

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTERLERİ EKTAZİK VE NON  
EKTAZİK OLAN HASTA GRUPLARINDA, KRİTİK VE  
NONKRİTİK KORONER ARTER HASTALIĞI  
VARLIĞINDA, AORTANIN ELASTİK  
PARAMETRELERİ [AORTİK DİSTENSİBİLİTE (AD)  
VE AORTİK STRAİN (AS)] VE AORTA  
PROPAGASYON VELOSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Edhem DEVECİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ali YILDIZ**

**ŞANLIURFA – 2012**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTERLERİ EKTAZİK VE NON  
EKTAZİK OLAN HASTA GRUPLARINDA, KRİTİK VE  
NONKRİTİK KORONER ARTER HASTALIĞI  
VARLIĞINDA, AORTANIN ELASTİK  
PARAMETRELERİ [AORTİK DİSTENSİBİLİTE (AD)  
VE AORTİK STRAİN (AS)] VE AORTA  
PROPAGASYON VELOSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Edhem DEVECİ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ali YILDIZ**

**ŞANLIURFA - 2012**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı, tez danışmanım, değerli hocam, Doç. Dr. Ali YILDIZ'a

Bilgilerinden istifade etme imkânı bulduğum diğer hocalarım Prof. Dr. Recep Demirbađ' a, Doç. Dr. Yusuf Sezen'e, Doç. Dr. Asuman Biçer Yeşilay'a, Doç. Dr. Ünal Güntekin'e, Y.Doç. Dr. Zekeriya Kaya'ya

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşım Dr. M. Memduh Baş'a ve değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji kliniğinin hemşire ve personeline;

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim Dr. Esmâ Öztürk Deveci ve biricik oğlum M. Akif Deveci'ye teşekkür ederim.

**Dr. Edhem DEVECİ**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2 Koroner Kan Akımı Fizyolojisi	4
2.1.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	4
2.1.4. Koroner Kan Akımı Otoregülasyonu	5
2.2. Ateroskleroz	6
2.2.1. Tanım ve Patogenez	6
2.2.2. Aterosklerotik Risk Faktörleri	8
2.3. Koroner Arter Ektazisi	16
2.3.1. Tanım	16
2.3.2. Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması	16
2.3.3. Epidemiyoloji	17
2.3.4. Etiyoloji	18
2.3.5. Histopatoloji ve Patofizyoloji	19
2.3.6. Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Akım Özellikleri ve Sınıflandırılması	22
2.3.7. Koroner ektazili hastalarda semptomlar ve prognoz	23
2.3.8. Tedavi	24
2.4. Arteryal Sertlik (Stifness)	24
	ii

2.4.1. Arteryal Sertliğin Mekanizmaları	25
2.4.2. Arteryal Sertliğin Temel Prensipleri	26
2.5. Aortik Propagasyon Hızı	28
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu	30
3.2. Biyokimyasal Tetkikler	31
3.3. Ekokardiyografi ile aortik sertlik, aortik distensibilite ve aortik propagasyon hızı ölçümleri	31
3.4. İstatistiksel analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

<b>Tablo 1.</b> Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	9
<b>Tablo 2.</b> Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması	17
<b>Tablo 3.</b> KAE Etiyolojisi	19
<b>Tablo 4.</b> Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri	32
<b>Tablo 5.</b> Aort propagasyon hızı ile ilişkili parametreler	40
<b>Tablo 6.</b> Koroner ektazi skoru ile ilişkili parametreler	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler	21
<b>Şekil 2.</b> Çalışma gruplarında aort diyastolik çapının karşılaştırılması	34
<b>Şekil 3.</b> Çalışma gruplarında aort sistolik çapının karşılaştırılması	35
<b>Şekil 4.</b> Çalışma gruplarında aortik sertliğinin karşılaştırılması	36
<b>Şekil 5.</b> Çalışma gruplarında aortik distensibilitenin karşılaştırılması	37
<b>Şekil 6.</b> Çalışma gruplarında aortik propagasyon hızının karşılaştırılması	38
<b>Şekil 7.</b> Aort propagasyon hızı ile aort diyastolik çapının korelasyonu	41
<b>Şekil 8.</b> Aort propagasyon hızı ile aort sistolik çapının korelasyonu	42
<b>Şekil 9.</b> Aort propagasyon hızı ile aortik sertliğinin korelasyonu	43
<b>Şekil 10.</b> Aort propagasyon hızı ile aortik distensibilite korelasyonu	44
<b>Şekil 11.</b> Aort propagasyon hızı ile koroner ektazi skorunun korelasyonu	45
<b>Şekil 12.</b> Aortik sertlik ile koroner ektazi skorunun korelasyonu	47
<b>Şekil 13.</b> Aortik distensibilite ile koroner ektazi skorunun korelasyonu	48

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim  
ADMA: Asimetrik dimetil arginin  
Ach: Asetilkolin  
CRP: C reaktif protein  
Cx: Sirkumflex koroner arter  
CGMP: Siklik guanilat monofosfat  
cNOS: Yapısal NOS  
DDAH: Dimetil diaminohidrolaz  
DM: Diabetes mellitus  
EDRF: Endotel bağımlı gevşetici faktör  
eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz  
FAD: Flavın adenin dinükleotid  
FMN: Flavın mononükleotid  
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein  
IL: İnterlökin  
iNOS: İndüklenebilir NOS  
IFN: İnterferon  
KAE: Koroner arter ektazisi  
KAH: Koroner arter hastalığı  
KKB: Kalsiyum kanal blokeri  
LAD: Sol ön inen koroner arter  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
L-NMMA: N monometil arginin  
LM: Sol ana koroner arter  
MI: Miyokart enfarktüsü  
MBG: Miyokardiyal blush grade  
MMP: Matriks metalloproteinaz  
MIF: Migrasyon önleyici faktör  
NO: Nitrik oksid  
NO<sub>2</sub>: Nitrit  
NO<sub>3</sub>: Nitrat  
NOS: Nitrik oksit sentetaz  
PAN: Poliarteritis nodosa  
PRMT: Protein arginin ribozil metiltransferaz  
PG: Prostaglandin  
PTKA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti  
RAS: Renin anjiyotensin sistemi  
RCA: Sağ koroner arter  
RS-NO: S-nitrozotioller  
SAM: S adenzil metiyonin  
SAH: S adenzil homosistein  
SAP: Kararlı angina pectoris  
SDMA: Simetrik dimetilarginin  
TG: Trigliserit



TGF: Transforming Büyüme faktörü  
TIMI: Trombolysis in Myocardial Infarction  
TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörü  
T. Kol: Total kolesterol  
TNF: Tümör nekroz faktörü  
USAP: Kararsız angina pectoris

## ÖZET

# KORONER ARTERLERİ EKTAZİK VE NON EKTAZİK OLAN HASTA GRUPLARINDA, KRİTİK VE NONKRİTİK KORONER ARTER HASTALIĞI VARLIĞINDA, AORTANIN ELASTİK PARAMETRELERİ [AORTİK DİSTENSİBİLİTE (AD) VE AORTİK STRAİN (AS)] VE AORTA PROPAGASYON VELOSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Edhem DEVECİ

KARDİYOLOJİ A.D., Uzmanlık Tezi

**Giriş ve amaç:** Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterlerde tıkaçıcı darlık oluşturmadan göğüs ağrısı yapan sebeplerden birisidir. Hastalığın oluşumunda, % 50 oranında ateroskleroz, % 20–30 konjenital nedenler, % 10–20 ise enflamasyon veya kollajen doku hastalıkları sorumlu tutulmaktadır. Ateroskleroz ile sık birlikteliği nedeniyle ektazili kritik ve non kritik koroner hastalığı olan hastalarda aortik sertlik (AS), aortik distensibilite (AD) ve aorta propagasyon hızı (APV) araştırıldı.

**Materyal ve metod:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na anginal yakınmayla başvurup koroner anjiyografi yapılan hastalardan koroner arter ektazisi olan hastalar tespit edildi. Ektazik olup koroner arter darlığı <%50 olan 49 adet hasta ve ektazik koroner arter darlığı >%50 olan 49 adet hasta ve herhangi bir koroner arter hastalığı olmayan 47 adet hasta toplandı. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, biyokimyasal parametreler bakıldı ve ekokardiyografik olarak AS, AD, APV hesaplandı.

**Bulgular:** Ektazik **kritik** KAH ve non kritik KAH olan grupta hem kendi aralarında hem de kontrol grubuna göre AS, AD, APV değerlerinde anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p<0,05$ ). APV değeri AS, AD ve ektazi skoru değerleriyle anlamlı korelasyon göstermiştir ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar:** Kritik koroner arter hastalığı olsun ya da olmasın APV koroner ektazi varlığının ekokardiyografik bir belirteci olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Aorta propagasyon hızı; Aortik distensibilite; Aortik sertlik; Ektazi; Koroner Arter Hastalığı.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION of AORTIC ELASTIC PARAMETERS [AORTIC DISTENSIBILITY (AD) and AORTIC STRAIN (AS)] and AORTA PROPAGATION VELOCITY in the CORONARY ECTASIA PATIENTS WITH or WITHOUT CRITICAL CORONARY ARTERY DISEASE

Dr. Edhem DEVECİ

Cardiology Department, Graduate Thesis

**Background and aim:** Coronary artery ectasia (CAE) causes chest pain in the absence of obstructive coronary artery stenosis. Mechanisms of coronary ectasia development includes atherosclerosis by 50%, congenital causes by 20-30%, inflammation or connective tissue diseases by 10-20%. We aimed to investigate aortic stiffness (AS), aortic distensibility (AD) and aortic propagation velocity (APV) in coronary ectasia patients with either critical or non-critical coronary artery disease.

**Material and methods:** The patients who underwent coronary angiography with anginal complaints at our institution were included in the study. 49 coronary ectasia patients with critical coronary artery stenosis of  $> 50\%$ , 49 coronary ectasia patients with non critical coronary artery stenosis of  $< 50\%$  and 47 patients with normal coronary arteries were included in the study. Age, gender, weight, height, and biochemical parameters were noted and echocardiographic AS, AD, APV measurements were made.

**Results:** There were significant differences among three groups with regard to AS, AD, APV ( $p < 0.05$ ). APV was significantly correlated with AS, AD, coronary ectasia score ( $p < 0.05$ )

**Conclusions:** APV might be an echocardiographic marker of coronary ectasia both in the presence and absence of critical coronary artery disease.

**Keywords:** Aortic distensibility; aortic propagation velocity; aortic stiffness; coronary artery disease; ectasia.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Koroner Kalp Hastalığı dünyada her 3 ölümden birinin nedenidir. ABD’de her yıl 1,1 milyon kişi ilk Mİ, 450 bin kişi tekrarlayan MI ve 500 bin kişi inme geçirmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre 2020 yılında ateroskleroz nedenli koroner kalp hastalığının mortalitede ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir (2).Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi (IVUS) gibi tekniklerin son yıllarda yaygın bir şekilde kullanıma girmesiyle birlikte aterosklerotik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde oldukça ilerleme sağlanmıştır. Bütün bu ilerlemelere rağmen, aterosklerozun erken safhası ve öncüsü olduğu bilinen endotelial fonksiyon bozukluğunun tanısında kullanılacak standart bir yöntem geliştirilememiştir. Dolayısıyla anjiyografik olarak tıkaçıcı darlık saptanmayan fakat klinik olarak göğüs ağrısı tarif eden hasta grubu üzerinde çok fazla durulmamıştır. Ancak, bu hasta grubunda aterosklerozun da öncüsü olan bir takım fizyopatolojik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (3,4).

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterlerde tıkaçıcı darlık oluşturmadan göğüs ağrısı yapan sebeplerden birisidir. Tanım olarak, koroner arterlerin fokal veya diffüz dilatasyonudur. İskemi, göğüs ağrısı, sol ventrikül disfonksiyonu, aritmi ve ani ölüme yol açabileceğinden dolayı önemli bir hastalık tablosudur. KAE’ nin varlığı yıllardır bilinmesine rağmen, etiyojisi tam olarak belirlenememiştir. Hastalığın oluşumunda, % 50 oranında ateroskleroz, % 20–30 konjenital nedenler, % 10–20 ise enflamasyon veya kollajen doku hastalıkları sorumlu tutulmaktadır (3,4). Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda KAE gelişiminde hipertansiyon (HT) (1–5) ve familyal hiperkolesterolemi (6) önemli risk faktörü olarak görülmesine karşılık, halen KAE gelişimindeki risk faktörlerinin rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. Histopatolojik çalışmalar medya tabakasının düz kas hücre tabakası kalınlığının kaybı ve medya tabakasındaki elastin liflerin parçalanması ve karmaşık yıkım sürecinin dahil olduğu koroner arterlerde anevrizmal dilatasyonu ortaya koymuştur (7–9).

Aortik sertlik (stifness) aort duvarının mekaniksel gerilimini, elastikiyetini, aortun elastikiyet oranını yansıtır (10,11). Yapılan çalışmalarda, HT, DM, ateroskleroz, Marfan Sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aortik sertliğin arttığı gösterilmiştir (12–23). Yine aortik sertliğin kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu ve

kardiyovasküler hastalığın işareti olabileceği öne sürülmektedir (24–26). Aortik sertlik ekokardiyografi ile asendan aorta ya da aortik kök üzerinden değerlendirilebilir (27,28).

Aterosklerozun önemli risk faktörlerinden olan DM, sigara, HT ve hiperlipidemide arteriyal sertlik artmış bulunmuştur (13–29). Kardiyovasküler hastalıklar ve arteriyal sertlik arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (13,15–17,20,21,24–26). Ayrıca, etiolojisinde aterosklerozun önemli rol aldığı KAE’li hastalarda da artmış aortik sertliğin olduğu gösterilmiştir (29). Ateroskleroz arteriyal duvar kalınlığını ve katılığını artırarak arteriyal rezistansın artmasına yol açar. Ateroskleroza sekonder olarak artan arteriyal rezistans arteriyal lümende akım yayılım hızındaki düşüş ile gösterilebilir. Renkli M-mod ile ölçülen, inen torasik aortanın akım yayılım hızının (APV) KAH ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (15).

Güneş ve ark. yaptığı bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen APV koroner ateroskleroz ile ilişkili, karotid intima-media kalınlığı (KİMK) ve akım aracılı dilatasyon (FMD) ile belirgin korale bulunmuştur (30). İnen torasik aorta orijininin renkli M-mod ile ölçülen yayılım hızı ateroskerozu yansıtabilir (30). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, transmitral akımın M-mod Doppler Interrogasyon’u ile non invaziv olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Sertleşmiş ventrikülde diyastolik dolum peryotlarına yanıt olarak aktif relaksasyon istenilen düzeyde gerçekleşemez (31–33).

Bizim çalışmamızda kritik ve kritik olmayan KAH olan ektazili hastalarda aort propagasyon velositesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

Kardiyovasküler sistem (KVS)'in iki damar ağından birisi olan arteryal sistem, tüm vücut boyunca benzer damar duvarı yapısına sahip olmayıp heterojen bir yapı gösterir. Vücudun farklı bölgelerinde farklı biyomekanik özelliklere ihtiyaç duyulması bu heterojeniteye sebep olur (34).

Arterler damar duvarı yapısı bakımından elastik ve kaslı olmak üzere ikiye ayrılır. Elastik arterler, elastik liflerden daha zengin olup, sistolde genişleme ve diyastolde tekrar eski hallerine dönme özellikleri vardır. Kan pompalanmasından kaynaklanan basınç dalgalarının tamponlanmasını sağlarlar. Bu sayede, basınç dalgaları yumuşatılarak arteryal basınç düzenlenir, dolayısıyla da kan akımının sürekliliği sağlanır. Aorta ve büyük dalları (karotis, iliak arterler) elastik arterlere örnek gösterilebilir. Muskül arterler ise orta büyüklükte (genellikle 2,5-7 mm) damarlar olup daha az elastik materyal ve daha fazla düz kas içerirler ve elastik arterlere göre daha az genişleme kapasiteleri vardır. Düz kas içeriğinin fazla olması damar çapının farklı metabolik ihtiyaçlara göre oto-regülasyonla dinamik olarak düzenlenmesine imkan tanır (34). Brakiyal, radyal ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir. Kan damarları, histolojik açıdan tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya şeklinde 3 tabakalı bir yapıya sahiptir. İntima; arteryal sistemin işleyişi için son derece önemli olan endotel hücreleri ve internal elastik laminadan oluşur. Endotel hücresi, tüm dolaşım sistemini döşeyen tek katlı özel bir epitel hücresidir. Medya tabakasındaki düz kas hücreleri tarafından üretilen bir ekstraselüler matrikse gömülmüştürler ve kan basıncı düzenlenmesi, pıhtılaşma sistemi ve enflamasyon gibi birçok hayati sürece parakrin katkı yapar (34). Damar tonusuna etkili birçok vazoaaktif kimyasal madde (nitrik oksit [NO], endotelin, prostasiklin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi) salgılayarak arteryal gerilebilirlik (distensibilite) ve sertlik üzerinde önemli etki yaparlar (34). IL-1, IL-6, IL-8 ve adezyon molekülleri aracılığıyla enflamasyonda rol alırlar (35). Öte yandan, heparan sülfat, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü üretimi ile pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi düzenler (35).

