin bozulması. Plak büyüklü ü ve darlı ın iddeti plak hassasiyeti konusunda hiçbir ey ifade etmez⁹⁸. Küçük çap ve kompensatuvar remodelling nedeniyle birçok hassas plak koroner angiografi (KAG)'da görülmez.

1d. Ateroskerozu Etkileyen Faktörler

AS genlerle çevre arasında çok sayıda ve karma ık etkile imin bir sonucudur.Ki inin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlı ını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalı ın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek KAH geli ip geli meyece ini belirlerler.

Erkeklerde yapılan otopsi çalı malarında aterosklerotik lezyonların yaygınlı ı ile en fazla orantılı bulunan 3 faktör (Yüksek kolesterol, dü ük HDL ve yüksek kan basıncı) hepsi beraber bireysel de i kenli in ancak %25'ni açıklamaktadır⁹⁹.

Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

AS'nin neden oldu u klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol, dü ük serum HDL kolesterol, sigara, HT, DM ve ileri ya ı içeren bazı ba ımsız major risk faktörleri tanımlanmı tır¹⁰⁰.

Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörleri her biri ayrı ayrı klinik bir olaya yol açabilir. Bununla birlikte temelde AS için yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri tek başına gerekli ve başlıca bir etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır^{100,101}.

Lipoproteinler

Yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için başlıca başlıca major risk faktörleridir. Yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri primer KAH risk faktörü olarak olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyleri ne kadar yüksekse aterosklerotik olay gelişme riski de o kadar yüksek olmaktadır¹⁰⁰.

Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL-kolesterol KAH'ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda HDL düzeyi bir öngördürücü olamayabilir¹⁰². Yani düşük HDL kolesterol ve lipidi başlıca faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda AS ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole başlıca bir faktördür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik etki yaparak KAH riskini artırır^{102,103}.

Sigara içen sağlıklı genç erkeklerde endotel başlıca vazodilatasyonda doza başlıca ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Ayrıca sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur¹⁰⁶.

Sigara stabil angina için değil ancak AMI için güçlü bir risk faktörüdür¹⁰².

Bu durum sigaranın AS'ye yol açmadığı ancak belli bir koroner AS seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini artırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik

çalı malardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner AS (kabaca intimal yüzeyde plak olmaması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir⁹⁹.

Bu bulgu PDAY çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner AS derecesi ile tiyosiyonat (sigaraya maruz kalma göstergesi olup postmortem ölçülmüştür) arasında bir ilişki saptanmamıştır ancak mikroskopik düzeyde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha erken geçirdiği gözlenmiştir¹⁰⁷.

KAH'la ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır. Elimizdeki bilgiler sigaranın doku faktör ekspresyonunu artırarak plakan trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁸.

Koroner Atheroskleroz'un aksine Aort Atheroskleroz'u özellikle abdominal aorta anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir.

Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğunu dair bazı kanıtlar vardır^{109,110}.

1- Sigara trombüsün aracılık ettiği olgularda (AMI v.b) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın AS'nin sadece semptomu neden olduğu durumlarda (angina pectoris) bir risk faktörü değildir.

2- Anjiyografik olarak sigara yava plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir.

3- AMI'da tromboliz sonrası sigara içenlerde içmeyenlere oranla damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır.

4- Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive plateletler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir¹¹¹⁻¹¹².

5- Patoanatomik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan AS ile bağlantısı zayıftır.

6- Sigaranın bırakılmasıyla miyokard infarktüsü riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sürecin hızla gerilediğini gösterir^{109,113}.

Hipertansiyon

HT patogenetik olarak kolesterole ba ımlı bir Aths hızlandırıcısı olmakla beraber KAH için ba ımsız bir major risk faktörüdür¹⁰¹.

HT ve hiperkolesterolemi koroner AS olu umunda güçlü bir ekilde etkile ir¹⁰².

HT normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında AS'yi indüklemeyebilir; tek ba ına aterojenik de ildir. AS'yi hızlandırması için kan basıncının belli bir de erin üzerinde olması gerekir^{114,115}.

Framingham çalı masının son verilerine göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür.

Diyabet

Patogenetik olarak kolesterole ba ımlı olmakla beraber istatistiksel olarak ba ımsız olan bir di er major kardiyovasküler risk faktörü insüline ba ımlı olmayan Tip-2 DM'dir. Tip-2 DM ve hiperkolesterolemi KAH olu umunda güçlü bir ekilde etkile ir¹⁰².

Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dL oldu u toplumlarda DM'si olanlarda bile aterosklerotik olaylar nadirdir¹⁰¹.

Ayrıca Tip-2 DM öncüsü R ile glukoz tolerans bozuklu u kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Ancak R'nin kendisinin hiperinsülinemi, hiperglisemi (ileri glikolizasyon son ürünleri), hemostatik bozukluklar (trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz) ve dislipidemi (DL) gibi geleneksel risk faktörleri (yüksek TG, dü ük HDL ve yüksek LDL) ve HT'nin tek ba larına rolü net de ildir.

Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glukoz de erleri de AS ile ilgili hastalıkların artmasıyla ili kilidir¹¹⁶⁻¹¹⁸. Yani DM'nin hangi mekanizmalarla AS'yi te vik etti i ve/veya klinik sonuçları çok az anla ılmı tır.

PDAY çalı masında %8'in üzerindeki glikohemoglobin düzeylerinde 25-34 ya ındaki bireylerin ya lı çizgi yaygınlı ında ve sa koroner arter lezyonlarında artı saptanmı tır¹¹⁹.

Son zamanlarda diyabetik hastalardaki koroner plakların di görünü lerinin diyabetik olmayanlardakine benzedi i bilinmektedir. Ancak koroner arterlerin DM'de daha yaygın etkilendi i ve hastalı ın daha distale uzanabilece ine dair hem patolojik hem de angiografik deliller bulunmaktadır¹²⁰.

DM e er AS'yi hızlandırmıyorsa trombotik olayları hızlandırarak AS'ye ba lı olay riskini arttırabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri artar. Sıklıkla endotel disfonksiyonu gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.

Sıkı kan ekeri kontrolünün DM hastalarında aterosklerotik olayları azalttı ına dair yapılmı iyi kontrollü bir çalı ma yoktur. Tip-2 DM hastalarında yapılan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sa lanmasına ra men aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmı tır¹²¹.Di er yandan statinle lipid dü ürmenin diyabetikler ve sadece bozulmu açlık glukozu olanlar dahil risk altındaki herkeste faydalı oldu u görülmü tür¹²². Akut MI'dan sonra tip-2 DM'lilerde yo un insülin tedavisinin sa kalım üzerine olumlu etkide bulundu u gösterilmi tir.

Aile Öyküsü

Otuzbe in üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalı mada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken ba langıçlı KAH olması arasında ili ki saptanmı tır¹²³.

Bu risk genellikle di er risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalı ı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken ya ta KAH öyküsünün varlı ıdır. 55 ya öncesi erkek bir yakında yada 65 ya öncesi bir kadın yakında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken ya ta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH ya ı azaldıkça aile öyküsünün KAH'ı tahmin ettirici de eri artmaktadır^{124,125}.

Cinsiyet

Her iki cinste de major kardiyovaskular risk faktörleri aynı oldu u halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır¹²⁶.

60 ya sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH'tan ölmektedir¹²⁶.

Cinsiyetin KAH riski üzerindeki belirgin etkisi kolesterole ba ımlıdır.

Kolesterol seviyesi ne kadar fazlaysa kardiyovaskular olay riski de o kadar fazladır ve cinsiyetten ba ımsız olarak kardiyovaskular olaylar daha erken ortaya çıkmaktadır.

Premenopozal döneme uygun olarak KAH'tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL düzeyleri artmaya başlar, HDL'de ise artma durur yada biraz düşer¹²⁷. Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidi üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel disfonksiyonunun düzelmesi östrojenin damar duvarında direkt AS'ye karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri vardır¹²⁸.

Ancak son yapılan çalışmalarda östrojenin yararlı olmadığını gösterilmiştir.

Yaşlanma

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden ba ımsız olarak AS oluşumu giderek yaşla birlikte artar¹²⁹.

AS ve stabil anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın AMI'nın pek çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşla artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı myokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir.

Her ne kadar yaş güçlü ve ba ımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan ba ımsız katkısı kolesterole ba ımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik olay yaşlılarda bile nadirdir¹¹¹.

Enflamasyon ve Enfeksiyon

Enflamasyon AS'nin başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar¹²⁹. C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve fibrinojen (akut faz reaktanları) gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkeklerde ve kadınlarda kararlı ve kararsız anginası olan hastalarda ve MI sonrası koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmaktadırlar^{130,131}. Düşük derece inflamasyonun bu duyarlı ama özgül olmayan belirteçleri sitokinleri uyarmasıyla karaciğerde üretilirler. Ancak proinflamatuvar sitokinlerin damar duvarının kendisinden mi kaynaklandığı (makrofajlar?), ateroskleroz yaygınlığı veya aktivitesini yansıtıp yansıtmadığı veya kronik enfeksiyon gibi inflamatuvar süreci yansıtan damar dışı durumlardan mı kaynaklandığı belli değildir. Kaynakları ve aracılık ettikleri mekanizma ne olursa olsun proinflamatuvar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler. Ancak inflamasyonun depremlenebilir risk faktörü olup olmadığı halen bilinmemektedir¹³².

Enfeksiyonun AS'ye yol açması olası olmakla beraber kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle seroepidemiyolojik olmak üzere ortaya konan delillerin çoğu Chlamydia Pneumonia, Helicobacter Pylori ve bazı Herpes virüslerine (özellikle sitomegalovirüs) yöneliktir^{133,134}.

Hemostatik Faktörler

Fibrinojen, faktör VII, PAI-1, doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir^{135,136}.

AS'nin aracılık ettiği lümen trombozu ve büyük ihtimalle aterosklerotik lezyonların yavaş yavaş ilerlemelerinde trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu nedensel bir rol almaktadır.

Hemostatik faktörler arasında KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojen; hepsi güçlü, tutarlı ve bağımsız bir KAH göstergesi olan sigara, diyabet ve CRP ile yakından ilişkilidir¹³⁶.

Ciddi AS'si olmayan özellikle genç ki ilerde AMI'yi tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görünmektedir ve sigara ile aralarında güçlü ters bir etkile im vardır¹³⁷.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ara tırmamızda, 2006 Ocak ayından 2011 Mart ayına kadar Celal Bayar Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Bilimleri Hastanesi Kardiyoloji kliniğine, EST pozitifliği veya MPS'de iskemi saptanması veya ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru pozitifliği veya eforla ya da istirahatte anjinal yakınma gibi klinik durumlarda koroner anjiyografisi planlanan ve koroner anjiyografide miyokardiyal bridge hastalığı saptananların çalışmamıza dahil edilmesi planlandı. 2006 Ocak ayından 2011 Mart ayına kadar yapılmış olan toplam 7058 selektif koroner anjiyografi uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak MB prevalansı, iddeti, uzunluğu, yerleşim yeri, koroner arter hastalığı birlikteliği, koroner arter hastalığı varlığında atreosklerotik lezyon ile MB yerleşim yeri korelasyonu ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Hastaların anjiyografik, demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak hastaların tıbbi kayıt sisteminden incelendi. MB varlığı, koroner spazm olmadığını gösterilerek, sistolde daralan ve diyastolde genileyen segment belirlenerek gösterildi. MB varlığı ve ciddiyeti intrakoroner 200 µg gliseriltrinitrat uygulanmış olgularda değerlendirildi. MB'in bulunduğu yer, daralma oranı ve aterosklerozis ile ilişkisi anjiyografik olarak gösterildi. MB iddetinin ciddiyet derecesinin kantitatif olarak gösterilmesi için General Electric – CRS-PC Anjiyografi kayıt değerlendirme sistemi kullanıldı. Anjiyografik olarak belirlenen MB'in daralma yüzdesi [(diyastol sonu çapı – sistol sonu çapı)/diyastol sonu çapı] x 100 olarak hesaplandı¹³⁸.

Koroner arter hastalığı için major risk faktörleri (HT, DM, DL, aile öyküsü ve sigara), MB'i bulunan hastalardaki bulunma sıklıkları ve hastaneye başvuru sırasında varsa göğüs ağrısının karakteri (tipik ve atipik göğüs ağrısı), EKG'de iskemik patern bulunup bulunmaması retrospektif araştırıldı. KAH için major risk faktörleri olan HT, DM, DL, aile öyküsü ve sigaranın MB'i bulunan hastalardaki birlikte bulunma sıklığı, erkek ve kadında bulunma sıklığına göre değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yapıldı.

MB'in koroner arterlerden hangi damarı, ne kadar sıklıkta tuttu u saptandı. Aynı zamanda LAD proksimal, mid ve distal segmentlerinin MB prevalansı da çalı ıldı.

MB tanılı hastaların, anjiyografi öncesi kaçına EST ve kaçına MPS yapıldı ı ve bunların da yüzde kaçının pozitif çıktığı ara tırıldı. EST veya MPS pozitif çıkan MB hastalarının yüzde kaçına KAH'nın e lik etti i incelendi. KAH e lik eden vakalarda da MB ile lezyon yerle im yeri ili kisi ara tırıldı.

Çalı mamızda MB'i bulunan tüm hastalar,MB'in iddetine göre Grup Ave B olarak ve MB beraberinde KAH olup olmamasına göre de Grup 1 ve 2 olarak sınıflandırıldı. MB iddetine göre, sistolde olu an darlık %50'nin altında ise Grup A, %50 ve üzerinde ise Grup B olarak sınıflandırılmı tır. Bu grupların tipik anginal yakınma ile, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin her biri veya multirisik faktör pozitifli i (2 ve üzerinde risk faktörünün e lik etmesi) ile birliktelikleri incelenmi tir.

statiksel analiz:

Veriler Windows SPSS software version 15.0 programı ile analiz edildi. Çalı mada devamlılık arzeden de i kenler ortalama de er \pm SD, kesin de erler ise yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası temel karakteristik veriler Fisher's exact testi ve Chi kare testi ile devamlılık arz eden de i kenler Student's unpaired T testi kullanılarak de erlendirildi. statistiksel olarak anlamlı olması için, p de erinin tüm veriler için anlamlılık sınırı 0.05'in altı kabul edilmi tir. De i kenler arasındaki ili kinin do rulu u Pearson's correlations tarafından teyit edilmi tir.

IV. BULGULAR

Ocak 2006 ile Mart 2011 tarihleri arasında kliniimize başvuru EST pozitifliği veya MPS'de iskemi saptanması veya ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru pozitifliği veya eforla ya da istirahatte anjinal yakınma gibi klinik bulgular nedeniyle koroner anjiyografisi yapılmış olan 7058 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak MB prevalansı, şiddeti, uzunluğu, yerleşim yeri, yerleşim yerlerinin birlikteliği, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi, KAH birlikteliği, MB ile lezyon yeri korelasyonu açısından incelendi.

Yapılan tarama sonucu 347 MB hastası saptandı. Bu verilere göre, son 5 yıllık MB prevalansı %3.3 olarak bulundu. Bu olguların ortalama yaşı $55,18 \pm 11,55$ olarak tespit edildi (Tablo.4). MB tanılı hastaların % 32'sinin kadın (111/347), % 68'inin ise erkek (236/347) cinsiyette olduğu saptandı (Tablo.5). Hastaların %57,9'unda tipik anjinal yakınma mevcuttu (Tablo.6). %72,3 hastada ise EKG'de iskemik patern saptandı. (Tablo.7).

Tablo-4: Myokardiyal Bridge tanısı ile çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş dağılımı

	N	Minimum	Maximum	Ort.	Std. Sapma
Yaş	347	22,00	85,00	55,18	11,55

Tablo-5: Myokardiyal Bridge tanısı ile çalışmamıza dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Kadın	111	32,0
Erkek	236	68,0
Toplam	347	100,0

Tablo-6: Anginal öykü

Tipik Anginal Öykü	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Var	201	57,9
Yok	146	42,1
Toplam	347	100,0

Tablo-7: EKG'de skemi

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
skemik patern izlenmedi	251	72,3
Anteriyor derivasyonlarda ST elevasyonu	11	3,2
nferiyor derivasyonlarda ST elevasyonu	10	2,9
Anteriyor derivasyonlarda T(-)/ST depresyonu	36	10,4
nferiyor derivasyonlarda T(-)/ST depresyonu	39	11,2
Total	347	100,0

Çalı mamızda MB tanısı almı olan 347 hastadan 102'sine EST uygulanmı ve bunlardan 82'sinde (%23,6) pozitif, 20'sinde (%5,8) negatif olarak saptanmı tır (Tablo.8). Bu hastaların 69'una MPS uygulanmı ve bunlardan 60'ında (%17,3) iskemi pozitif, 9'unda (% 2,6) iskemi negatif olarak saptanmı tır (Tablo.9).