Medya; internal ve eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır ve başlıca düz kaslardan oluşur. Düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik laminalar yer alır. Düz kas hücrelerinin fonksiyonları damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre (otoregülasyon) kan akımını düzenlemektir. Adventisya; damar

duvarının en dışında ve organın bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakasıdır. Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ dokusu hücreleri, vazo vazorumlar, sinir sonlanmaları ve lenfatik damarlar bulunur (35).

### **2.1.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi**

Miyokardın oksijen (O<sub>2</sub>) ve diğer metabolik ihtiyaçları, koroner arterler tarafından, aortaya pompalanan kanın bir kısmının kalp dokularına taşınması ile sağlanır. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk ve miyokardın O<sub>2</sub> tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Miyokardın O<sub>2</sub> ihtiyacının artması durumunda istem-sunu dengesini sağlayan esas mekanizma koroner kan akımı artışıdır (22) ve ihtiyaç halinde 4-7 kat arttırılabilir (23). Koroner dolaşımın bu ek kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir (23).

### **2.1.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler**

Vücudun herhangi bir damarında olduğu gibi koroner arterlerde de kan akımını belirleyen iki faktör; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve kan akımına karşı dirençtir. Koroner dolaşımında sistemin bir ucunda aort bulunurken diğer uçta sağ atriyum vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkına koroner perfüzyon basıncı denilir. Sistemin ikinci ucuna, sağ atriyum yerine sol ventrikül diyastolik basıncını koyan görüşler de vardır. Dolayısıyla, koroner perfüzyon basıncı aşağıdaki gibi formülize edilebilir (24);

Koroner perfüzyon basıncı = Aort diyastolik basıncı – Sağ atriyum basıncı (sol ventrikül diyastol sonu basıncı)

Koroner kan dolaşımını kontrol eden ikinci ve en önemli faktör akıma karşı olan dirençtir (rezistans). Herhangi bir damarda direnci belirleyen majör mekanizmalar damar çapındaki değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir. Koroner damar direncinin üç komponenti vardır (24),

- i) Bazal visköz rezistans
- ii) Otoregülatuar rezistans
- iii) Kompresif rezistans

Bazal visköz rezistans; koroner arteryal sistemdeki minimum dirençtir ve koroner yatağın tam dilatasyonu halindeki direnci yansıtır. Temel olarak kesit alanına ve kanın viskozitesine

bağlıdır. Subepikardiyumda, subendokardiyuma göre daha yüksektir ve bu sayede kanın subendokardiyuma yönelmesi için gerekli gradiyent sağlanmış olur. Otoregülatuvar rezistans; kalbin metabolik ihtiyaçlarına göre koroner kan akımını ayarlayan primer mekanizmadır (24). Ek olarak, perfüzyon basıncındaki değişimlere rağmen koroner akımın sabit tutulmasında da en önemli role sahiptir (24). Kalbin farklı bölgelerindeki metabolik ihtiyaçlara göre bölgesel direnç farklılığı gösterebilir ve birkaç kardiyak siklusta bir değişebilir. Bu dirençten esas sorumlu olan prekapiller sfinkterlerdir ve arteriyollerdir. Temel belirleyicileri arteriyollerin çapı ve fonksiyonel kapillerlerin sayısıdır. Bazal koşullarda otoregülatuvar rezistans oldukça yüksektir ve miyokardın metabolik ihtiyaçları arttıkça rezistans azaltılarak aynı arteriyel basınçta koroner kan akımını 4-6 kat arttırabilir (23). Kan akımındaki bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyonla (genişleme) gerçekleşir. Genişleyebilme miktarı, damarın sertlik ve intralüminal-eksternal basınç farkı olan “genişleme basıncına” bağlıdır (23,24).

Kompresif rezistans; ventrikül duvarının ve ventrikül içi basıncının koroner arterlere yaptığı basınçla oluşur. Subendokardiyumda yüksektir ve kanı subepikardiyuma yöneltecek gradiyenti oluşturur. Sistol esnasında sol ventrikül (SV) intramiyokardiyal basıncı, SV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşarak, miyokart içindeki damarlarda belirgin olarak kompresyona sebep olur. Bu nedenle ileri akım engellenir, hatta bazen geri akım oluşur (25).

Ek olarak, sistol esnasında koroner damarların kıvrılma hareketi “shear stres”i arttırır ve koroner kan akımı engellenir (26). Sonuç olarak, koroner kan akımı ve kalbin beslenmesi esas olarak diyastolde (~ % 60) olmaktadır. Kalp esas olarak diyastolde beslendiği için aort ve koroner yatak arasındaki diyastolik basınç farkının (diyastolik gradiyent) ve diyastol süresinin uzunluğunun koroner kan akımının majör belirleyicileri olduğu söylenebilir (25,26).

#### **2.1.4. Koroner Kan Akımı Otoregülasyonu**

Perfüzyon basıncının belirli bir aralıktaki değişimlerinde miyokardiyal kan akımının sabit bir seviyede tutulabilmesine koroner akım otoregülasyonu denir. Yapılan insan ve deneysel hayvan çalışmalarında 40-130 mmHg arasındaki perfüzyon basıncı değişimlerinde koroner kan akımının sabit tutulduğu gösterilmiştir (27). Bu basınç aralığına otoregülatuvar aralık denir ve koroner kan akımının perfüzyon basıncından bağımsız olduğu aralığı gösterir.



Perfüzyon basıncı alt limite ulaştığında koroner vazodilatasyon maksimum olur ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağlı olur. Basınç daha da düştüğünde artık dilatasyonla kompanse edilemeyeceğinden kan akımı doğrusal olarak azalır ve 20 mmHg altına indiğinde ise akım tamamen kesilir ve bu nokta “kritik kapanma basıncı”, “kritik akım basıncı” veya “sıfır akım basıncı” olarak adlandırılır (28). 130 mmHg ise otopregülebilir aralığın üst sınırı olup maksimum vazokonstriksiyonun olduğu noktadır. Bu değerin üzerindeki perfüzyon basıncında ise kan akımı eksponansiyel bir artış gösterir (24).

Normal koronerlerde, miyokardın metabolik ihtiyacı attığında koroner kan akımı artar ve bu artışın büyük kısmı kan basıncından bağımsız olarak karşılanır. Epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik darlık olması durumunda istirahat halinde bile darlık distalinde perfüzyon basıncında düşme olur. Otopregülasyon sayesinde koroner vazodilatasyon olur ve darlık distalindeki perfüzyon basıncı düşüşü kompanse edilerek koroner kan akımı sabit tutulur. Darlığın şiddeti arttıkça perfüzyon basıncı daha fazla azalır ve kullanılan otopregülebilir kompensasyon miktarı artar. Sonuçta, bir noktada maksimum vazodilatasyon kapasitesi kullanılmış olur ( ~ %90 darlık) ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir. Perfüzyon basıncındaki düşüş veya oksijen ihtiyacının artması kompanse edilemez ve angina oluşur (36).

## **2.2. Ateroskleroz**

### **2.2.1. Tanım ve Patogenez**

Arterlerin histolojik incelemelerinde üç konsantrik bölge tespit edilir; intima, medya ve adventisya. İntimanın medyaya kadar olan sınırları içinde, çeşitli biyokimyasal özelliklere sahip monoselüler tabaka (endotel), bazal membran ve medyadan önceki son tabaka olan internal elastik lamina bulunur. Endotel; lokal vasküler regülasyonun yer aldığı bir organ sistemidir. Nitrik oksit endotel hücreleri tarafından üretilir ve antitrombojenik, antiproliferatif ve vazodilatasyon özellikleri vardır. Normal endotel hücreleri ayrıca, güçlü bir vazokonstriktör ve promotojenik olan endotelin ve vazodilatör olan prostasiklin sentezleme yeteneğine sahip olup düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri dâhil olmak üzere çok sayıda yüzey reseptörü de içerir. Endotel döşemesine ek olarak intima tabakasında bir ya da iki sıradan daha kalın olan düz kas hücre-yastıkçık bölgeleri de mevcut olabilmektedir. Yastıkçıklar; dallanma, bifurkasyon ve sol

anteriyor desendan koroner arterin proksimal segmenti gibi ateroskleroza yatkınlığın olduğu bölgelerde saptanırlar. Bu yastıkçıklar infant döneminde ortaya çıkar ve adaptif eksantrik intimal kalınlaşma olarak adlandırılır (37).

Ateroskleroz primer olarak intimada patolojik değişikliklerin olduğu, medya ve adventisyada ise reaktif değişikliklerin görüldüğü bir hastalıktır. Medya tabakası heterojendir, aorta gibi iletici damarlarda ince iken koroner damarlarda müskülerdir. Elastik membranların sınırlarını oluşturduğu düz kas hücre laminasyonları medya tabakasını oluşturur, medya tabakasında elastin yönünden zengin olan interstisyel boşluklar da belirgindir. Medya tabakasını adventisyadan ayıran üst luminal sınır eksternal elastik laminadır. Arteryal duvar normalde intimal taraftan beslenir. Burada oksijen endotelden subintimaya diffüze olur. Büyük canlı türlerinde ve 250 µm'den daha kalın duvara sahip damarlarda oksijen difüzyonu medya ve adventisyayı beslemek için yetersiz kalır; bu durumlarda vaza vazorumlar adventisyaya kadar ilerler. Adventisya tabakasında farklı miktarlardaki besleyici vaza vazorum ağı, lenfatikler ve sinirler ile segmental heterojenite mevcuttur. Vasküler, lenfatik veya sinir hücrelerinin dışında adventisya tabakası temel olarak fibroblastlardan oluşur. Koroner arter vaza vazorumları çoğunlukla arterin yan dallarından köken alır, sadece %16'sı doğrudan ana lümeden çıkar (3,37).

Vaza vazorum, subintimadan gelen kimyasal mesajlara yanıt olarak gelişmekte olan aterosklerotik lezyonlara hücrel elementlerin ulaşımını arttırabilir. Fazla sayıdaki vaza vazorum büyümekte olan plağın artmış kan desteğini yansıtır, artmış vaza vazorumun aslında plağın büyümesini tetiklediği de düşünülmektedir. Aterosklerotik lezyonların prevalansının en yüksek olduğu damarlar; abdominal aorta, koroner arterler, femoro-popliteal arterler, internal karotis arterler ve vertebrobaziller arteryal bölgelerdir (37). İnternal mamaryal arter veya radyal arter gibi bazı arterler nadiren veya hiçbir zaman ateroskerozdan etkilenmezler. Risk faktörlerine homojen, sistemik bir şekilde maruz kalınmasına rağmen bölgesel heterojenite gösteren patolojik bir yanıt oluşmasının nedenleri arasında risk faktör aracılı hasara karşı verilen lokal yanıtta varyasyonların bulunması muhtemeldir. Dallar ve bifurkasyonlardaki hemodinamik stresler endotelin mekanik aracılı disfonksiyonunu arttırabilir ve bu disfonksiyona verilen yanıt vaza vazorum yoğunluğundaki farklılıklara bağlı olarak değişik olabilir. Bu tip alanlardaki türbülant akımın da kemik iliği kaynaklı endotel öncül hücreleri gibi vasküler tamire aracılık edebilecek hücrelerin bağlanmasını azaltıyor olması mümkündür. Gen ekspresyonu ve

inflamatuar reaksiyonlardaki lokal farklılıklar büyüme faktörlerinin ve adhezyon moleküllerinin konsantrasyonlarını etkileyebilir (4,37).

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla aterosklerotik damar hastalığı etiopatogenezi büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bugünkü görüşler, belirli bir genetik altyapıya sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile aterosklerozun başladığı, ilerlediği ve klinik olaylara yol açtığı şeklindedir. Aterosklerotik damar hastalığına yol açan bağımsız risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış ve birbirleri ile sinerjistik etki göstererek KAH gelişimini hızlandırdıkları anlaşılmıştır (38).

Ateroskleroz tanım olarak, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir enflamatuar fibroproliferatif cevaptır (39,40). Bu cevapta okside olmuş lipoproteinlerin damar intimasında birikmesi, immün hücrelerin bu alana toplanarak ve sitokinler salgılayarak bu enflamatuar sürecin ilerlemesini sağlaması yanında, düz kas hücre proliferasyonu da önemlidir. Bu durum damar duvarının kalınlaşması, esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyal hastalık grubu olan arteriyosklerozun bir parçasıdır (40).

Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık rastlanan ve en önemli formudur ve bu iki terim zaman zaman aynı anlamda kullanılmaktadır. Aterosklerozun hastalık süreci esas olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipitler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (41). Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtla ilgili olduğunu düşündürür. Ateroskleroz ile travmaya vasküler yanıt arasındaki benzerliklerin ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için hasara yanıt hipotezini ortaya koymuşlardır (42). Okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlatmaktadır. Bu durum iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzer intimal plakların oluşmasına sebep olur. Normalde sürekli travma nasıl ki skar dokusunda hipertrofiye neden olursa, çeşitli risk faktörlerinin indüklediği enflamasyon da bunun gibi etki yaparak aterosklerozun büyüme devam etmesini sağlar (41,42).

### **2.2.2. Aterosklerotik Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi, asemptomatik kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan

olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (43). Major risk faktörlerinden DM oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Birden fazla sayıda risk faktörü aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluşturur. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (44).

**Tablo 1.** Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Önlenebilir Risk Faktörleri	Önlenemez Risk Faktörleri
Hipertansiyon: SKB $\geq$ 140mmHg, DKB $\geq$ 90mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı	Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü Kadın akraba için <65 yaş, Erkek için <55 yaş
HDL-kolesterol <40 mg/dL*	Yaş: Erkek $\geq$ 45 yaş, Kadın $\geq$ 55 yaş
Diyabetes mellitus	
Hiperkolesterolemi Total kolesterol $\geq$ 200 mg/dL, LDL-kolesterol $\geq$ 130 mg/Dl	
Sigara kullanımı	

\*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından bir çıkarılır

### 1) Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması

Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden birisi aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1,3–1,6 kat artar (45,46). Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipit metabolizması bozukluklarından başka, HT, DM gibi hastalıklar da sayılabilir. Bu artmış risk diğer kalıtsal risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Pozitif aile hikâyesi kişilerin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir, böylece genç yaşta yapılan taramalar diğer risklerin tedavisi veya önlenmesi için faydalı olacaktır (46).

## **2) Sigara Kullanımı**

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımınıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve toplam içilme süresine bağlı olarak ortaya çıkar (47,48). Sigara serbest oksijen radikallerini arttırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile vasküler tonusu arttırarak tromboza eğilimi arttırır. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini arttırmak da vardır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada sigaranın ölümcül koroner olayları arttırdığı gösterilmiştir (47,48).

## **3) Yaş ve Cinsiyet**

Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Her iki cinsten majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10–20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. Kadınlarda KAH riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar, HDL kolesterol düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar (49). Bu durum kadınlarda menapoz sonrası aterosklerozun hızlanması için bir risk faktörü oluşturur.

## **4) Hipertansiyon**

Sistemik arteriyel HT, KAH için bağımsız majör risk faktörüdür. Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin vazoprotektif ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelial mesafeye penetrasyonuna neden olur ve

lipoproteinlere karşı endotel geçirgenliğini artırır (50). Hipertansiyon vasküler düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adhezyon ve agregasyonu artışına yol açar.