Tablo- 8: Egzersiz Stres Testi Pozitifli i

	Sıklık (n)	Yüzde (%)	EST uygulanmı Sıklık (n)	EST uygulanmı Yüzde (%)
EST yok	245	70,6		
EST pozitif	82	23,6	82	80,4
EST negatif	20	5,8	20	19,6
Toplam	347	100,0	102	100

EST: Egzersiz Stres Testi

Tablo- 9: Miyokardiyal Perfüzyon Sintigrafisi'nde iskemi Varlığı

	Sıklık (n)	Yüzde (%)	MPS uygulanmış Sıklık (n)	MPS uygulanmış Yüzde (%)
Yok	278	80,1		
iskemi var	60	17,3	60	85
iskemi yok	9	2,6	9	15
Toplam	347	100,0	69	100

MPS: Miyokardiyal Perfüzyon Sintigrafisi

MB'in bulunduğu yer, daralma oranı, uzunluğu ve aterosklerozis ile ilgili kişi anjiyografik olarak araştırıldı. MB ciddiyetinin ciddiyet derecesi kantitatif olarak gösterilmesi için General Electric – CRS-PC Anjiyografi kayıt değerlendirme sistemi kullanıldı. Anjiyografik olarak belirlenen MB'in daralma yüzdesi $[(\text{diyastol sonu çapı} - \text{sistol sonu çapı}) / \text{diyastol sonu çap}] \times 100$ olarak hesaplandı¹³¹. MB'in koroner arterlerden hangi damarı, ne kadar sıklıkta tuttuğu, aynı zamanda LAD proksimal, mid ve distal segmentlerinin MB prevalansı da araştırıldı (Tablo.10-11). En sık MB yerleşimi LAD (%96) ve LAD'de en sık Diagonal 2 distali (%57,7) olarak gözlemlendi. RCA'da bu oran %0,3 iken, CX'te % 3,7 olarak bulundu. (Tablo.10). LAD'de izlenen 333 MB ise yerleşim yerlerine göre; 1. Diagonal arter (D1) proksimalinde 2 (%0,6), 1. Diagonal arter ile 2. Diagonal arter (D2) arası 136 (%39,2), 2. Diagonal distali 192 (%55,3), Septal arterlerde ise 3 (%0,9) tane izlenmiştir (Tablo.11).

Tablo-10: Miyokardiyal Bridge Yerleşim Yerleri

Bridge Yerleşim Yeri Arter	Sıklık (n)	Yüzde (%)
LAD arterde	333	96,0
Cx arterde	13	3,7
RC arterde	1	0,3
Toplam	347	100,0

LAD: Left Anterior Descending / Sol Ön İnen

Cx: Circumflex

RC: Right Coronary / Sağ Koroner

Tablo-11: Myokardiyal Bridge'in LAD arterindeki Yerleşim Bölgeleri

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
D1 proksimali	2	0,6
D1-D2 arası	136	39,2
D2 distali	192	55,3
Septal	3	0,9
Toplam	333	96,0
LAD dışı	14	4,0
Toplam	347	100,0

LAD: Left Anterior Descending / Sol Ön İnen

Çalışmamızda MB hastalarının %51'inde de iki oranlarda KAH'ın eşlik ettiği gözlemlendi (Tablo.12). Ancak MB olgularının %33.1'inde aterosklerotik darlık %50 ve üzerinde idi (Tablo. 13). KAH, MB'in olduğu koroner arteri %41,8 oranında tutmaktadır (Tablo.14). Kardiyovasküler hastalık için major risk faktörleri olan HT, DM, DL, aile öyküsü ve sigaranın, MB'li bulunan hastalardaki bulunma sıklıkları araştırıldığında, hastalar arasında en az görülen risk faktörü aile öyküsüdür, diyabet %21,6; hipertansiyon %34; dislipidemi %33,4; sigara %38,3 sıklıkta bulunmaktaydı (Tablo.15). KAH ile birlikte MB (grup-2) tanısı almış hastalarda, kardiyovasküler hastalık major risk faktörlerinden en sık sigara (%41,8) birlikteliği saptanmıştır (Tablo.16).

Tablo-12: Koroner Arter Hastalığının Myokardiyal Bridge ile Birlikteliği

	Frekans	Yüzde (%)
KAH var	177	51,0
KAH yok	170	49,0
Toplam	347	100,0

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Tablo-13: Koroner Arter Hastalılı Ciddiyeti (% olarak daralma)

		Frekans	Yüzde
KAH	Obstrüktif	115	33,1
	Nonobstrüktif	62	17,9
	KAH yok	170	49,0
	Toplam	347	100,0

Obstrüktif: %50 ve üzeri daralma

Nonobstrüktif: %50'nin altında daralma

Tablo-14: Myokardiyal Bridge Hastasında Koroner Arter Hastalılı nın Yerle imi

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Aynı Koronerde	50	14,4
Farklı Koronerde	32	9,2
Birden Fazla Koronerde	95	27,4
KAH yok	170	49,0
Toplam	347	100,0

KAH: Koroner Arter Hastalılı

Tablo-15: Myokardiyal Bridge'in kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile birlikteli li

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Diyabet	75	21,6%
Hipertansiyon	118	34,0%
Dislipidemi	116	33,4%
Sigara	133	38,3%
Aile öyküsü	66	19,0%
Toplam	347	100,0

Tablo-16: Koroner Arter Hastalılı Saptanan MB'li Hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklılı

Risk Faktörü	Koroner Arter Hastalılı				TOPLAM
	KAH yok (grup-1)		KAH var (grup-2)		
	N	%	N	%	
Diyabet	36	21,2	39	22,0	71
Hipertansiyon	53	31,2	65	36,7	118
Dislipidemi	53	31,2	63	35,6	116
Sigara	59	34,7	74	41,8	133
Aile Öyküsü	32	18,8	34	19,2	66

MB: Myokardiyal Bridge

MB'in bulundu u koroner arterde sadece MB izlenme oranı %58,5'tir (Tablo.17). Ara tırmamızda, lezyon MB ile aynı koroner arterde ise %93 oranında MB'in proksimalinde izlendi (Tablo.18).

Tablo-17: Myokardiyal Bridge ile Koroner Arter Hastalılı Yerle im ili kisi

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Bridge proksimalinde	134	38,6
Bridge distalinde	2	0,6
Hem proksimal hem de distalinde	8	2,3
Lezyon bridge'in olmadı ı damarda	33	9,5
KAH yok	170	49,0
Toplam	347	100,0

KAH: Koroner Arter Hastalılı

Tablo-18: Aynı koroner arterde Myokardiyal Bridge ile yerle im ili kisi

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Bridge proksimalinde	134	93,0
Bridge distalinde	2	1,4
Hem proksimal Hem distalde	8	5,6
Toplam	144	100,0

MB'e KAH'nın e lik etti i hastaların %22'sinde (39/177) DM öyküsü mevcuttu, %78'inde (138/177) ise KAH olmasına kar ın DM öyküsü izlenmedi (Tablo.19). MB'e KAH e lik etmesi halinde HT, DL ve sigara ile birlikteli i sırasıyla %36,7-%35,6-%41,8 sıklıkta iken, KAH'nın e lik etmedi i MB tanılı hastalarda ise, sırasıyla %31,2-%31,2-%34,7 sıklıkta izlendi (Tablo.19). MB tanısına KAH'nın e lik etti i hastalar ile e lik etmedi i hastalar arasında hemen hemen aynı oranda (%19,2-%18,8) KAH için aile öyküsü oldu u kayıtlardan saptanmı tır (Tablo.19).

MB ile birlikte koroner arter hastalı ı olan grupta ya ortalaması 58,2 iken KAH e lik etmeyen grupta ya ortalaması 51,9 olarak izlendi. Bununla birlikte, MB'si olup koroner arter hastalı ı e lik eden olguların %76,8'inin erkek oldu u gözlemlendi (p < 0,001). MB ile birlikte KAH olan erkek olguların %86,3'ü 45 ya ın üzerinde iken (p<0,05), kadın olguların ise %74,4'ü 55 ya ın üzerinde izlendi (p<0,01).

Tablo-19: Risk Faktörleri ile KAH arasındaki ili ki

Risk Faktörü	Koroner Arter Hastalı ı				TOPLAM	P (p<0.05)
	KAH var		KAH yok			
	N	%	n	%		
Diyabet	39	22,0	36	21,2	75	0.846
Hipertansiyon	65	36,7	53	31,2	118	0.276
Dislipidemi	63	35,6	53	31,2	116	0.383
Sigara	74	41,8	59	34,7	133	0.174
Aile Öyküsü	34	19,2	32	18,8	66	0.927
2 ve üzeri Risk Faktörü	85	48.0	64	37.6	149	0.05

KAH: Koroner Arter Hastalı ı

MB tanısı almadan önce klini imize başvurduklarında mevcut olan göğüs ağrısı şikayetinin özellikleri cinsiyete göre analiz edilmiştir. Tipik anginal yakınmada oransal olarak kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik bulunmuştur. Bayanların %62,2'si tipik angina tarif ederken, erkeklerin %55,9'u tipik anginal yakınma tarif etmiştir. MB tanısıyla retrospektif incelenen hastaların anginal öyküsünün KAH ile birlikteliği de incelendi. Tipik anginal yakınması olan hastalarda KAH birlikteliği nispeten tipik angina tarif etmeyen gruba göre daha sık izlenmiştir.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tek tek incelendiğinde, koroner arter hastalığı olan grup ile koroner arter hastalığı olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ki ve üzeri risk faktörü pozitifliği ise koroner arter hastalığı olmayan gruba oranla daha fazla görülmekteydi (p:0,05) (Tablo.20).

Tablo-20) Ki ve Üzeri Risk Faktörü Pozitifliği KAH İlişkisi

Risk Faktörü Sayısı		KAH değerlendirilmesi		Toplam
		KAH var	KAH yok	
0 veya 1	N %	92 52,0%	106 62,4%	198 57,1%
2 ve üstü	N %	85* 48,0%	64 37,6%	149 42,9%
Toplam	N %	177 100,0%	170 100,0%	347 100,0%

* p: 0.05

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Koroner anjiyografide MB tanısı konan olgular, MB'nin ciddiyetine göre darlık %50'nin altı (grup-A) %50 ve üstü (grup-B) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde; %50'nin altında bridge'i olan olgularda (n:98, %28,2) ya ortalaması 56,3 iken; %50 ve üzerinde bridge'i olan hastalarda (n:249, %71,8) ya ortalaması 54,7 olarak saptandı. Erkek olguların %77,1'inde MB darlığı %50 ve üzeri olarak saptandı (p:0,01). Bununla birlikte bridge'i %50 ve

üzerinde olan hastalarda KAH daha fazla izlenmekte (Tablo.21). Risk faktörleri tek tek incelendi inde MB yüzdesi ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo.22).

Tablo-21: Koroner Arter Hastalığı Değerlendirilmesi ve Bridge Yüzdesi

			MB yüzdesi		Toplam
			<%50	%50	
KAH	Var	N	42	135*	177
		%	42,9%	54,2%	51,0%
KAH	Yok	N	56	114	170
		%	57,1%	45,8%	49,0%
Toplam		N	98	249	347
		%	100,0%	100,0%	100,0%

* p: 0.05

KAH: Koroner Arter Hastalığı

MB: Myokardiyal Bridge

Tablo-22: Risk Faktörleri MB Yüzdesi ile kisi

Risk Faktörü	MB				TOPLAM	P (p<0.05)
	MB <%50		MB %50			
	n	%	n	%		
Diyabet	19	25,3	56	74,7	75	0,527
Hipertansiyon	34	28,8	84	71,2	118	0,865
Dislipidemi	26	22,4	90	77,6	116	0,087
Sigara	38	28,6	95	71,4	133	0,914
Aile Öyküsü	18	27,3	48	72,7	66	0,846

MB: Myokardiyal Bridge

V. TARTI MA

1737'de Reyman, 1805'te Black, LAD'nin bazı segmentlerinin miyokard tarafından sarılabilece ini öne sürmü tür¹³⁹. MB, koroner anjiyografik olarak ilk kez Portsman ve wig tarafından 1960'da tanımlanmıştır¹³. Miyokardiyal köprüleme için sıklık patolojik serilerde¹³³, anjiyografik serilere göre¹⁴¹ belirgin derecede yüksek bildirilmiştir. Yapılan koroner anjiyografik çalışmalarda MB sıklığı genellikle %2'nin altında bulunmuştur^{142,143}. Biz de çalışmamızda MB prevalansını %3,3 olarak bulduk. Channer ve ark.¹⁴³ kontrast madde enjeksiyonu esnasında MB tarafından sistolik kompresyona neden olan basıncın daha düşük olması nedeniyle koroner anjiyografilerde MB görülme oranının daha az olduğunu öne sürmüştür. Nitrogliserinin MB'yi kötüleştirir ve MB'in belirlenmesinde anjiyografinin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. Ishimori ve ark.¹⁴² vazodilatör ilaç kullanımının MB'yi manifest hale getirdiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da MB prevalansının literatüre göre yüksek çıkmasının sebebi MB tanısına yönelik duyarlılığı arttırmak amacıyla intrakoronar nitrogliserin kullanımının standart olarak uygulanması gösterilebilir.

MB'in miyokardiyal iskemide için fonksiyonel önemi halen tartışmalıdır. Olmasına karşın, angina ve AMI ile ilişkilendirildiği klinik vakalar mevcuttur¹⁴⁴. Bu yüzden özellikle organik koroner darlığın saptanmadığı hastalarda MB'in miyokardiyal iskemide nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Daha önceleri MB'de iskemiden sorumlu mekanizmanın miyokardiyal sistolik daralmaya bağlı olduğunu düşünölmüştür. Oysa koroner akım asıl olarak kardiyak döngünün diyastolik fazında ortaya çıkmaktadır.

Daha yeni tarihli çalışmalarda ise sistolik baskının diyastol sırasında da devam ettiğini tespit edilmiştir¹⁴⁵. Kantitatif koroner anjiyografi, damar içi ultrasonografi ve damar içi Doppler akım hızı ölçümleri gibi daha yeni yöntemler MB olan hastalarda kalp döngüsünün geveme fazında ortaya çıkan kan devinimsel bozuklukları daha iyi anlamamızı sağlamıştır¹⁴⁶.

Nitrogliserinin MB'yi kötüleştirir ve MB'in belirlenmesinde anjiyografinin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir^{147,148}. Bu durum MB sıklığı

ile ilgili anjiyografik ve patolojik serilerdeki farklılıkların en önemli nedeni gibi düşünülmektedir. MB alanında kasılma sırasındaki daralma yüzdesinin artması yalnızca gevşeme esnasındaki çaptaki artıktan kaynaklanmaz, aynı zamanda sistolik çapta azalma da eşlik eder. Nitrogliserin sonrası damar duvarı esnekliğinde artı sistol esnasında damar kompresyonunu daha da artırır ve sistolik daralmanın anjiyografik ciddiyeti artar. Nitrogliserin ile miyokardiyal kasılabilirlikteki artıda sistolik baskının artımdan sorumlu bir diğeri nedendir¹⁴⁹.

Sistolik baskı sonrası koroner damar açılmasındaki gecikme, koroner akım zamanında azalma ve köprüleme sonrası koroner kanlanma basıncında azalma ile miyokardiyal iskemiye katkıda bulunur¹⁵⁰.

MB'nin miyokard iskemisi¹⁵¹⁻¹⁵⁴, miyokard enfarktüsü¹⁵⁵⁻¹⁵⁶, iletim defektleri¹⁵⁸ ve ani ölüm ile^{159,160} birlikte olabileceği de bildirilmektedir. Noble ve ark.¹³ sistol esnasında %75'ten fazla daralma olan koroner arterlerin yüksek kalp hızlarında ST segment depresyonu ile birlikte belirgin miyokard iskemisine sebep olabileceğini bildirmiştir.

Yapılan çalışmalardan MB'nin bulunduğu segment ve distalinde aterosklerozun normal arter segmentlerine göre daha az görüldüğü ortaya konmuştur. Eğer aynı koroner arterde ateroskleroz varsa MB'nin proksimalinde sıklıkla bulunurken, MB'nin bulunduğu damar segmentinde ve distalinde ise nadiren görülmektedir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir¹⁰. Ancak sistol esnasında MB bulunan arteriyel segmentin komprese olmasının sistolik dalganın yarattığı endotelial travmayı azalttığı ve böylece ateroskleroz gelişiminin engellendiği düşünülmektedir¹⁶¹. MB'li hastalarda koroner akım rezervinin de azaldığı tespit edilmiştir¹⁰. Biz de araştırmamızda MB'li olguların %33.1'ine obstruktif koroner arter hastalığının eşlik ettiğini saptadık. Aynı koroner arterde MB ve aterosklerotik lezyon varlığında, lezyonun %93 oranında MB'nin proksimalinde olduğunu saptadık.