Bu değişiklikler dislipidemi ile birlikte aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Kan basıncı yüksekliği vasküler oksidatif stres artışına ve arter duvarında serbest oksijen radikalleri yapımının artmasına yol açmaktadır. Hipertansiyon özellikle erken yağlı çizgilerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun damardaki etkileri birçok yönden hiperkolesteroleminin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha az görülmesi bu fikri desteklemektedir (51). Hipertansif bireylerin normotansif kişilere göre KAH'na bağlı ölüm oranı yaklaşık iki kat artmıştır (52).

## **5) Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP-III)'de, diyabet bir risk faktörü olarak değil kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (41). Diyabet KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde iki ila üç kat arttırmaktadır (53). Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. Trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü genellikle ılımlıdır (53).

Diyabetik hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL partiküllerinin daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir (54). Hiperglisemik ortamda glikozillenmiş olan küçük yoğun LDL karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolize küçük yoğun LDL parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein

üretimini artırması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur (54).

Diyabetes mellitus vasküler endotel disfonksiyonuna da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar (54). Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda enflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır, trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) düzeyi yüksektir (54). Bu faktörler, plağın fibröz kapsülünün stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoronar trombüs oluşur. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırdaki kan glukoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür (55).

## **6) Dislipidemi**

Dolaşımdaki lipoprotein partikülleri 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunlukla TG taşırlar. HDL ve LDL en küçük çaplı, şilomikronlar ise en büyük çaplı olanlardır. (56). Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler. Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü KAH için bağımsız majör risk faktörleridir (57).

Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rol oynar. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları ise kısmen etkilidir. En önemli aterogenik lipoprotein LDL'dir. Küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorumlu etkenlerdendir (58).

Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de KAH için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılında üç ayrı çalışmada (WOSCOPS, CARE ve 4S çalışmaları) statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki azalma ile koroner olay

riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, KAH riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, KAH riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi, düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45mg/dL), total kolesterol/HDL oranının 5'ten büyük olması KAH riskini artırır (59). LDL yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL; endotel disfonksiyonu, plak oluşumu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır (60). Düşük LDL' ye sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile KAH riski düşüktür. HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar (60). Trigliseritten zengin lipoproteinlerin artışı ile KAH arasındaki ilişki uzun yıllar göz ardı edilmiştir.

Son zamanlarda serum trigliserit yüksekliğinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde fazla sayıda kanıt elde edilmiştir (61). Epidemiyolojik çalışmalar çok yüksek serum trigliserit düzeylerinin değil, hafif ve orta derecede yüksek (150–400 mg/dL) trigliserit düzeylerinin KAH için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (62). Hipertrigliseridemi saptandığında önce buna sebep olan diğer nedenler (obezite, DM, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, östrojen, retinoid, yüksek doz beta bloker kullanımı, ailevi disbetalipoproteinemi) ekarte edilmelidir. Trigliserit>200mg/dL olduğunda ikinci bir hedef, non HDL kolesterol düzeyidir (62).

Non HDL kolesterol = LDL+VLDL

Total kolesterol-HDL=non HDL kolesterol.

Non HDL kolesterol için tespit edilen hedef değer LDL kolesterol + 30'dur (63). LDL kolesterol, TG seviyesi <400mg/dL iken total kolesterol ile ileri derecede korelasyon gösterir, daha yüksek TG değerleri olan vakalarda bu korelasyon bozulurken, non HDL kolesterol bütün TG seviyelerinde total kolesterolle yüksek korelasyon gösterir (64).



## **7) Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri**

### **A) Lipoprotein (a)**

Karaciğerde sentezlenir. Majör lipit içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a) yapısal olarak plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne benzer. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (65).

### **B) Homosistein**

Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, EDRF, nitrik oksit salgılanmasını azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile inme, miyokart enfarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır (66). Eğer beraberinde HT, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyümektedir. Fibrinojen: bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde yapılır. Sigara ve doku hasarı ile plazma seviyeleri artar. Fibrinojen düzeyi KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (67). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur (68). C-Reaktif Protein: Bir akut faz reaktanı olan CRP ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (69). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştirerek proenflamatuar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP'nin bir belirteç mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Bugünkü klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır (69).

### **C) Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1**

Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması PAI-1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokart enfarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma TG düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70).

### **8) Diğer Predispozan Risk Faktörleri:**

#### **A. Obezite:**

Obez kişilerde KAH ve inme riski artmıştır. Abdominal obezitesi olanlarda KAH için diğer risk faktörleri olan lipit anormallikleri, HT ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur. Obez kişilerde HT ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidir (71).

#### **B. Fiziksel Aktivite Azlığı:**

Egzersiz, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, trigliserit ve insülin direncini azaltır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği olmasa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, KAH riskini arttırdığını göstermiştir (71).

#### **C. Sosyal ve Ekonomik Faktörler:**

Ülkemizde TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur (72,73). Türkiye'de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

#### **D) Psikolojik Faktörler**

Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin KAH riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile KAH riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (73).

### **2.3. Koroner Arter Ektazisi:**

Bu koroner anomali ilk olarak 1761'de Morgagni tarafından tanımlanmıştır. 1958 yılında Munker ve ark. koroner anjiyografide ilk kez koroner anevrizmayı göstermiştir. Ektazi terimi ilk olarak Bjork tarafından dilate koroner arterleri tanımlamak için kullanılmıştır (74).

#### **2.3.1. Tanım:**

Koroner arter ektazisi (KAE), doğuştan ya da kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize ya da diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1,5 kattan daha fazla genişlemesidir (75-78). Koroner anevrizma ise, normal koroner arter segmentinin 2 katının üzerindeki genişlemelerdir (79).

#### **2.3.2. Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması:**

KAE sınıflamasında birçok tanımlama kullanılmaktadır (Tablo 1) (80). Ektazinin koroner arterdeki yaygınlığına göre fokal ve diffüz olarak tanımlanır. Koroner arterin tamamı ektazik ise diffüz, lokalize bir kısmı ektazik ise fokal olarak tanımlanır (80). Bir diğer sınıflama da sakküler ve fuziform ektazi tanımlaması olup sakküler ektazi transvers çapın, fuziform ektazi ise longitudinal çapın daha büyük olduğu ektazilerdir (81). Diffüz koronaropati terimi de ciddi koroner arter darlığı olmaksızın, sol ön inen arter (LAD) ve sağ koroner arterde (RCA) birlikte diffüz fuziform genişlemeler için kullanılır (82). KAE, koroner arter lümen çapına göre de 3'e ayrılır. 5 mm'nin altı küçük ektazi, 5-8 mm arası orta çapta ektazi ve 8 mm'nin üzeri ise dev ektazi olarak tanımlanır (81). Markis ve ark. KAE'yi 4 gruba ayırmış olup,

tip1; iki ya da üç damarda diffüz ektazi,

tip2; bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi,

tip3; sadece bir damarda diffüz ektazi,

tip4; lokalize yada segmental ektazi olarak tanımlamıştır (78).

Tablo 2. Ektazi özelliklerine göre KAE sınıflaması.

Ektazi çapına göre	Küçük; Ektazi çapı 5 mm'den küçüktür Orta; Ektazi çapı 5-8 mm arasındadır Dev; Ektazi çapı 8 mm'den büyüktür
Transvers-longitudinal Boyuta göre	Sakküler; Transvers çap longitudinal çaptan uzundur Fusifform; Longitudinal çap transvers çaptan büyüktür
Damar duvar bütünlüğüne göre	Gerçek; Ektazi tüm damar duvarını içerir Psödoanevrizma; Damar duvar bütünlüğünde bozulma
Topografik sınıflama (Markis ve ark)	Tip1; İki veya üç damarda diffüz ektazi Tip2; Bir damarda diffüz, başka damarda lokalize ektazi Tip3; Sadece bir damarda diffüz ektazi Tip4; Lokalize ya da segmental ektazi

Bir başka tanımlama gerçek ve yalancı anevrizma şeklinde olup gerçek koroner anevrizma intima, medya ve adventisyayı içerirken, yalancı anevrizma adventisya veya perivasküler doku hasarı ve damar bütünlüğünün kaybı ile karakterizedir (80). Bir ektazinin koroner arterin hangi katlarını ne derecede tuttuğunu ancak ileri bir invaziv yöntem olan intravasküler ultrasound (IVUS) ile tanımlamak mümkündür (81). Tunick ve ark. Fusiform genişlemeleri ektazi olarak değerlendirip, lokal olan sferik veya sakküler genişlemeler için diskret anevrizma ifadesini kullanmıştır (83).

### 2.3.3. Epidemiyoloji:

Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ve yeni tanı yöntemleri, daha fazla KAE vakasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması ve rutin koroner anjiyografi işlemi sırasında tespit edilmesi nedeniyle gerçek insidans net olarak bilinmemektedir (84). Koroner arter ektazi ile ilgili çalışmaların en büyüğü olan Coronary Artery Surgery Study (CASS)'de 20087 hastanın 978'inde (%4,9) KAE saptanmıştır (85). Varol ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada 11994 hastada izole KAE insidansı %4,6 olarak belirtilmiştir (86). Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığı %1,08 olarak bulunmuştur (87). KAE'lerin anjiyografik sıklığı değişik serilerde %0,3 ile %5,3 arasında bildirilmektedir (88). Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklılığından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. 1125 koroner anjiyografinin incelendiği başka bir çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KAE tesbit edilen

hastaların %47'sinde sağ koroner arter (RCA), %30'unda circumflex (Cx), %21'inde sol ön inen arter (LAD) ve %2'sinde sol ana koroner arterde (LMCA) tutulum izlenmiştir. Sıklıkla koroner arterlerin proksimal segmentlerinin etkilendiği dikkati çekmiştir (89).

#### **2.3.4.Etiyoloji:**

KAE konjenital veya kazanılmış kökenli olabilir (Tablo 3). Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (90). En büyük anjiyografik KAE çalışması olan CASS'da KAE hastalarının %90,8'inde, diğer bir çalışmada ise %82'sinde anlamlı koroner darlık saptanmıştır (76). KAH ile olan bu sık birliktelik, etiopatogenezinde ortak mekanizmalar olduğunu veya KAE'nin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Konjenital anomaliler %20-30 ile ikinci sıklıkta görülen etyolojik nedenler arasındadır (88). Konjenital olarak koroner arterler ile kalp boşlukları arasındaki ve koroner arterler ile diğer damarlar arasındaki anormal fistüller, artmış kan akımı sonucu koroner damar dilatasyonu ile anevrizma oluşumu ile sonuçlanır (91, 92). İnflamatuvar hastalıklardan Kawasaki hastalığı (Erişkin mukokütanöz lenf nodu sendromu), Behçet hastalığı, ankilozan spondilit, poliarteritis nodosa (PAN), ve Takayasu hastalığı diğer etyolojik nedenlerdendir (82,88). Bağ doku hastalıklarından sistemik skleroderma, sistemik lupus eritematosus (SLE), Ehler-Danlos sendromu ve Marfan sendromu ve romatoid artrit KAE nedenleri arasındadır (78, 82, 93).

**Tablo 3.** KAE Etiyolojisi

KONJENİTAL NEDENLER	KAZANILMIŞ NEDENLER
1.Konjenital kalp hastalıkları	1-Ateroskleroz
2.Arteriyovenöz malformasyonlar	2-Kawasaki sendromu
3-Koroner fistüller	3-Kimyasal ajanlar (Kokain, Herbisidler)
4-Genetik veya kalıtsal hastalıklar	4-Konnektif doku hastalıkları
-Marfan sendromu	-Sistemik lupus eritematozus
-Nörofibromatozis tip 1	-Behçet hastalığı
-OD polikistik böbrek hastalığı	-Takayasu arteriti
-Hereditör hemorajik telenjektazi	-Poliarteritis nodoza
-Ehler Danlos sendromu	-Ankilozan spondilit
-Fibromusküler displazi	5-Enfeksiyonlar (Sifiliz, Lyme, Mantar)
	6-Travma
	7-İyatrojenik
	-Direk koroner atektomi
	-Balon anjiyoplasti ve stent

Koroner anjiyografi (KAG) nin yaygınlaşmasını takiben perkütan koroner girişim sayılarının artması da, iyatrojenik nedenle oluşan KAE vakalarının sıklığını arttırmıştır. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), stent implantasyonu ve direksiyonel atektomi gibi perkütan koroner invaziv girişimler ve travma KAE'nin nadir nedenleri arasında sayılmaktadır (94). Koroner girişimler sonrası oluşan anevrizmalar genelde gerçek anevrizmalardır (80). Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan asetilkolin esteraz inhibitörlerine uzun süreli maruziyet koroner intertisyumda asetilkolin (Ach) konsantrasyonunu ve dolayısı ile NO konsantrasyonunu artırmaktadır. NO nun vazodilatatör etkisi ile KAE geliştiği üzerinde durulmuştur (95). KAE etiyojisinin incelendiği birçok araştırmada KAE ile bazı klinik durumların birlikteliği dikkati çekmiştir. Abdominal aort anevrizması nedeniyle opere olan hastalarda %26,8 oranında KAE saptanmıştır (96). Ailevi hiperlipidemili asemptomatik 197 hasta, aynı yaş ve cinsiyetteki KAH düşünülerek tanısal amaçlı KAG yapılan benzer sayıda hasta ile karşılaştırılmış ve ektazi prevelansının ailevi hiperlipidemili hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (97). Genda ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında bir ilişki saptanmamıştır (98). Retrospektif olarak incelenmiş bir başka çalışmada da 4332 hastanın koroner anjiyografi

verileri KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KAE hastalarının çoğunluğunun erkek (%91,2), sigara içicisi (%56,5) ve genç olduğu saptanmıştır (99). KAE ile hipertansiyon, sigara içiciliği ve hiperlipidemi arasında ilişki gözlemlendiği diğer bir çalışmada, KAE ile artmış C reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (100). KAE etyolojisi üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu patolojinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır.

### **2.3.5. Histopatoloji ve Patofizyoloji:**

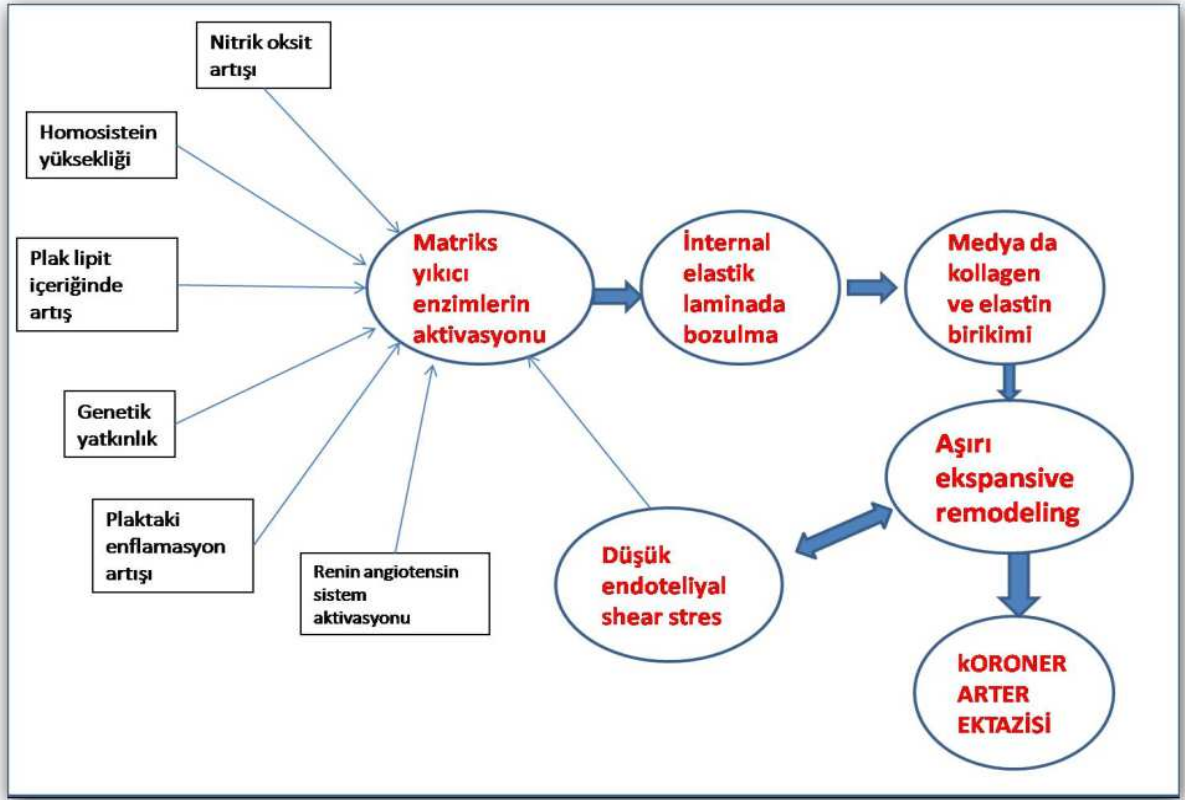
Koroner arterler orta boy musküler arterlerdir (101). Yetişkinlerde altta yatan en sık patoloji aterosklerozdur (102). KAH ile ektazinin bu sık birlikteliği patofizyolojide ortak mekanizmalar olduğunu ve ektazinin KAH'ın farklı bir yansıması olduğunu düşündürmektedir (84). Histopatolojik bulgular, lokal plak büyümesine cevap olarak arteriyel yeniden şekillenmenin (remodeling) farklı formlarını içerir. Arteriyel yeniden şekillenme lokal hemodinamik ve biyokimyasal faktörlere cevap olarak kesit alanında vasküler yapının değişmesidir. 3 tip yeniden şekillenme paterni tanımlanmıştır (103, 104).

1. Konstriktif yeniden şekillenme, external elastik membran ve lümen alanının birlikte daralmasıdır.

2. Kompansatuar ekspansif yeniden şekillenme, korunmuş lümen çapı ve birlikte total ekstenal elastik membran yüzeyinde artış olmasıdır.

3. Aşırı ekspansif yeniden şekillenme de eksternal elastik membran ve lümen boyutu birlikte artmasıdır.

KAE aşırı ekspansif yeniden şekillenmenin abartılmış formudur. KAE patogenezinde temel nokta medya tabakasının muskuloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının incelmesidir (105). Medya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres toleransına neden olarak, sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur. Aynı zamanda damar duvarının incilmesi ve duvar stresinin artması ile kısır bir döngü oluşur. Bu kısır döngü ile koroner arterde ilerleyici genişleme sonucu difüz ya da lokal ektazi gelişir (106). Aterosklerozda; plak materyalinin medya tabakasına yayılımı ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. KAE oluşumunu açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotelial hasarın, makrofajlar ve metalloproteinler gibi enflamatuar medyatörleri aktifleştirerek, damarın medya tabakasında dejenerasyona yol açtığını, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğer vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamışlardır (Şekil 1) (107).



Şekil 1.KAE gelişimi ve etyopatogenetik faktörler

Makrofajlar birçok proteazı (elastaz, katepsinler, metalloproteinaz, myeloproteinaz) inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sentezler. Makrofajlar modifiye edilmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endositozuna yanıt olarak elastaz salgırlar (108). Sistein proteinaz (Katepsin) ve serin proteinaz (Nötrofil elastaz, plasminojen aktivatör, plazmin, kimaz ve triptaz ) gibi proteolitik enzimlerin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (109,110). Endotelial hücreler tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktörde elastaz salgılanmasını uyararak endotelial hasara katkıda bulunur (111). Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriks yıkılmasında önemlidir. Lamblin ve ark. aterosklerotik KAE'li hastalarda MMP-3 5A allel polimorfizminin prevalansını yüksek olarak tespit etmiştir. Gen polimorfizmi, ektazi gelişimi için önemli role sahip artmış MMP-3 ekspresyonuyla birlikte (112). KAE patofizyolojisinin açıklanmasına yönelik bazı klinik çalışmalarda aterosklerozun endotelde yarattığı inflamatuvar hasar nedeni ile salınan mediyatörlerin yüksekliği dikkati çekmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) güçlü anjiyogenik özelliği olan ve enflamasyonda önemli rolü olan endotelial büyüme faktörüdür. Savino ve arkadaşlarının



çalışmasında ektazili hastalarda VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (113). Aynı zamanda artmış VEGF, MMP sentezini tetiklemekte (MMP'de VEGF sentezini artırır) ve bu iki faktör arasındaki kısır döngü damar duvarındaki yapısal değişiklikleri arttırmaktadır (40). Turhan ve ark.'nın çalışmasında E-selektin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) plazma seviyeleri ektazili hastalarda KAH ve normal koroner arterleri olanlara göre yüksek olarak bulunmuş ve bu üç marker ile ektazik segmentin uzunluğu arasında korelasyon tespit edilmiştir (114). KAE'nin nonaterosklerotik formlarında (bağ doku hastalıkları, konjenital malformasyonlar, enflamatuvar hastalıklar) damar intiması sağlamdır ve primer patofizyolojik mekanizma medyanın dejenerasyonudur (115). Marfan sendromunda kistik medyal nekroz medyanın diseksiyonu ile sonuçlanmaktadır. PAN'daki fibrinoid nekroz küçük damarların medyasının iç tabakasında oluşmaktadır. Bunun sonucunda internal elastik lamina hızlı parçalanmaya uğramakta ve ektazi gelişmektedir (77,79). Ehler-Danlos sendromunda asit mukopolisakkarit deposiyonu primer olarak medya tabakasındadır (116).

### **2.3.6. Koroner Ektazinin Anjiyografik Akım Özellikleri Ve Sınıflandırılması**

Koroner arter ektazilerinin anjiyografik olarak değerlendirmesi ektazinin boyutu, lokalizasyonu gibi anatomik özellikleri yanında koroner akım ve mikrosirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde etmemizi sağlar (101). KAE saptanan olgularda koroner anjiyografide bozulmuş kan akımının göstergesi olarak üç akım paterni izlenmektedir (78).

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (slow flow).
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni "Backflow" (milking phenomenon).
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal birikimi (staz).

Bu üç akım paterni, genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten, türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (117). Akyürek ve ark. izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların tamamında efor testinde iskemi oluştuğunu ve bu hastaların 16'sında ise anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığı saptamıştır (118). Papadakis ve ark. 173 ektazili hastayı değerlendirmiş, izole KAE'li hastalar stenotik KAH ile karşılaştırıldığında koroner akım hızı düşük bulunmuştur (119). Ektazik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektazik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombusların distale embolizasyonu, KAE ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (82,120). KAE'li hastaların ektazik

arterlerinin, ektazi olmayan arterleri veya kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, TIMI kare sayısı ve MBG (Myokardiyal blush grade) değerleri, mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu öngördürecek düzeyde düşük bulunmuştur (121). Güleç ve ark. 94 KAE'li hastanın 45'inde (%46) bozulmuş epikardiyal akımı göstermiştir. Ek olarak MBG metodu ile değerlendirilen mikrovasküler perfüzyon sadece anormal TIMI akımı olanlarda değil normal TIMI 3 epikardiyal akımı olan ektazik hastaların %45'inde de bozulmuş olarak tespit edilmiştir (89). Bir başka çalışmada ise, izole KAE'li olgularda hiperemik stimulusa yanıtın kontrol grubuna göre oldukça azalmış olduğu ve bunun sonucunda koroner akım rezervinin düşmüş olduğu kantitatif olarak gösterilmiştir (87). Sonuç olarak koroner arter ektazili hastalarda normalden düşük koroner akım rezervi ve mikrovasküler akım dinamiklerindeki değişiklikler, stenotik KAH olmayan hastalarda da miyokardiyal iskemiye yol açabilmektedir (118).

### **2.3.7. Koroner ektazili hastalarda semptomlar ve prognoz:**

KAE tanısı çoğunlukla miyokardiyal iskemi semptomlarının araştırılması sırasındaki koroner anjiyografide konulur (84). KAE genellikle asemptomatik olarak seyreder. Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve miyokart enfarktüsü (MI) ile de karşımıza çıkabilir (76,78,82,88). Dilate damarın trombotik oklüzyonuna, diseksiyonuna veya ektatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak miyokart enfarktüsü gelişebilir (122). Tekrarlayan mikroemboli nedeni ile bozulmuş koroner perfüzyon, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme; major koroner arterlerin total oklüzyonu, akut olarak gelişen ventriküler disfonksiyona sebep olabilmektedir (82,122). Demopoulus ve ark. yaptığı çalışmada KAE'li hastalardaki angina pectoris sıklığını stenotik KAH olanlarla benzer olarak tespit etmişlerdir (123). Bir çalışmada 67 izole ektazi incelenmiş ve 25'inde (%37) geçirilmiş Mİ ve anjinal semptomlar tespit edilmiştir (82). Bhargava ve ark.'nın yaptıkları çalışmasında ise KAE saptanan hastaların %51'inde geçirilmiş Mİ bulgusu tespit edilmiştir (124). Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (91, 125). Bunun yanında sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (91). İzole KAE'li hastalar, birlikte stenotik KAH olanlarla karşılaştırıldığında prognoz daha iyidir (126). Markis ve ark. yaptığı bir çalışmada kritik KAH olmadan KAE'nin yıllık mortalitesini %15 olarak bulmuştur (78). Hartnell ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 3-5 yıllık mortalite medikal tedavi ile %13-16 arasında tespit edilmiştir (88). Baman ve ark. 276 hastanın 5 yıllık takibinde mortalite oranını %29,1 olarak belirtmiştir (127).

### **2.3.8. Tedavi**

KAE tedavisi etyolojiye, ilişkili semptomlara ve ektazinin komplikasyonlarına göre planlanır. Önemli bir nokta KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (128). Aterosklerotik ektazilerde tedavi kararı, birlikte olan KAH'ın ciddiyetine bağlıdır (128). Stenotik KAH'ın eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur (129). Miyokart oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle  $\beta$ -bloker verilmesi önerilmektedir (82). Arteriyal spazmı azaltmak içinde diltiazem önerilmektedir (93). KAE; KAH'ın varyantı olarak değerlendirilip ilk aşamada antiagregan tedavi için aspirinin yeterli olacağı önerilmektedir (93, 128, 130). Tiklopidin ve klopidogrel gibi diğer antiagreganların, aspirin kullanmakta iken koroner olay geçiren veya aspirin alamayan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (93, 128, 130). Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (93, 128, 130). KAE'li hastalarda egzersiz anginası olabilmesine rağmen tedavide nitratlar önerilmemektedir. Hatta nitrat tedavisi egzersize bağlı gelişen miyokart iskemisini agra ve edebilmektedir (101). Bu tedaviler ile uzun dönemde yeni Mİ vakalarının azaltıldığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (93, 131). KAE ile tıkaçıcı KAH'ın birlikte olmadığı vakalarda polytetrafluoroethylene (PTFE) kaplı greft stent, coil embolizasyon ve trombotik tıka ma şeklinde perkütan girişimler alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (132, 133). Koroner bypass ile beraber cerrahi eksizyon, proksimal ve distal ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (134).

### **2.4. Arteriyal Sertlik (Stiffness)**

KVS'deki büyük damarların fonksiyonları arteriyal sertlik, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteriyal sertlik, damar duvarının sertliği ya da katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terim de arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir (135,136) ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbirinin yerine kullanılır.

### 2.4.1. Arteryal Sertliğin Mekanizmaları

Arteryal sertlik 3 farklı mekanizma ile artar:

- i) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- ii) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- iii) Ortalama arteryal basınçta artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı sertlik artışındaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteryal sistemin sertliğini dinamik olarak kontrol eder ve mükümler (conduit) arterlerdeki arteryal stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteryal basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteryal sistemin sertliğini arttırır. Patolojik olarak arteryal sertlik oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Medyadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur (137). Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar hücre dışı matriks (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir. Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 veserin proteaz) üretirler (138) . Bununla birlikte, enflamasyon gibi sitokin ve hücresele elementlerden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur.

Sert damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, büyüme faktörü (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri saptanmıştır (139). Kollajen ve elastinde bozulma yapan medyatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, bu da artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiyogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar (140-142).

Anjiyotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaktif ajanlar ve tuz arteryal sertlikte etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi arttırır ve nitrik oksit üretimini

deprese eder. Diğer bir vazoaaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar. Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteryal sertliği artırır, kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar (143). Metabolik sendromlu (144,145) ve diyabetik hastalarda arteryal sertlik artışının ortaya çıkması insülin rezistansı ile arteryal stiffness arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiyotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye (146) dolayısıyla da sertlik artışına yol açar.

#### **2.4.2. Arteryal Sertliğin Temel Prensipleri**

Günümüz rutin KVS klinik değerlendirmesi nabız hızı ve karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve oskültasyondan oluşmaktadır. KVS tahribatı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup birçoğunda morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KVS etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek kadar daha detaylı bilgi gerekmektedir (147).

Ekokardiyografi ve invaziv yöntemler KVS hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi sağlayabilir. Ancak; herkes tarafından kolayca ulaşılamamaları, işlem (öz. İnvaziv işlemlerin) ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman ve erkenden ortaya koyamamaları bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Bu nedenle basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı metoduna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteryal nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir (147).

Geleneksel brakial arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Nabız dalgasının şeklini, pompa olarak kalp ve yük olarak arteryal sistem arasındaki etkileşim (147) ile arteryal sistemin elastik ve geometrik özellikleri (148) belirler."Sphygmos" Yunanca pulse (nabız) kelimesinden gelmekte olup, "sphygmograph" (nabız dalga şekli grafisi) ve "Sphygmocardiograph" (nabız ve ventrikül basınç grafisi) bu kelimeden türetilmişlerdir. "Sphygmocardiography" ise kan basıncı dalga şeklinin analizi yoluyla sol ventrikül ve arteryal sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi manasına gelmektedir (147).

Arteryal nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 19. yy orta ve geç dönemlerinde yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed adlı hekim, 1872 de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak HT ve yaşlanmayla birlikte arteryal nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı. Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede kompleks olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hem de teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu saptandı. Arterlerde belirgin anizotropi olduğu (eşyönsüzlük), non-lineer viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (149,150). Üstelik hiçbir arteryal segment benzer viskoelastik özelliklere sahip değildir ve bütün arteryal sistem için segmental arteryal özellikleri tahmin etmek imkansızdır (137). Bu önemli engellere rağmen arteryal sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır:

Windkessel modelinde, arteryal sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar, geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriyollere benzer (149,151). Bu model arteryal ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece resistans arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Bununla birlikte, kompliansta ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar fakat kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde arttırırken diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim olmaz (151).

Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir (137). Birincisi, arteryal sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonları ayrı değildir, aorta ve major dalları her iki özelliğe de eş zamanlı sahiptir. Ek olarak, en elastik arter aortadan daha muskuler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalır ve iletim fonksiyonunda artışlı bir baskınlık olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızı (pulse-wave velocity (PWV))'nin sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteryal sistem boyunca basınç dalga hızı (velosite) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteryal segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar, bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Ek olarak, orta çaplı periferik arterlerin sertliği vazomotor tonus tarafından düzenlenir, vazomotor tonus ise endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi (152,153) veya renin-anjiotensin sistemi (154) tarafından düzenlenir.

Öte yandan, bir arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteryal sisteme uygulamak için daha doğru bir yaklaşımdır. Bu model, periferik direnç noktalarında sonlanan ve değişken elastik özellikleri olan distensibil basit bir tüpten oluşur (149,150). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir, ek olarak tüp sonu direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteryal tüpün distensibilitesi ile ters yönlü ilişkilidir (137).

Bu modeller ortaya atıldıktan sonra O'rouke ve diğer araştırmacılar (149,150) tüpün sonunun yüksek bir dirence sahip olduğunu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından yansıdığını ve retrograd dalgaların üretildiğini gösterdiler. İnsan vücudundaki dalga refleksiyonları (geri yansıma) iletim arterlerinin periferik bifurkasyon noktaları ve daha küçük mükümler arterler gibi farklı lokalizasyonlardan kaynaklanabilir. Hatta arteryal sistem boyunca herhangi bir yerde oluşabilecek sertlik gradyenti bile dalga refleksiyonuna sebep olabilir. Normal bir arteryal sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonlar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur (150).