Koroner anjiyografi, MB tanısı için standart bir teknik olsa da arterin sistolik kompresyonunun hemodinamik önemini göstermez. Bunu göstermek ve vasküler anatomiye daha ayrıntılı incelemek için koroner anjiyoskopi ve intravasküler ultrason gibi daha modern tanı yöntemleri kullanılmalıdır¹⁰.

MB bulunan bazı hastalar asemptomatik de olabildi i gibi, nükleer kardiyolojik çalı malar ve egseriz testi ile miyokard iskemisi tespit edilen semptomatik hastalarda MB'in cerrahi eksizyonu ile iskeminin yol açtı ı klinik bulgular önlenbilir. Ferreira ve ark.¹⁶² MB'leri derin ve yüzeysel olmak üzere iki grupta incelemi , derin olanların daha çok miyokard iskemisine yol açtı ı göstermi tir. Buna kar ın MB içerisinde kalan koroner arter segmentinin uzunlu unun iskemi olu turmada büyük bir önem arzetmedi i bildirilmektedir¹⁶³. Robert's ve ark.¹⁶⁴ sol ana koronerin MB gösterdi i üç olgu bildirmi lerdir. Bu hastaların anjina ve iskeminin di er bulgularını göstermiyor olmaları geni çap gösteren koroner arter segmentlerinin sistolik kasılmaya gösterdi i direncin öneminin ara tırılması gerekti ini vurgulamaktadır.

Sınırlamalar: Çalı mamızın retrospektif olması nedeniyle MPS ve/veya EST ile MB'in iskemi olu turup olu turmadı ı ve bunun klinik tablo ile uyumu hakkında kesin bilgi edinilememi tir. Klini imizde IVUS teknik yetersizlik nedeniyle uygulanamadı ı için, koroner arter hastalı ı e lik eden olgularda aterosklerotik lezyonun ciddiyetinin ve yerle im yerinin objektif olarak de erlendirilebilmesi adına bir eksiklik tir.

VI. SONUÇ VE ÖNER LER

- Klini imizde 2006-2011 yılları arasında yapılan toplam 7058 koroner angiografide 111'i kadın, 236'sı erkek olmak üzere 347 hastada MB saptandı. Buna göre 5 yıllık MB prevelansı %3,3 olarak bulundu. Literatüre baktı ımızda MB prevelansına yönelik yapılan anjiyografik çalı malarda bu oranın biraz daha dü ük (Genellikle %2'nin altında^{142,143}) oldu unu görmekteyiz. Bunun en önemli nedeni olarak klini imizde yapılan koroner anjiyografilerde, klinik veya anjiyografik üphe varlı ında, MB varlı ını manifest hale getirmek için koroner anjiyografi sırasında intrakoroner nitrogliserin uygulanmasını gösterebiliriz.
- Çalı mamızda MB hastalarının %51'inde de i ik oranlarda KAH'ın e lik etti i gözlemlendi ve bu olguların %33,1'inde atreosklerotik darlı ının %50'nin üzerinde oldu u saptandı. Literatüre baktı ımızda Türkiye'de yapılmı benzer ama vaka sayısının daha az oldu u bir çalı mada %50 ve üzere aterosklerotik darlı ın e lik etti i KAH %42,2 (30/71) oranında bulunmu tur¹⁶⁵. Ancak bu çalı mada intrakoroner nitrat rutin olark her hastaya uygulanmadı ı için hafif düzeyde MB olgularının atlanabilmi olabilece i de belirtilmi tir. Dolayısıyla MB'li olgu sayısı az oldu u için oran bizim çalı mamıza kıyasla yüksek çıkmı olabilir.
- Myokardiyal bridgeli olgulardaki ya ortalaması, literatürdeki çalı malarla benzer ekilde $55,18 \pm 11,55$ olarak saptandı. MB ile birlikte koroner arter hastalı ı olan grupta ya ortalaması $58,27 \pm 11,30$ iken KAH e lik etmeyen grupta ya ortalaması $51,97 \pm 10,93$ olarak izlendi. Bununla birlikte, MB'si olup koroner arter hastalı ı e lik eden olguların %76,8'inin erkek oldu u izlendi ($p < 0,001$). MB ile birlikte koroner arter hastalı ı olan erkek olguların %86,3'ü 45 ya ın üzerinde iken ($p < 0,05$), kadın olguların ise %74,4'ü 55 ya ın üzerinde izlendi ($p < 0,01$). Koroner arter hastalı ı için erkek cinsiyetle birlikte, erkeklerde 45 ya üstü, kadınlarda ise 55 ya üstü MB'li olgularda da koroner arter hastalı ı için birer risk faktörü olarak kar ımıza çıkmakta.
- Koroner anjiyografi kayıtları incelendi inde, anjiyografi öncesi hastaların %57,9'unda tipik anginal yakınma varken, %72,3 oranında ise EKG'de iskemik patern oldu u gözlemlendi. Bu da MB'li olguların iskemik koroner arter hastalı ı benzeri belirti ve bulgularla ba vurabilece inin akılda tutılması gerekti ini göstermektedir. Di er taraftan koroner arter hastalı ı e lik eden grupla e lik etmeyen grup arasında tipik anginal yakınma yönünden istatistiksel anlamlı fark olmaması (%59,9-%55,9, $p > 0,05$), MB'nin tek ba ına bile KAH benzeri semptomlara neden olabilece ini göstermektedir.

- MB'i bulunan hastalardaki bulunma sıklıkları incelendi inde, hastalar arasında en az görülen risk faktörü aile öyküsü iken (%19), diyabet %21,6; hipertansiyon %34; dislipidemi %33,4; sigara %38,3 sıklıkta bulunmaktaydı. KAH ile birlikte MB tanısı almı hastalarda, kardiyovasküler hastalık major risk faktörlerinden en sık sigara (%41,8) birlikteli i saptanmı tır. Bu risk faktörleri tek tek incelendi inde istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemektedir. Ancak KAH olan ve olmayan gruplar arasında iki ve üzeri risk faktörü pozitifli i KAH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha fazladır (%48-%37,6, p.0.05). Bu da risk faktörü arttıkça KAH görülme sıklı ının da arttı ını ortaya koymaktadır.
- Koroner arter hastalı ı ile birlikte MB'si olan hastaların %93,8'inde koroner angiografi öncesi MPS'de iskemi saptanmı iken Koroner arter hastalı ının e lik etmedi i olgularda MPS'de iskemi pozitifli i % 81,1 olarak izlenmekte (p:0119). Koroner angiografi öncesi yapılan EST'lerde koroner arter hastalı ının e lik etti i vakalarda EST pozitifli i %75,8 iken, koroner arter hastalı ının e lik etmedi i vakalarda bu oran % 82,6 olarak izlenmekte (p:0,415). KAH e lik etmeyen MB olgularında da KAH e lik eden gruba benzer oranda noninvaziv tanısal test pozitifli i, MB'nin de KAH benzeri bulgulara yol açabilece ini göstermektedir.
- Çalı mamızda, MB'in bulundu u koroner arterde %41,5 oranında KAH e lik etti i izlendi. Aterosklerotik lezyon MB ile aynı koroner arterde ise %93 oranında MB'in proksimalinde izlendi. Literatüre baktı ımıda, yapılmı olan çalı malarda da e er aynı koroner arterde ateroskleroz varsa MB'nin proksimalinde sıklıkla bulunurken, MB'nin bulundu u damar segmentinde ve distalinde ise nadiren görülmektedir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir¹⁰. Bu konuda öne sürülen mekanizmalar; sistol esnasında MB bulunan arteriyel segmentin komprese olmasının sistolik dalganın yarattı ı endotelial travmayı azalttı ı ve böylece ateroskleroz geli iminin engellendi i¹⁶¹, proksimal segmentte shear stress azalmasına yol açarak mevcut aterosklerotik prosesi hızlandırabilece idir.
- MB'si olan olgular, MB'nin ciddiyetine göre darlık %50'nin altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi inde bridge'i %50 ve üzerinde olan hastalarda KAH daha fazla izlenmekte (%54,2-%42,9, p:0.05). MB ciddiyeti arttıkça, proksimal segmentteki lokal duvar tansiyon ve gerilimindeki artı , proksimal segmente endotelial zedelenmeyi ve plak yırtılmasını tetikliyor olabilir.
- Sonuç olarak koroner anjiyografide görülme sıklı ı dü ük olan MB, anjiyogramlarında ateroskleroz tespit edilmeyen semptomatik hastalarda daima akılda tutulması gereken bir tanıdır.
- Anjina ile ba vuran genç hastalarda veya birden fazla koroner arter hastalı ı risk faktörü olmayan hastalarda semptomlar devam ediyorsa MB olasılı ı dikkate alınmalıdır.