Arteryal sertlik arttığı zaman arteryal sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (137). Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımasına yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla superimpoze olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diyastolik fluktuasyonların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibariyle, arteryal sertlik artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteryal basıncın artmasına sebep olur (137,149,150).

## **2.5. Aortik Propagasyon Velositesi (İnen Torasik Aortanın M-mod Akım Yayılım Hızı)**

Ateroskleroz arteriyel duvar kalınlığını ve katılığını arttırarak arteriyel resistansın artmasına yol açar. Ateroskleroza sekonder olarak artan arteriyel resistans arteriyel lümeninde akım yayılım hızındaki düşüş ile gösterilebilir. Renkli M-mod ile ölçülen, inen torasik aortanın akım yayılım hızının (APV) KAH ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (155).

Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen APV koroner ateroskleroz ile ilişkili, KİMK ve FMD ile belirgin korele bulunmuştur (30). İnen torasik aorta orijininin renkli M-mod ile ölçülen yayılım hızı ateroskleroza yansıtılabilir (30). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, transmitral akımın M-mod Doppler Interrogasyon'u ile non invaziv olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Sertleşmiş ventrikülde diyastolik dolun peryotlarına yanıt olarak aktif relaksasyon istenilen düzeyde gerçekleşemez (31–33). Sertleşmiş ventrikül varlığında ventrikül içerisindeki akım yayılım hızı düşer. Shandas ve arkadaşları ana pulmoner arterdeki renkli M-mod yayılım hızındaki azalmanın, artmış pulmoner resistans ile iyi korele olduğunu göstermişlerdir (156).

Benzer ilişkinin inen torasik aorta resistansı ile APV arasında da görülmesi olasıdır ve mantıklıdır. Gunes ve arkadaşlarının yakın tarihli bir başka çalışmasında  $\leq 41$  cm/sn APV değeri KAH'mı belirlemede %82,4 sensitivite, %97,2 spesifisite, %98,7 pozitif prediktif değer ve %68,2 negatif prediktif değere sahip olarak bulunmuştur (155). Aortik akım yayılım hızındaki düşüş ile yansıtılan ateroskleroz ciddiyetinin koroner ateroskleroza yeterince yansıtılmayacağı düşünülebilir. Artan kanıtlar göstermektedir ki aortik ateroma generalize aterosklerozun bir belirteci olabilir (157). APV ölçümü pratik ve kolay ölçülebilir bir yöntemdir. Belli hastaların non-invaziv kardiyovasküler değerlendirilmesinde, kardiyovasküler risk tahminini geliştirmede,



ileri değerlendirme gerektiren yüksek kardiyovasküler riski olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilir (30).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Grubu**

30.10.2011–30.09.2012 tarihleri arasında anginal yakınma ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup koroner anjiyografi yapılan hastalardan koroner arter ektazisi olan hastalar tespit edildi. Çalışmanın dışlanma kriterleri;

- 1) Orta veya ileri kapak darlığı olan hastalar,
- 2) Orta veya ileri kapak yetersizliği olan hastalar,
- 3) Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, diğer taşiaritmi ve bradikardileri mevcut hastalar,
- 4) Akut miyokart enfarktüsü veya kararsız angina pectoris ile başvuran hastalar,
- 5) Konjenital kalp hastalığı olan hastalar,
- 6) İleri semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastalar,
- 7) Aortu tutan sistemik hastalıklar (Marfan, Ehler-Danlos sendromu gibi), aort anevrizması olan hastalar şeklinde tanımlandı.

Kontrol grubu olarak, endikasyon dahilinde koroner anjiyografi yapılan, koroner arterleri normal olan, dışlama kriterleri olmayan ve hasta grubu ile yaş açısından uyumlu olan hastalar seçildi. Çalışma için toplam 3 grup oluşturuldu;

- 1) Grup 1: Normal koroner arterleri olan 47 hasta
- 2) Grup 2: Koroner arterleri ektazik olup kritik olmayan KAH olan 49 hasta
- 3) Grup 3: Koroner arterleri ektazik olup kritik KAH bulunan 49 hasta

Bu üç grubun ekokardiyografik aortik sertlik, distensibilite ve desenden aorta propagasyon velositesine bakıldı.

Tüm olgular yapılacak işlemler ile ilgili olarak ayrıntılı bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Boy, kilo standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Önceden antidiyabetik ilaç alanlar ile hastane kayıtlarındaki kan şekeri >125 mg/dl olanlar diyabetik olarak değerlendirildi. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfigomanometre ile iki defa ölçüldü. İki ölçümün ortalaması alınarak ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları elde edildi. Ölçülen kan basıncı >140/90 mmHg

olanlar ile antihipertansif ilaç alanlar da hipertansif olarak değerlendirildi. Ve her hastanın EKG'si çekildi.

### **3.2. Biyokimyasal Tetkikler**

Hastaların tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, trigliserit, total, yüksek, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolleri hastane kayıtlarından bakılarak kaydedildi.

### **3.3. Ekokardiyografi ile aortik sertlik, aortik distensibilite ve aortik propagasyon hızı ölçümleri:**

Ekokardiyografik ölçümler sol lateral dekübit pozisyonunda, Vivid S6 cihazında (GE Vingmed, Horten, Norway) 3-MHz frekanslı transduser kullanılarak alındı. M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler ve M-mode renkli Doppler kullanılarak ekokardiyografik ölçümler alındı. Renkli M-mode suprasternal görüntüleme de sendan aortadan aortik propagasyon velosite ölçümü yapıldı. Aort elastik parametreler için her hasta için aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) indeksleri ekokardiyografik olarak ölçülecek olan parasternal uzun aks sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

$$\text{Nabız basıncı (mmHg)} = \text{sistolik kan basıncı} - \text{diyastolik kan basıncı}$$

$$\text{Aortik strain (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

$$\text{Distensibilite (cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \times 10^{-3}) = 2 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{nabız basıncı} \times \text{AoD}$$

### **3.3. İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 11,5 kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Nümerik değişkenlerin dağılımı, tek-örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Üç grubun kategorik değişkenler yönünden kıyaslanması ki-kare testi ile yapılırken üç grubun nümerik değişkenler yönünden kıyaslanması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı ve post-hoc analizler Bonferroni testi ile yapıldı. APV ve ektazi skoru ile ilişkili parametreler Pearson korelasyon testi ile araştırılırken, APV ve ektazi skorunun bağımsız belirleyicileri

lineer regresyon analizi ile araştırıldı. İki taraflı  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 49 ektazili kritik olmayan KAH olan, 49 ektazili kritik KAH olan ve 47 ektazi ve KAH olmayan normal kontrol grubu dâhil edildi. Grupların kıyaslanmasında yaş, cinsiyet, DM, sigara içim ve aile öyküsü sıklığı, aort diyastolik çapı (Şekil 2), aort sistolik çapı (Şekil 3), aortik sertlik (Şekil 4), aortik distensibilite (Şekil 5), APV (Şekil 6), ektazi skoru yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo4) (hepsi için  $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.** Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri

	1. grup (n=47)	2. grup (n=49)	3. grup (n=49)	P değeri
Yaş (Yıl)	55,70 ± 9,82	57,59 ± 8,62	60,67 ± 9,41	<b>0,032<sup>a</sup></b>
Cinsiyet [n(%)] (Kadın)	29 (61,7)	16 (32,7)	20(40,8)	<b>0,013<sup>b</sup></b>
Hipertansiyon [n(%)]	33 (70,2)	32 (65,3)	37 (73,5)	0,676
Diabetes Mellitus [n(%)]	4 (8,5)	12 (24,5)	18 (36,7)	<b>0,005<sup>b</sup></b>
Dislipidemi [n(%)]	18 (38,3)	21 (42,9)	27 (55,1)	0,230
Sigara [n(%)]	15 (31,9)	28 (57,1)	27 (55,1)	<b>0,024<sup>b</sup></b>
Aile öyküsü [n(%)]	2 (4,3)	3 (6,1)	10 (20,4)	<b>0,017<sup>b</sup></b>
Kilo (Kg)	81,82 ± 14,22	82,28 ± 13,34	82,06 ± 10,63	0,985
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132,34 ± 18,96	131,43 ± 17,67	134,18 ± 22,34	0,782
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82,02 ± 12,40	83,86 ± 13,96	84,39 ± 15,76	0,693
Nabız basıncı (mmHg)	50,21 ± 11,74	46,59 ± 9,83	49,79 ± 12,20	0,229

Nabız (atım/dk)	79,19 ± 12,72	74,53 ± 9,80	75,95 ± 10,56	0,112
Glukoz (mg/dl)	98,57 ± 24,16	106,36 ± 27,76	113,32 ± 49,37	0,133
Üre (mg/dl)	31,95 ± 9,63	34,06 ± 11,46	36,08 ± 10,10	0,158
Kreatinin (mg/dl)	0,79 ± 0,13	0,80 ± 0,13	0,85 ± 0,14	0,089
Total protein (mg/dl)	7,09 ± 0,58	7,11 ± 0,41	7,04 ± 0,63	0,795
Albumin (mg/dl)	3,92 ± 0,43	3,85 ± 0,33	3,84 ± 0,57	0,639
Total kolesterol (mg/dl)	181,87 ± 31,74	187,80 ± 50,19	195,12 ± 57,68	0,401
Trigliserit (mg/dl)	147,82 ± 74,49	182,44 ± 99,13	146,72 ± 66,40	0,051
LDL-kolesterol (mg/dl)	110,82 ± 27,12	109,73 ± 40,74	124,44 ± 54,23	0,165
HDL-kolesterol (mg/dl)	41,34 ± 11,47	41,56 ± 10,47	41,23 ± 11,81	0,989
VLDL-kolesterol (mg/dl)	29,60 ± 14,91	36,49 ± 19,82	30,82 ± 15,31	0,104
Aort diyastolik çapı (cm)	2,73 ± 0,28	3,02 ± 0,26	3,10 ± 0,24	<0,001 <sup>c</sup>
Aort sistolik çapı (cm)	3,13 ± 0,27	3,35 ± 0,26	3,32 ± 0,23	<0,001 <sup>d</sup>
Aort propagasyon hızı (m/sn)	66,53 ± 6,99	49,06 ± 6,02	39,75 ± 5,67	<0,001 <sup>e</sup>
Ektazi skoru	0,00 ± 0,00	3,75 ± 1,89	6,32 ± 1,73	<0,001 <sup>e</sup>
Aortik sertlik	14,73 ± 2,78	11,03 ± 1,98	7,09 ± 1,56	<0,001 <sup>e</sup>
Aortik distensibilite	0,0062 ± 0,0022	0,0049 ± 0,0015	0,0030 ± 0,000	<0,001 <sup>e</sup>

Tablo 3.devamı

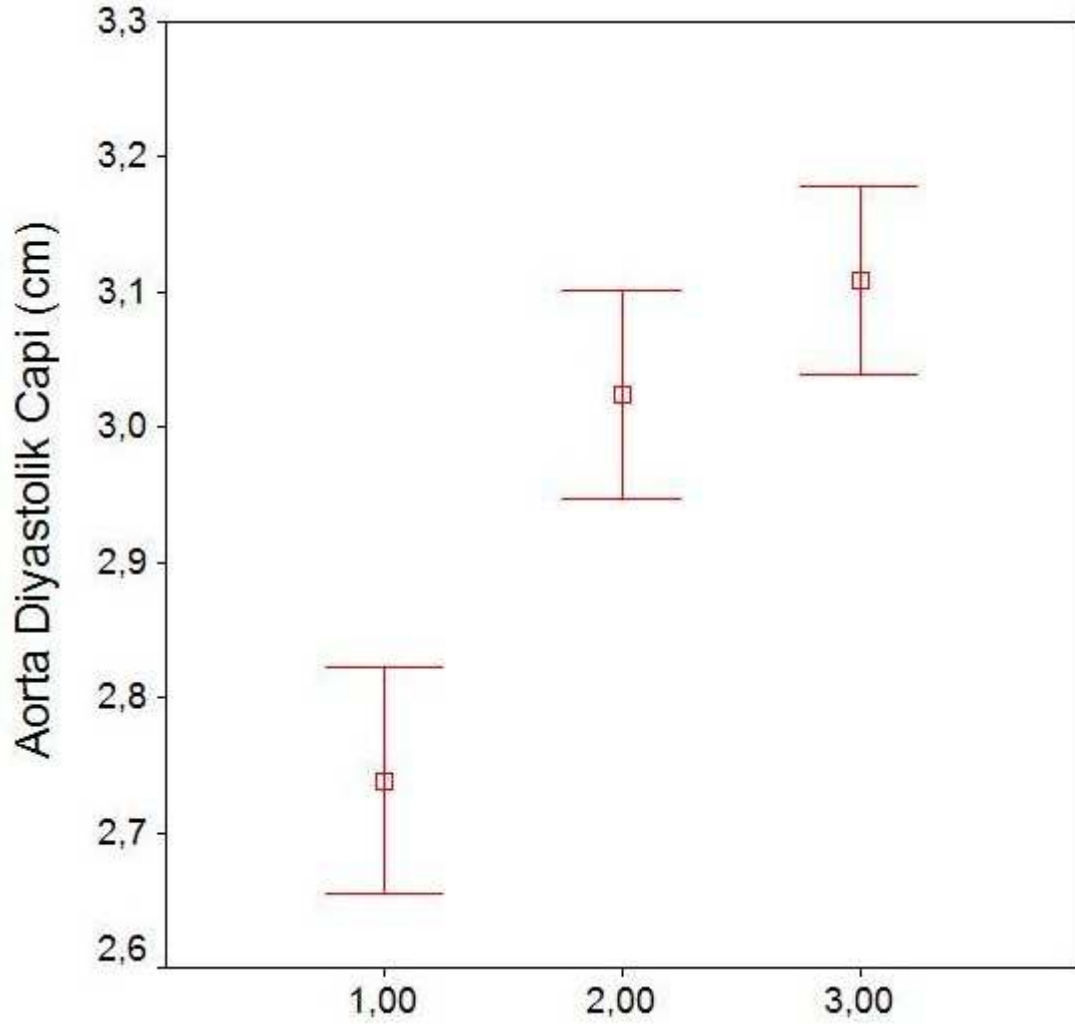
<sup>a</sup>Grup 1'e karşı grup 3 için p=0,029; diğer kıyaslamalar için p>0,05

<sup>b</sup>Ki-kare testi ile değerlendirildi

<sup>c</sup>Grup 1'e karşı grup 2 ve Grup 1'e karşı grup 3 için p<0,001; Grup 2'ye karşı grup 3 için p>0,05

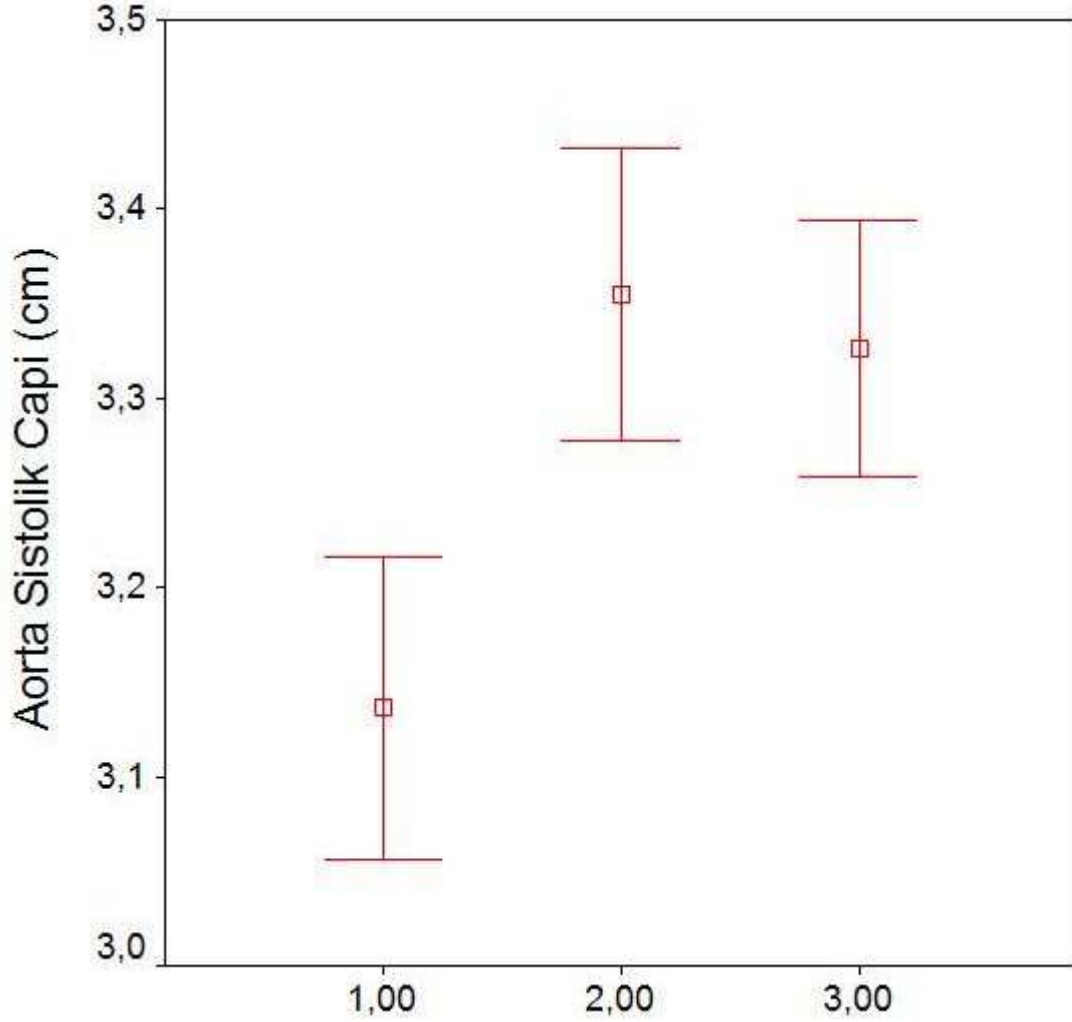
<sup>d</sup>Grup 1'e karşı grup 2 için p<0,001; Grup 1'e karşı grup 3 için p=0,001; Grup 2'ye karşı grup 3 için p>0,05

<sup>e</sup>Grup 1'e karşı grup 2, Grup 1'e karşı grup 3 ve Grup 2'ye karşı grup 3 için p<0,001



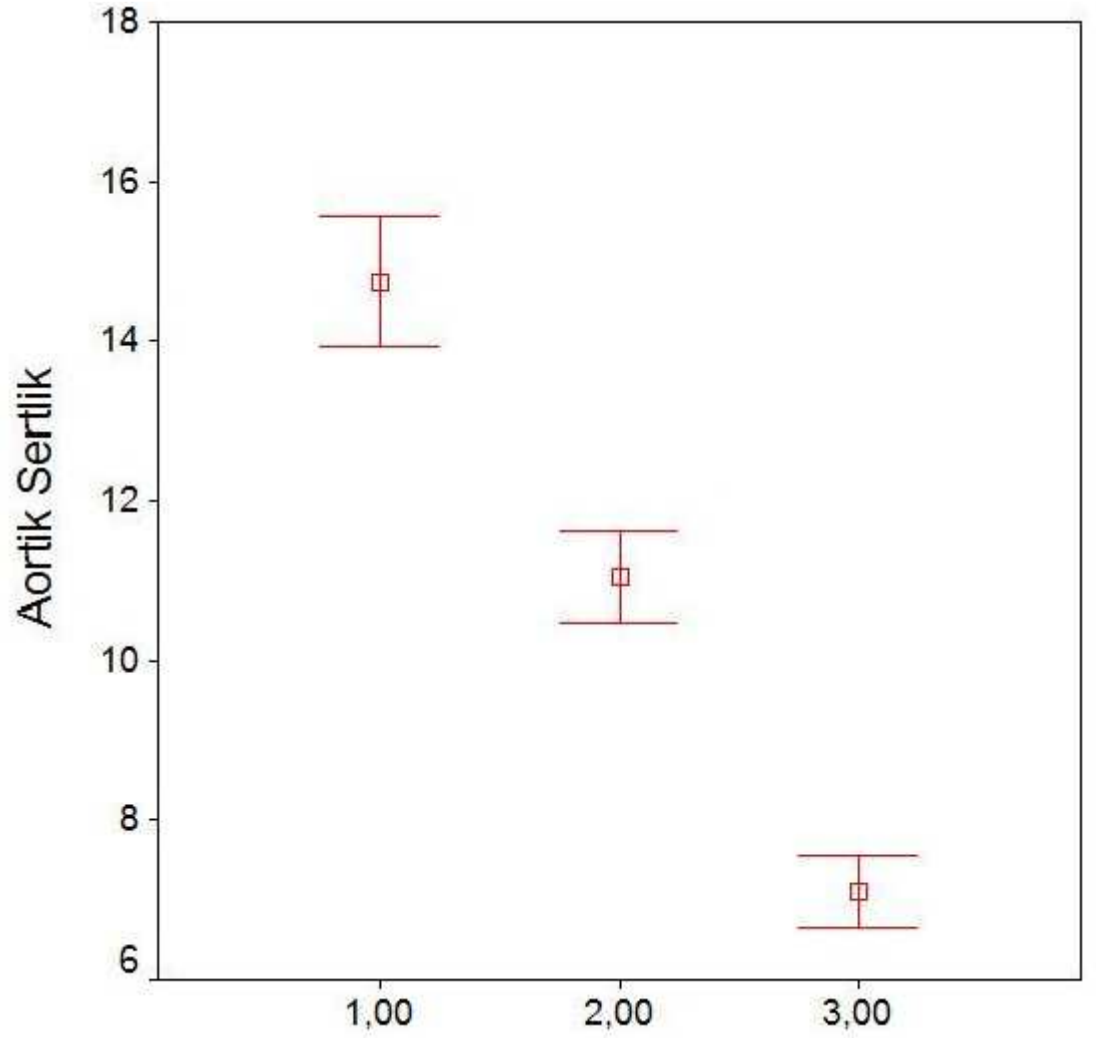
**Şekil 2:**Çalışma gruplarında aort diyastolik çapının karşılaştırılması

Üç grup arasında aort diyastolik çapı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA  $p < 0,001$ ).



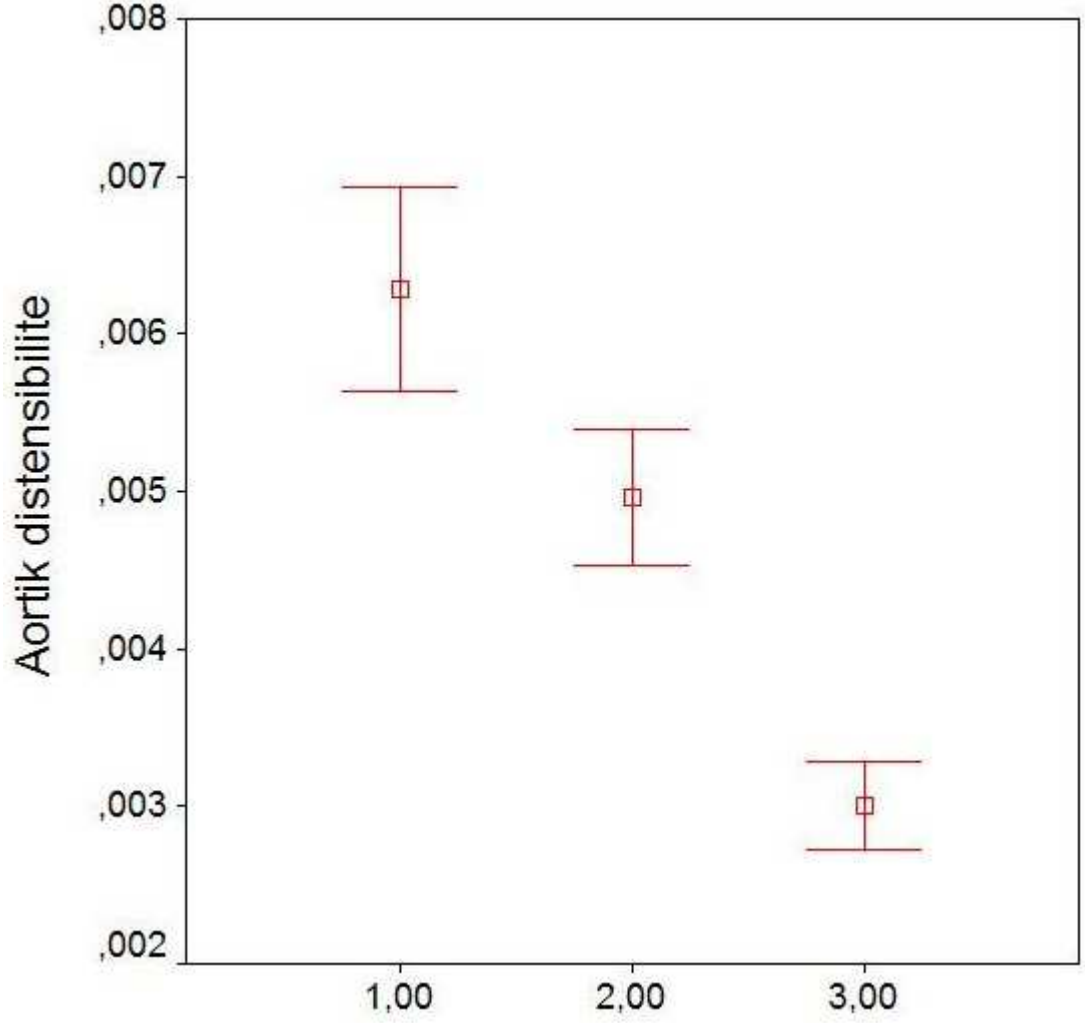
**Şekil 3:** Çalışma gruplarında aort sistolik çapının karşılaştırılması

Üç grup arasında aort sistolik çapı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA  $p < 0,001$ ).



**Şekil 4.** Çalışma gruplarında aortik sertliğinin karşılaştırılması

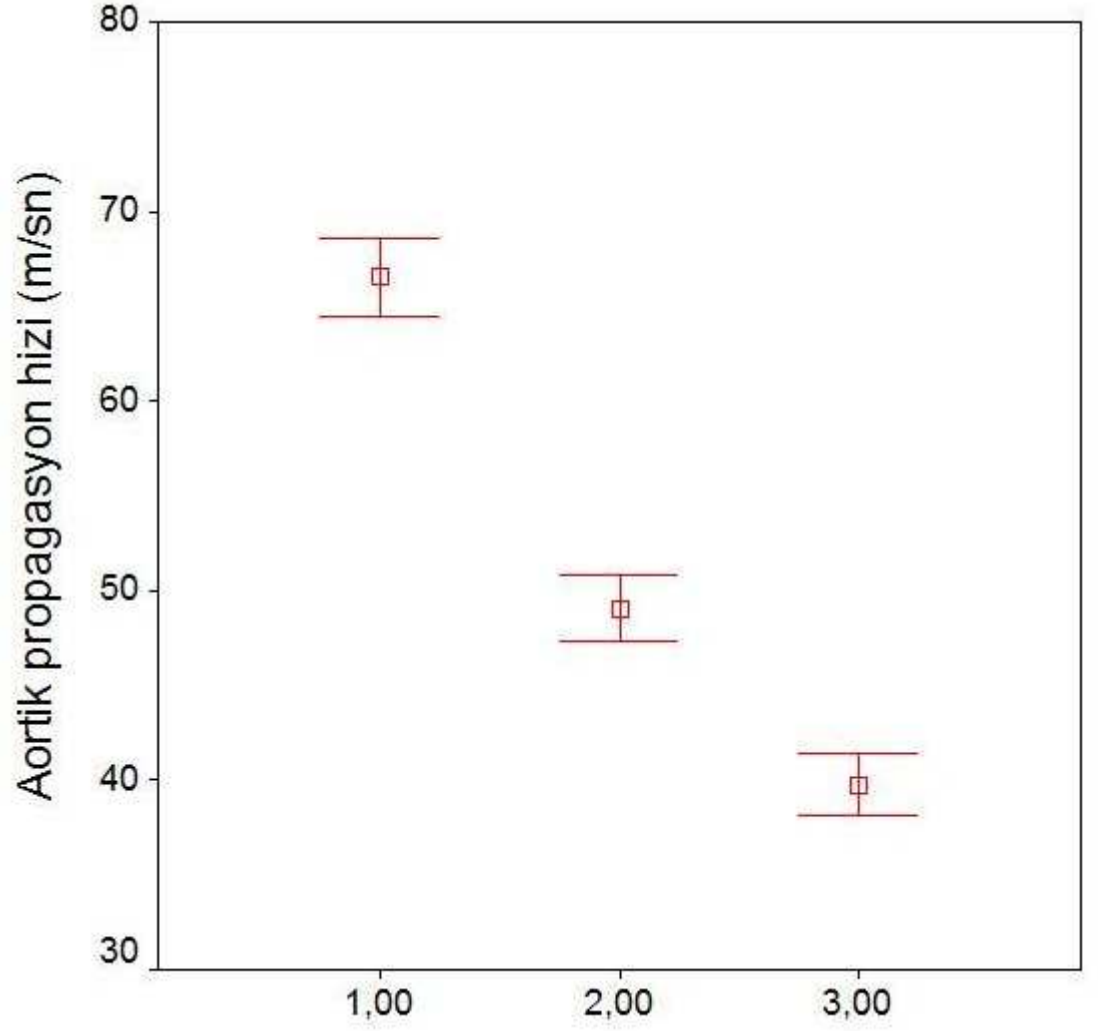
Üç grup arasında aortik sertlik yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA  $p < 0,001$ ).



**Şekil 5.** Çalışma gruplarında aortik distensibilitenin karşılaştırılması

Üç grup arasında aortik distensibilite yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA  $p < 0,001$ ).





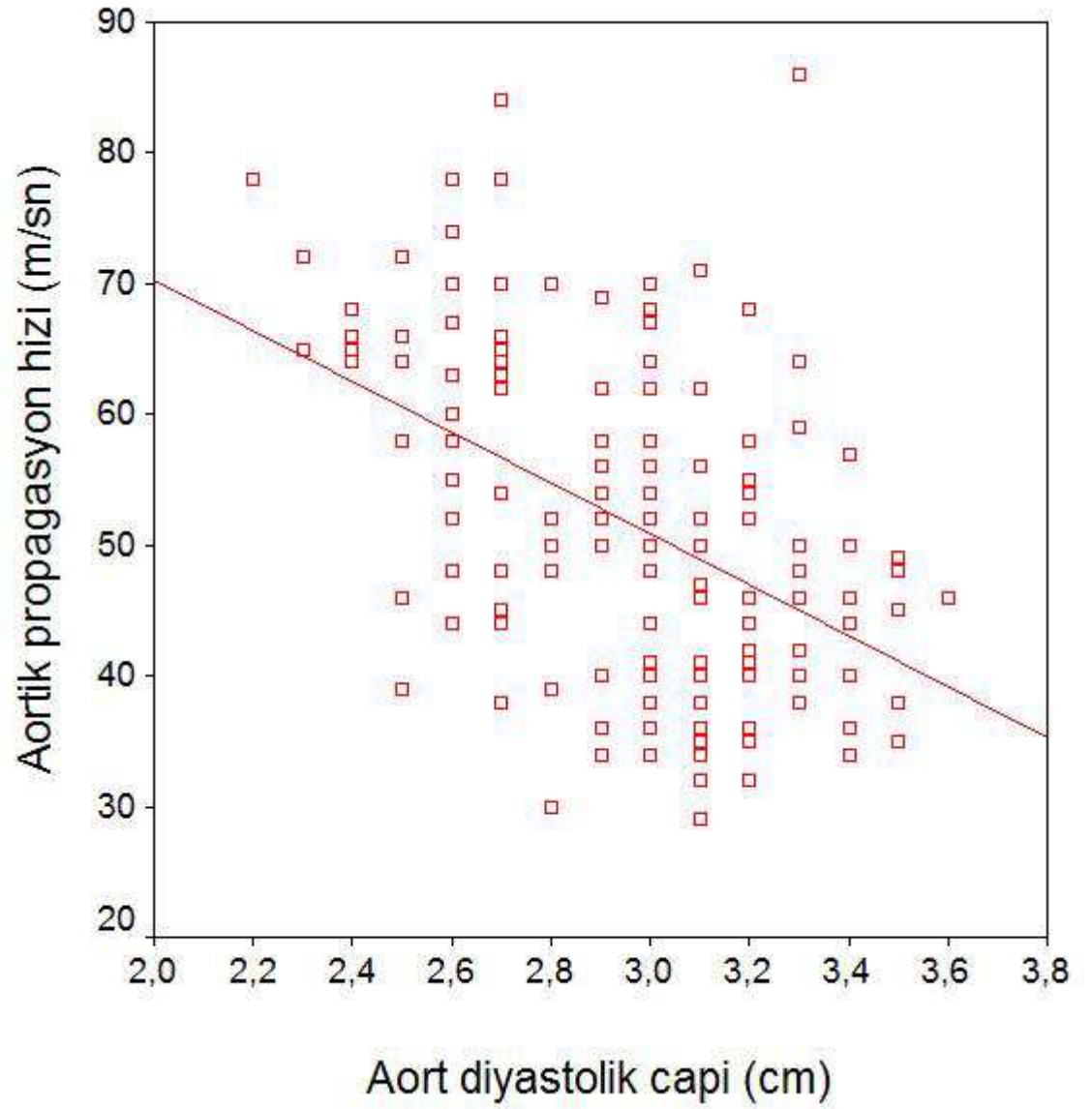
**Şekil 6.** Çalışma gruplarında aortik propagasyon hızının karşılaştırılması

Üç grup arasında aortik propagasyon hızı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA  $p < 0,001$ ).