- MB damarın proksimal bölümünde aterosklerotik lezyon gelişimini başlatabilir veya ilerlemesini hızlandırabilir. MB'e ateroskleroz eklendiğinde akut koroner sendrom riski artar. Koroner anjiyografilerde aterosklerotik lezyon bulunmayan genç hastalarda MB olasılığına dikkat edilmelidir¹⁶⁵. Bu hastalarda miyokard iskemisi varlığının egzersiz testi ve nükleer kardiyolojik yöntemlerle teyid edilmesini önermekteyiz.
- Bir diğer önemli nokta olarak nitrogliserin ile belirginleşen MB durumunda tedavide birinci seçenek olarak beta bloker ajanların tercih edilmesi ve nitratlardan kaçınılması akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Nitrogliserin sonrası belirginleşen MB saptanan bir olguda, miyokardiyal iskemisi varlığı özellikle nitrat tedavisi kesildikten sonra MPS gibi tetkikler ile araştırılmalı ve gereksiz girişimsel tedavilerden kaçınılmalıdır.

VII. ÖZET

Epikardiyal ya da dokusu içinde seyreden koroner arterler bazı yerlerinde myokardiyal doku tarafından sarılabilirler. Başka bir deyimle arterin belli bir segmenti myokard içinden geçebilir. Bu anatomik oluşumlar myokardiyal bridge olarak bilinmekte ve anatomik varyasyon olarak tanımlanmaktadır. Myokardiyal bridge çoğunlukla benign bir anomali olarak tanımlanmakla birlikte, akut myokard infarktüsü, ventriküler taşikardi, senkop, atriyoventriküler blok ve ani kardiyak ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilmekte. Diğer taraftan myokardiyal bridge'in kardiyak sistol esnasında koroner arterin direkt kompresyonuna bağlı veya myokardiyal bridge'in olduğu koroner arterde meydana gelen hemodinamik stres nedeniyle koroner arter hastalığına yol açabileceği de geniş bir kabul görmektedir. Biz de çalışmamızda selektif koroner angiografide myokardiyal bridge ile birlikte aterosklerotik darlığı olan olgularda aterosklerotik lezyonun yerleşim özellikleri ve myokardiyal bridge ile korelasyonunu araştırmayı planladık.

Metod: Selektif koroner anjiyografi yapılan geniş bir örneklemede, anatomik bir varyasyon olan myokardiyal bridge ile birlikte koroner arter hastalığı olanlarda, myokardiyal bridge ile aterosklerotik lezyonun yerleşim yerinin korelasyonunu değerlendirmek amacıyla retrospektif bir çalışma planladık.

Sonuç: 7058 serilik selektif koroner anjiyografide toplam 347 adet myokardiyal bridge'li olgu saptandı. Total prevalans % 3.3 olarak saptandı. Bununla birlikte myokardiyal bridge'li olguların % 98'inde bridge yerleşimi beklendiği üzere sol ön inen arterde saptandı. Sol ön inen arterde D1-D2 arası ve D2 distali arasındaki dağınıklık birbirine yakın olarak saptandı. Çalışmamızda MB hastalarına %33.1 oranında obstruktif KAH eşlik ettiği izlendi. Aynı koroner arterde MB ve aterosklerotik lezyon varlığında ise, lezyonun %93 oranında MB'nin proksimalinde olduğu saptandı.

Sonuç olarak: Angina ile başvuran genç hastalarda veya birden fazla koroner arter hastalığı risk faktörü olmayan hastalarda semptomlar

devam ediyorsa MB olasılı ı dikkate alınmalıdır. Miyokardiyal bridge damarın proksimal bölümünde aterosklerotik lezyon geli imini ba latabilir veya ilerlemesini hızlandırabilir. Miyokardiyal bridge'e ateroskleroz eklendi inde akut koroner sendrom riski artar. Koroner anjiyografilerde aterosklerotik lezyon bulunmayan genç hastalarda MB olasılı ına dikkat edilmelidir.

VIII. SUMMARY

The coronary artery that runs through epicardial adipose tissue is often covered in part with myocardial tissue. This structure is known as a myocardial bridge and it is regarded as a common anatomic variant. Traditionally, myocardial bridging has been considered a benign condition, but the following complications have been reported: acute myocardial infarction, ventricular tachycardia, syncope, atrioventricular conduction block and sudden cardiac death. It is widely accepted that an MB sometimes causes coronary heart disease either from direct compression of the MB at cardiac systole or by enhancement of the natural progression of coronary atherosclerosis. In this study we aimed to find out the relationship between the presence of an MB in the coronary arteries and the occurrence of CHD, specifically addressing the importance of the anatomical properties of the MB.

Methods: We performed a retrospective analysis of patients who underwent coronary angiography that have myocardial bridge and also coronary heart disease to evaluate the correlation of atherosclerotic lesion location and myocardial bridge in a large sample size.

Results: Among 7058 patients we found 347 cases of myocardial bridging in a retrospective manner. The total prevalence of MB was 3,3% in our series. Although, 96% of patients with myocardial bridging had the tunnelled segment in the left anterior descending coronary artery (LAD) as expected, the rate of occurrence of the bridges on the D1-D2 segments and on the distal part of the D2 segment were nearly (39,2% and 55,3%, respectively). In our study we found % 33.1 of patients with myocardial bridge had obstructive coronary artery disease at same time and atherosclerotic lesion was % 93 occurred proximal of bridged segment.

Conclusion: Myocardial bridge probability should be considered in young patients presenting with angina or if the same symptoms are persistent in the patients without more than one risk factor for coronary artery disease. Myocardial bridge may initiate the development of atherosclerotic

lesion or may facilitate progression of atherosclerosis in the proximal segment of the vessel. The risk of acute coronary syndrome rises when atherosclerosis is superimposed on MB. Myocardial bridge should be considered in the young patients, presenting with angina or its equivalents without atherosclerotic lesions on coronary angiography.

IX. KAYNAKLAR

1. Lee SS WU TL. The role of the mural coronary artery in prevention of coronary atherosclerosis. Arch Pathol 1972; 93:32-35
2. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda Y. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? Am J Cardiol 1976; 37: 933-939.
3. Rossi L, Dander B, Nidasio GP, Arbustini E, Paris B, Vassanelli C, Buonanno C, Poppi A. Myocardial bridges and ischemic heart disease. Eur Heart J 1980; 1: 239-245.
4. Yamaguchi M, Tangkawattana P, Hamlin R.L. Myocardial bridging as a factor in heart disorders: critical review and hypothesis. Acta Anat. 157: 248-260, 1996.
5. Yamaguchi M, Tangkawattana P, Muto M, Nakade T, Taniyama H, Miyata Y, Nakayama T, Hamlin R.L. Myocardial Bridge Muscle on Left Anterior descending Coronary Artery Differ from subepicardial Myocardium of the Left Ventricle in Dogs. Acta Anal. 157: 238-247, 1996.
6. Yamaguchi M., Tangkawattana P., Karkoura A., Takehana K., Nakayama T., Nakade T., Muto M., Sako T., Mastl J., Wakao Y. Proximal paraconal Interventricular myocardial bridge in dog: Ultrastructural characterization. Acta Anal. 153: 226-235, 1995,
7. Tangkawattana P., Muto M., Nakayama T., Karkoura A., Yamano S., Yamaguchi M. Prevalence, vasculature, and innervation of myocardial bridges in dogs. AJVR, 58, 11 :1209-1215, 1997.
8. Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, Baumgart D, Liu F, et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. Eur Heart J 1999; 20: 1707-16.
9. Ge J, Erbel R, Gorge G, Haude M, Meyer J. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. Br Heart J 1995; 73: 462-5.