Aort propagasyon hızının ilişkili olduğu parametrelerin incelenmesinde APV'nin yaş, boy, serum kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri, aort diyastolik (Şekil 7) ve sistolik (Şekil 8) çapları, aortik sertlik (Şekil 9), aortik distensibilite (Şekil 10) ve ektazi skoru (Şekil 11) ile ilişkili olduğu ancak yalnızca koroner ektazi skorunun APV'nin bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır (Tablo 5) (hepsi için  $p<0,05$ ).

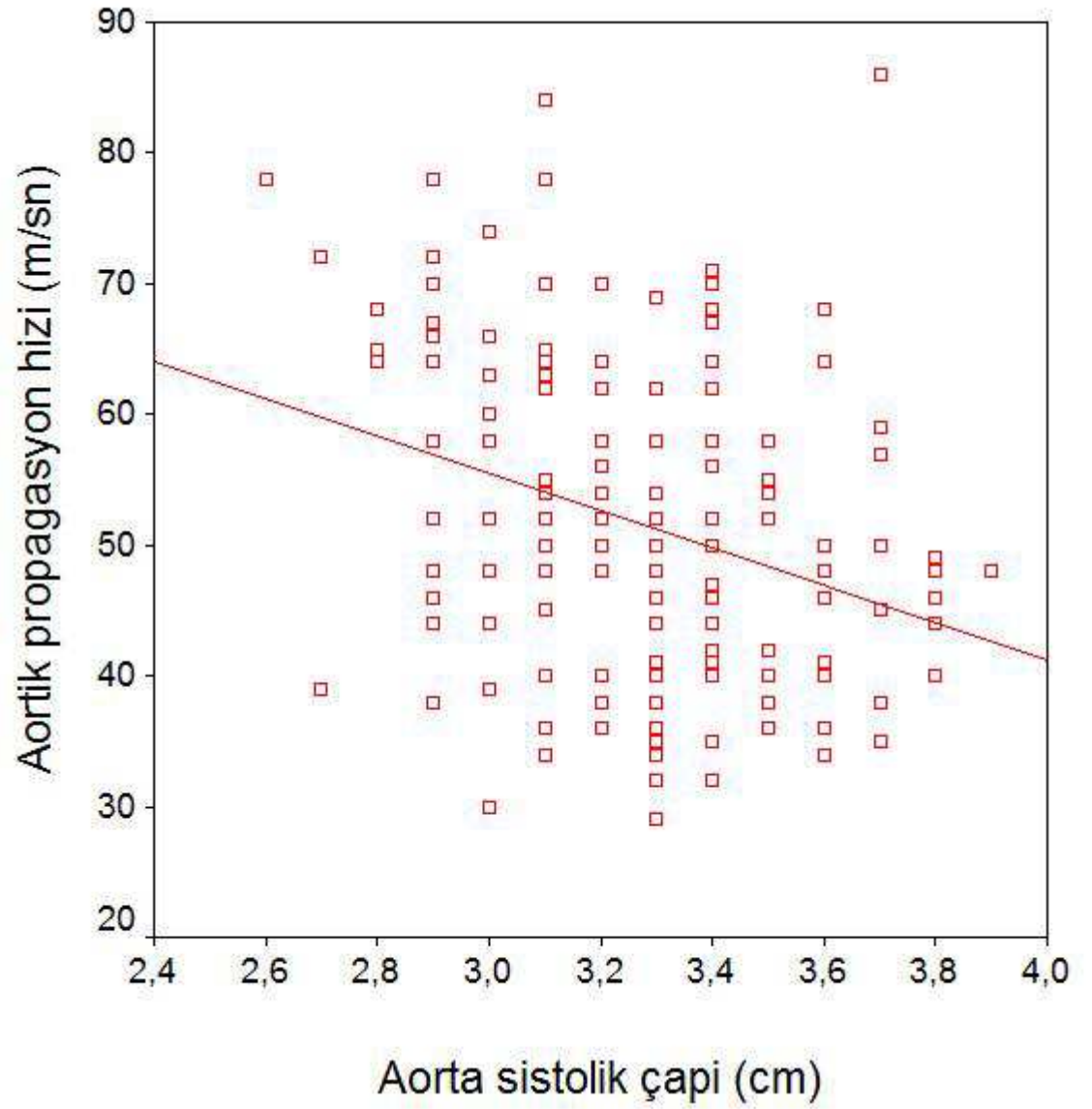
**Tablo 5.** Aort propagasyon hızı ile ilişkili parametreler

	R	P	$\beta$	P
Yaş (yıl)	-0,199	<b>0,016</b>	-0,011	0,836
Boy (m)	-0,184	<b>0,027</b>	-0,089	0,102
Kilo (kg)	-0,085	0,398		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,049	0,560		
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0,120	0,150		
Nabız basıncı (mmHg)	-0,081	0,336		
Nabız (atım/dk)	0,078	0,348		
Glukoz (mg/dl)	-0,145	0,082		
Üre (mg/dl)	-0,159	0,056		
Kreatinin (mg/dl)	-0,198	<b>0,017</b>	-0,056	0,291
Total protein (mg/dl)	0,042	0,613		
Albumin (mg/dl)	0,104	0,215		
Total kolesterol (mg/dl)	-0,173	<b>0,037</b>	-0,148	0,356
Trigliserit (mg/dl)	0,005	0,955		
LDL-kolesterol (mg/dl)	-0,176	<b>0,035</b>	0,076	0,638
HDL-kolesterol (mg/dl)	-0,079	0,347		
VLDL-kolesterol (mg/dl)	-0,036	0,666		
Aort diyastolik çapı (cm)	-0,472	<b>&lt;0,001</b>	-0,106	0,931
Aort sistolik çapı (cm)	-0,308	<b>&lt;0,001</b>	0,162	0,915
Aortik sertlik	0,706	<b>&lt;0,001</b>	0,474	0,344
Aortik distensibilite	0,518	<b>&lt;0,001</b>	-0,091	0,330
Ektazi skoru	-0,362	<b>&lt;0,001</b>	-0,484	<b>&lt;0,001</b>



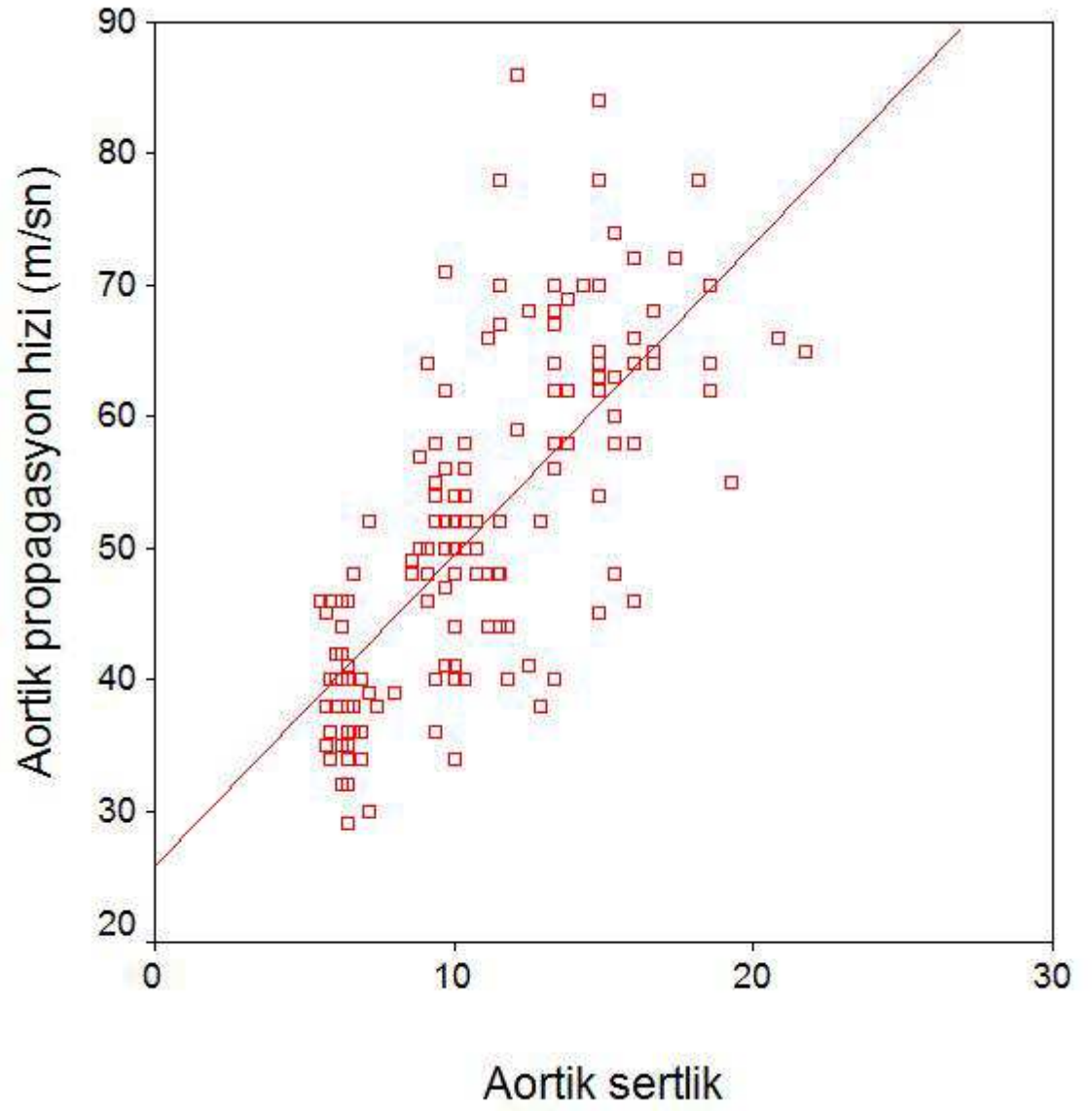
**Şekil 7.** Aort propagasyon hızı ile aort diyastolik çapının korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile aort diyastolik çapı arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=-0,472$ ,  $p<0,001$ ).



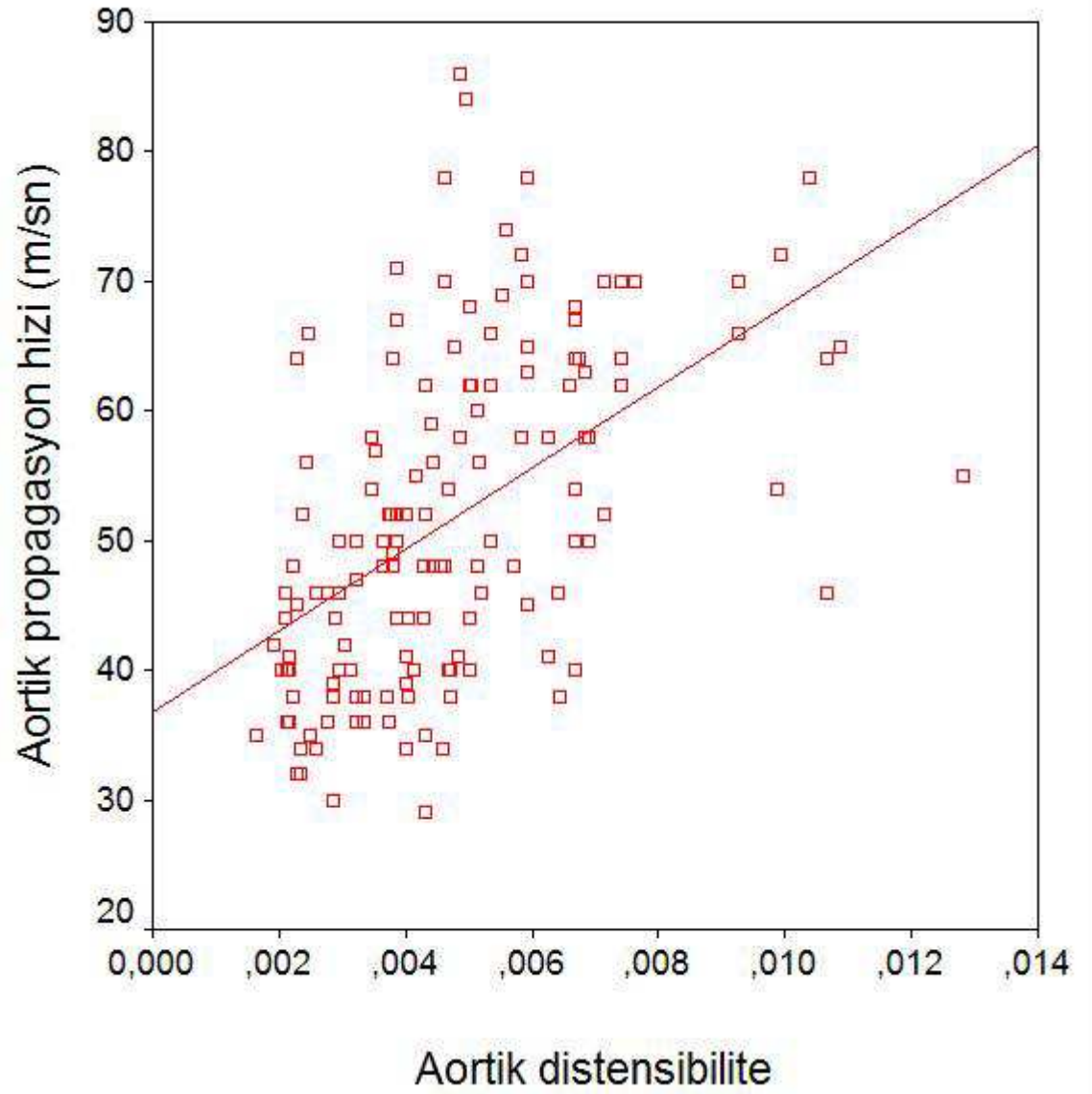
**Şekil 8.** Aort propagasyon hızı ile aort sistolik çapının korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile aort sistolik çapı arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=-0,308$ ,  $p<0,001$ ).