10. Junbo G, Raimund E, Hansjürgen R, et al: Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89: 1725-31.
11. Reymann HC. *Disertatio de vasis cordis propriis* (dissertation). Göttingen: Med Diss Univ. 1737.
12. Crăncianu A. Anatomische Studien über die Coronararterien und experimentelle Untersuchungen über ihre Durchgängigkeit. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1922;238:1-8.
13. Portmann W, Iwig J. Die intramurale Koronararterie im Angiogramm. *Fortschr Röntgenstr* 1960;92:129-32.
14. Angwiline P, Trivellato M, Donis J, Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;26:75-88.
15. Vissler DW, Milles BL, Waller BF: Tunnelled (bridge) left anterior descending coronary artery in newborn without clinical or morphologic evidence of myocardial ischemia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1983; 9: 493-6
16. Toshiharu I, Noriko A, Shigeru M, Yukio I, Hideko K, Kazuyuki S: Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge, An ultrastructural Study. *Modern Pathology* 1991; 4: 424-30
17. Geiringer E. The mural coronary. *Am Heart J* 1951;41:359-68.
18. Burnsides C, Edwards JC, Lansing AI, Swarm RL. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. *Circulation* 1956;13:235-41.
19. Poláček P, Kralovec H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961;61:44-52.
20. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König BJr, Decourt LV, Fox K, Olsen EG. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 66:364-7.
21. Rossi L, Dander B, Nidasio GP, Arbustini E, Paris B, Vassanelli C, et al. Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980;1:239-45.

- 22.** Noble J, Bourassa MG ,Petitclerc R, Dyrda al. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976;37:993-9.
- 23.** Ishimori T. Myocardial bridges:anew horizon in the evaluation of ischemic heart disease.*CathCardio vasc Diagn*1980;6:355-7.
- 24.** Greenspan M, Iskandrian AS, Catherwood E, Kimbiris D, Bemis CE, Segal IBL. Myocardial bridging of the LAD: evaluation using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Cathet Cardiovasc Diagn*1980;6:173-80.
- 25.** Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FMJr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J*1982;103:283-8.
- 26.** Wymore P, Yedlicka JW, Garcia-Medina V, Olivari MT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al. The incidence of myocardial bridges in heart transplants. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:202-6.
- 27.** Juillière Y, Berder V, Suty-Selton C, Buffet P, Danchin N, Cherrier F. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of left anterior descending coronary artery: a long-term follow-upstudy . *Am Heart J* 1995;129:663-5.
- 28.** Angwline P, Trivellato M, Donis J, Myocardial bridges:a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;26:75-88.
- 29.** Garg S, Brodison A, Chauhan A. Occlusive systolic bridging of circumflex artery. *Cathet Cardiovasc Diagn* 200; 51: 477-478.
- 30.** Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002; 106: 2616-2622.
- 31.** Ferreria AG Jr,Trotter SE, Konig B Jr, Decourt LV, Fox K, Olsen EG. Myocardial bridge: Morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 61: 364-367.
- 32.** Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998; 185: 4-9.
- 33.** Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, Itoh K, Kiguchi H, Ishii T. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *J Pathol* 2001; 193: 408-414.

34. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035-2042.
35. Agirba I M, Martin GS, Stout JB, Jennings HS 3rd, Lea JW 4th, Dixon JH Jr. Myocardial bridge as a cause for thrombus formation and myocardial infarction in a young athlete. *Clin Cardiol* 1997; 20: 1032-1036.
36. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89: 1725-1732.
37. De Winter RJ, Kok WEM, Piek JJ. Coronary atherosclerosis within myocardial bridge, not a benign condition. *Heart* 1998; 80: 91-93.
38. Bourass MG, Butnaru A, Lesperance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: Overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 351-359.
39. Navarro-Lopez F, Soler J, Magrina J, Esplugues E, Pare JC, Sanz G, Betriu A. Systolic compression of coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1986; 12: 309-320.
40. Pichard AD, Casanegra P, Marchant E, Rodriguez JA. Abnormal regional myocardial flow in myocardial bridging of the left anterior descending artery. *Am J Cardiol* 1981; 47: 978-982.
41. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1637-1645.
42. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional characteristics of myocardial bridging : a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. *Eur Heart J* 1997; 18: 434-442.
43. Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997; 96: 2905-2913.
44. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, Klues HG, Reffelmann T, Hanrath P. Long-term angiographic and clinical follow-up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000; 84: 403-408.

45. Mohiddin SA, Fananapazir L. Systolic compression of epikardial coronary and intramural arteries in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2002; 29: 290-298.
46. Grover M, Mancini GBJ. Myocardial bridge associated with pacing induced coronary spasm. *Am Heart J* 1984; 108: 1540-1543.
47. Kuhn FE, Reagan K, Mohler ER, Satler LF, Lu DY, Rackley CE. Evidence for endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction in myocardial bridges. *Am Heart J* 1991; 122: 1764-1766.
48. Tada M, Kuzuya T, Inoue M, et al. Elevation of thomboxane B2 levels in patients with classics and varient angina pectoris. *Circulation* 1981; 64: 1107-1115.
49. Ge J , Jeremias A, Rupp A, et al. New signs characteristics of mycardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999; 20: 1707-1716.
50. Arnau Vives MA, Martinez Dolz LV, Almenar Bonet L, Lalaguna LA, Ten Morro F, Palencia Perez M. Myocardial bridging as a cause of acute ischemia. Description of a case and review of the literature. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 441-444.
51. Tauth J, Sullebarger T. Myocardial infarction associated with myocardial bridging: case history and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40: 364-367.
52. Yano K, Yoshino H, Taniuchi M, et al. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery in acute inferior wall myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001; 24: 202-208.
53. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995; 74: 90-92.
54. Smith SC, Taber MT, Robiolio PA, Lasala JM. Acute myocardial infarction caused by a mycardial bridge treated with intracoronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 209-212

- 55.** Predergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalisation of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart* 2000; 83: 705-707.
- 56.** Kurtoglu N, Mutlu B, Soydiç S, et al. Normalization of coronary fractional flow reserve with successful intracoronary stent placement to a myocardial bridge. *J Interven Cardiol* 2004; 17: 33-36.
- 57.** Kursaklioglu H, Barcin C, Iyisoy A, Kose S, Amasyali B, Isik E. Angiographic restenosis after myocardial bridge stenting. *Jpn Heart J* 2004; 45: 581-589.
- 58.** Julliere Y, Berder V, Suty-Selton C, Buffet P, Danchin N, Cherrier F. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of left anterior descending coronary artery: a long term follow up study. *Am Heart J* 1995; 129:663-665.
- 59.** Lozano I, Baz JA, Lopez Palop R, et al. Long term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 359-564.
- 60.** Erta Fatih Sinan, Oral Dervi . Koroner Anjiyografi in *Kardiyoloji, Candan sfendiyar, Oral Dervi (eds). Antip, Ankara 2002.*
- 61.** Waller Bruce F. Nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. n *The Heart*. Valentin Fuster, R Wayne Alexander, Robert A Rourke (eds) 11. ed, pp:1175-81, 2004.
- 62.** Yılmaz E, Meriç M. Anjiokardiyografi. n *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji derg (Journal nt Med Scien)*. Kalp görüntüleme yöntemleri özel sayısı, cilt 1; sayı 42: sayfa:1-13, 2005.
- 63.** Popma J Jeffery. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. n *Braunwald Heart Disease*, Zipes, Libby, Bonow (eds), 7th. Ed, pp: 440-41, 2005.
- 64.** Seshadri Niranjana, Bhatt Deepak. Left Heart Catheterization. n *Manual of Cardiovacular Medicine*. Topol Eric J, Griffin Brian P. Second ed, pp: 738-763, 2004.

- 65.** Berger Peter B.Diagnostic Coronary Angiography and Ventrilography. n Mayo Clinic Cardiology Review. Murphy Joseph G (eds). Second ed, page: 871-880, 2000.
- 66.** Ata Necmi.Koroner anjiyografi özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Derg (Journal nt Med Scien), cilt 3; sayı 42: sayfa: 1-85, 2007.
- 67.** Ramachandran S. Vasan, Emelia J. Benjamin. The burden of increasing worlwide cardiovascular disease, n: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander. Hurst's The Heart. 11 . ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2004; 15-43.
- 68.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji (Çev. Ed.:U ur Çevikba) W.B.Saunders Company 2000: 310-311.
- 69.** Kantarcı M, Duran C, Durur I ve ark. Koroner Arterlerin De erlendirilmesinde Multi Dedektör BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2004; 2:90-99.
- 70.** Earling Falk, Prediman K. Shah. Atherothrombosis and Thrombosis-Prone Plaques, n: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw- Hill Companies 2004; 1123-1139.
- 71.** David J. Maron, Paul M. Ridker. Dislipidemi, di er risk faktörleri ve koroner kalp hastalı nın önlenmesi, n: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart, Türkçe. 10. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 3: 1131-1160.
- 72.** O'Rourke RA, Schland RC, Douglas JS. Kronik iskemik kalp hastalı na tanı ve yakla ım. Editör: Dursun AN, eds. Hurst'sThe Heart. stanbul: AND Yayıncılık,2002:1219.
- 73.** Beller GA. skemik kalp hastalı nın noninvaziv tanısı. Editör: Dursun AN, eds. Crawford Kardiyoloji. stanbul: AND Yayıncılık, 2003:231-239.
- 74.** Franch RH, Douglas JS, King III SB, Kern MJ. Kardiyak kateterizasyon, koroner arteriyografi ve koroner kan akım ve basınç ölçümleri. Editör: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. stanbul: AND Yayıncılık, 2002:501-502.
- 75.** Roberg LF, Leopold JA, et al. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. Progress Cardiovascular Diseases 2002; 44: 381-94.

- 76.** Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1410.
- 77.** DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, et al. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996; 387.
- 78.** King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*. 1996;28:427-432.
- 79.** Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline – induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21;895-900.
- 80.** Hughes SD, Verstuyft J, Rubin EM. HDL deficiency in genetically engineered mice requires elevated LDL to accelerate atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1725-1729.
- 81.** Stary HC, Blankenhorn DH, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis –prone- regions: Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85: 391-405.
- 82.** Weninger WJ, Muller GB, et al. Intimal hyperplasia of the infant parasellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and SIDS. *Circ Res* 1999;85:970-975.
- 83.** Schwartz SM. The intima: A new soil(editorial). *Circ Res* 1999;85:877-879.
- 84.** Ross R. Atherosclerosis. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 85.** Hansson GK. Immune responses in atherosclerosis. In: GK Hansson, P Libby, et al. *Immune functions of the vessel Wall*. Harwood Academic , 1996.
- 86.** Napoli C, Armiento FP, et al. Fatty streak formations occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-2690.

- 87.** Napoli C, Witztum JL, et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999; 99: 2003-2010.
- 88.** Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1413.
- 89.** Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:269-273.
- 90.** Steinberg D. Low density Lipoprotein oxidation and its pathobiological significance *J Biol Chem*. 1997; 272: 20963-6.
- 91.** Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993;69: 30-37.
- 92.** Hakan Kültürsay, Ouz Y. Aterotrombozda anahtar element; trombositler ve inflamasyonla ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4:2: 192-203.
- 93.** Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997; 272: 22975-22978.
- 94.** Davies MJ. *Atlas of Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lipincott-Raven 1998.
- 95.** Buring KF. The endothelium of advanced arteriosclerosis plaques in humans. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1678-1689.
- 96.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- 97.** Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999; 3(53) (suppl II): 5-9.
- 98.** Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-931.

- 99.** Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198.
- 100.** Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
- 101.** Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 195;130:580-600.
- 102.** Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
- 103.** Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction *Circulation* 1997; 96: 3243-3247.
- 104.** Chen ZM, Xu Z, Collin R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16 years prospective study. *JAMA* 1997; 278: 1500-1504.
- 105.** Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149-2155.
- 106.** Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786 C and missense Glu298 Asp variants. *Circulation* 1999; 100: I-189.
- 107.** Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth *Atherosclerosis* 1999; 144:403-408.
- 108.** Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers. *Circulation* 1998;98: I-145
- 109.** Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovascular Risk* 1999;6: 299-302
- 110.** Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44: 871-876

- 111.** Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-621
- 112.** Hung J, Lom JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-2436
- 113.** Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, Schnohc P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-447
- 114.** Roberts WC. Frequency of sistemik hypertansion in varios cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1E-8E
- 115.** Falk E. Cardiac causes of death in hypertansion. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:33-41
- 116.** Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:937-942
- 117.** Coutinho M, Gerstein HC, Wong Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233-240
- 118.** Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949-950
- 119.** Mc.Gill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT. Et al. Relation of glycoheamoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth: Pathobiological Determinants of Arteriosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 431-440
- 120.** American Diabetes Association. Consensus development Conferance on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-1559.
- 121.** UKPDS Group. Intensive blood glocose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment abd risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. *Lancet* 1999; 354:602
- 122.** Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin-treated patients coronary heart disease and diabetes or

impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667

123. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu rev Nutr* 1989; 9:303

124. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979;42:294

125. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas, American Heart Association 1994; 93

126. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham- A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction, *AHA Circulation* 1998; 97: 1876-1887

127. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-1204

128. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-558

129. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126

130. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-Reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482

131. Langrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon ? *Circulation* 1999; 100: 96-102

132. Libby R, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150

133. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease : Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436

- 134.** Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assesment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96: 4095-4103
- 135.** Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task Force 1: Pathogenesis of coronary heart disease. The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:964-976
- 136.** Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368-1377
- 137.** Ardissino D, Manucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94:46-51
- 138.** Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovascular Dis* 1983;26: 75–88
- 139.** Bezerra A, IC, Prates JC, Didio LJA: Incidence and clinical significance of bridges of myocardium over the coronary arteries and their branches. *Surg Radiol Anat* 1987; 9: 273-80.
- 140.** Polacek P, Kralovec H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961; 61: 44-52.
- 141.** Geiringer E: The mural coronary. *Am Heart J* 1952; 41: 359-342.
- 142.** Ishimori T, Reisner A, Chahine R, et al: Myocardial bridges in man: clinical correlations and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathct Cardiovasc Diagn* 1977; 3: 59-65.
- 143.** Channer K, Bukis E, Hartnell G, et al: Myocardial bridging of the coronary arteries. *Clin Radiol* 1989; 40: 355-9.
- 144.** Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira JS. Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J* 1989; 10: 573-6.
- 145.** Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 351-9.
- 146.** Hongo Y, Tada H, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K, Yamagishi M. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge

bynitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1999; 138: 345-50.

147. Ishimori T, Raizner AE, Chahine RA, Awdeh M, Luchi RJ. Myocardial bridges in man: clinical correlations and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 3: 59-65.

148. Erbel R, Treese N, Alken G. Provocation of myocardial bridging in patients with normal coronary arteries by nitroglycerin and orciprenaline. *Eur Heart J* 1985; 6 (suppl 1); 71.

149. Feldman RL, Day RM, Hill JA, Conti CR, Pepine CJ. Comparison of the effects of nitroprusside and nitroglycerin on coronary size. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1983; 9: 391-9.

150. Krawczyk JA, Dashkoff N, Mays A, Klocke FJ. Reduced coronary flow in a canine model of "musclebridge" with inflow occlusion extending into diastole; possible role of downstream vascular closure. *Trans Assoc of Am Physicians* 1980; 93: 100-9.

151. Nobel J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I: Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976; 37: 993-9.

152. Cianpricotti R, El Gamal M: Vasospastic coronary occlusion associated with a myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 14: 118-20.

153. Rossi L, Dander D, Nidasio GP, et al: Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980; 1: 239-45.

154. Kramer JR, Kitazume H, Puroudfit WL, Sones FM: Clinical significance of isolated coronary bridges; benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982; 103: 282-8.

155. Vasan RS, Bahl VK, Rajani M: Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. *Int J Cardiol* 1989; 5: 240-1.

156. Feldman AM, Baughman KL: Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. *Am Heart J* 1986; 111:784-87.

- 157.** Endo M, Lee YW, Hayashi H, Wada J: Angiographic evidence of myocardial squeezing accompanying tachyarrhythmia as a possible cause of myocardial infarction. *Chest* 1978; 73:431-3.
- 158.** Den Culc K, Brugada P, Braat S, Heddle B, Wel-lens H.I.I: Myocardial bridging as a cause of paroxysmal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 965-70.
- 159.** Morales AR, Romanelli R, Boucek RJ: The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death. *Circulation* 1980; 62: 230-7.
- 160.** Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira .ISM: Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J* 1989; 10: 573-6.
- 161.** Angelini P, Trivellatto M, Donis .1, et al: Myocardial bridges: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26: 75-88.
- 162.** Ferreira JR, Trotter SE, Kiinig JR, Decourt LW, Fox K, Olsen GI: Myocardial bridges: morphologic and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 66: 364-7.
- 163.** Bruce FW: Nonathrocrosclerotic coronary heart disease. Robert AO, Robert R, Edmund HS (eds). *The Heart* New-York, Mc Graw-Hill Publ., 1994. p. 1239-46.
- 164.** Roberts WC, Diccico BS, Waller BF, Kishel JC, McManus BM, Dawson SL: Origin of the left main from the right coronary artery or from the right aortic sinus with intramyocardial tunneling to the left side of the heart via the ventricular septum: The case against clinical significance of myocardial bridge or coronary tunnel. *Am Hear J* 1982;104:303-5.
- 165.** D Hamza, Z Mehdi, N sanem, K Bahadır, T U ur, Ö Filiz, A Azem, A Mustafa: Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis: *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2007;7:12-6.