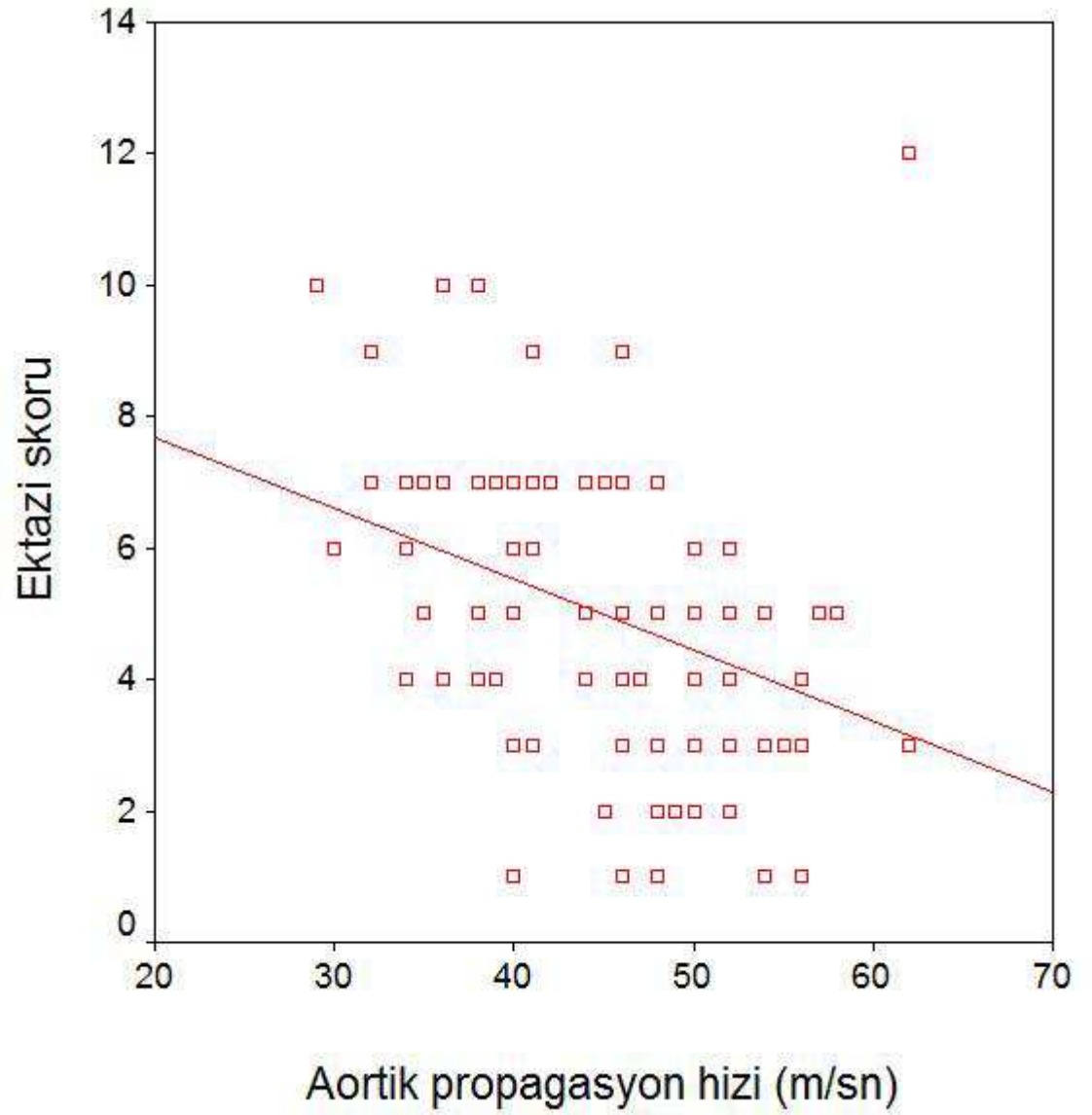
**Şekil 9.** Aort propagasyon hızı ile aortik sertliğinin korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile aortik sertlik arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=0,706$ ,  $p<0,001$ ).



**Şekil 10.** Aort propagasyon hızı ile aortik distensibilite korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile aortik distensibilite arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=0,518$ ,  $p<0,001$ ).



**Şekil 11.** Aort propagasyon hızı ile koroner ektazi skorunun korelasyonu

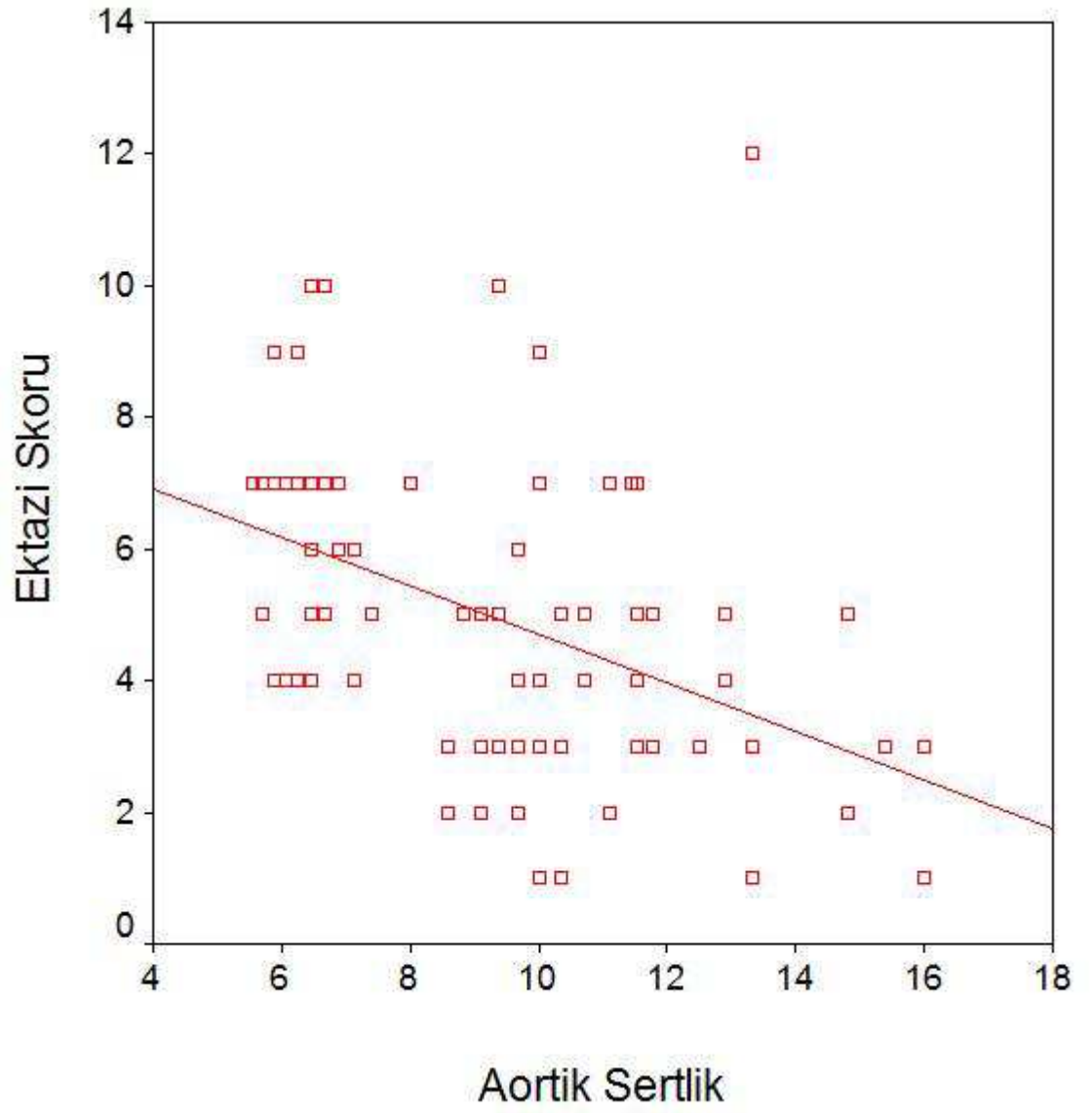
Aort propagasyon hızı ile koroner ektazi skoru arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=-0,362$ ,  $p<0,001$ ).



Koroner ektazi skorunun ilişkili olduğu parametrelerin incelenmesinde koroner ektazi skorunun serum üre ve kreatininin düzeyleri, aortik sertlik (Şekil 12), aortik distensibilite (Şekil 13) ve APV (Şekil 11) ile ilişkili olduğu ancak yalnızca aortik sertliğin koroner ektazi skorunun bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır (Tablo 6) (hepsi için  $p<0,05$ ).

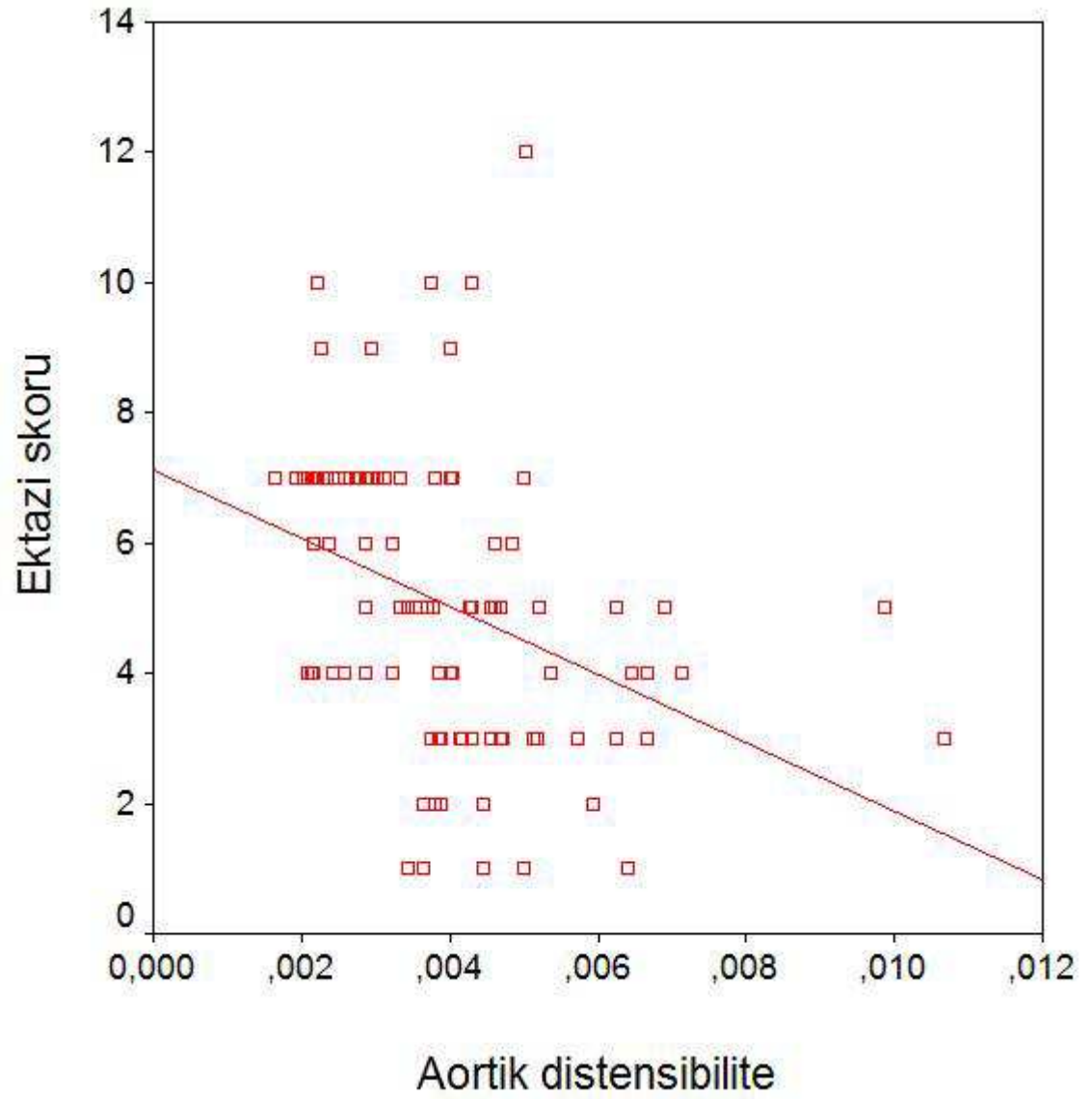
**Tablo 6.** Koroner ektazi skoru ile ilişkili parametreler

	R	P	$\beta$	P
Yaş (yıl)	0,234	1,00		
Boy (m)	-0,053	0,607		
Kilo (kg)	0,062	0,545		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,090	0,380		
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,052	0,611		
Nabız basıncı (mmHg)	0,107	0,292		
Nabız (atım/dk)	0,152	0,134		
Glukoz (mg/dl)	0,051	0,615		
Üre (mg/dl)	0,293	<b>0,003</b>	0,206	0,057
Kreatinin (mg/dl)	0,238	<b>0,018</b>	0,086	0,427
Total protein (mg/dl)	-0,143	0,161		
Albumin (mg/dl)	-0,026	0,799		
Total kolesterol (mg/dl)	0,030	0,770		
Trigliserit (mg/dl)	-0,098	0,337		
LDL-kolesterol (mg/dl)	0,081	0,430		
HDL-kolesterol (mg/dl)	-0,057	0,576		
VLDL-kolesterol (mg/dl)	-0,057	0,575		
Aort diastolik çapı (cm)	0,185	0,068		
Aort sistolik çapı (cm)	0,069	0,500		
Aortik sertlik	-0,439	<b>&lt;0,001</b>	-0,292	<b>0,040</b>
Aortik distensibilite	-0,377	<b>&lt;0,001</b>	-0,071	0,589
Aortik propagasyon hızı (m/sn)	-0,362	<b>&lt;0,001</b>	-0,143	0,163



**Şekil 12.** Aortik sertlik ile koroner ektazi skorunun korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile koroner ektazi skoru arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=-0,439$ ,  $p<0,001$ ).



**Şekil 13.** Aortik distensibilite ile koroner ektazi skorunun korelasyonu

Aort propagasyon hızı ile koroner ektazi skoru arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ( $r=-0,377$ ,  $p<0,001$ ).

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda non kritik KAH olan ektazik, kritik KAH olan ektazik ve kontrol grubu kıyaslandığında gruplar arasında aort sistolik ve diyastolik çapları, aortik sertlik ve aortik distensibilite, aort propagasyon hızı ve –bekleneceği üzere- koroner ektazi skorları yönünden istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır

Arteriyel sertliğin, HT ve DM gibi bir çok hastalıkta mortalite ve morbiditeye katkı yaptığı ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (158). Laurent ve ark.(158) hipertansif hastalardaki aortik sertlik artışının kardiyovasküler ve tüm sebeplerden mortalitede, Boutouyrie ve ark (159) ise primer koroner olaylarda bağımsız prediktör olduğunu göstermiştir. Öte yandan, koroner arter ektazileri ile olumsuz kardiyovasküler olayların ilişkisi ortaya konmuştur (160-162) ve klinik prezentasyonu asemptomatik durumdan atipik göğüs ağrısı, stabil angina ve akut koroner sendroma kadar değişebilmektedir. Koroner arter ektazisi etiyolojisinde çok çeşitli etkenlerin (163) rol oynadığı gösterilse de vakaların %50 kadarında ateroskleroz sorumlu tutulmaktadır(164).

Koroner arter ektazisi ve arteriyel sertlik arasındaki ilişki daha önce iki çalışmada araştırılmış ve ektazili hastalarda arteriyel sertlik parametrelerinin bozulduğu gösterilmiştir (165,166). Koşar ve ark. (165) çalışma popülasyonu, koroner ektazili grup (sağ koroner ektazisi), KAH grubu (< %50 lezyon) ve NKA olan üç gruptan oluşan çalışmada KAE'de aortik sertliğin bozulduğunu ortaya koymuşlardır ancak o çalışmada ektazi grubunda stenotik koroner lezyonu <%50 olan olgular dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ektazili hastalar kritik ve non kritik KAH olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve bu yolla hem ektazinin hem de kritik KAH'ın etkisi bağımsız olarak değerlendirilebilmiştir ve bu değerlendirme sonucunda üç grup arasında aortik sertlik ve distensibilite yönünden istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır

Tuzun ve ark (166) çalışması ise ektazi grubu, KAH (>%50 stenoz) grubu ve normal koronerli grup olmak üzere 3 hasta grubundan oluşturulmuştur ve aortik strain, strain indeksi ve distensibilite değerleri, ektazi ve KAH grubunda benzer olup normal gruptan anlamlı farklılığa sahip olarak bulunmuştur ve sonuçları itibariyle bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Güneş ve arkadaşları KAH varlığında APV'nin azaldığını, APV değerini karotis intima-medya kalınlığı ile önkol akım aracılı dilatasyon değerleri ile ilişkili olduğunu ortaya

koymuş ve APV'nin girişimsel olmayan bir ateroskleroz belirteci olabileceğini ortaya atmışlardır (30). Benzer şekilde Güntekin ve arkadaşları izole hipertansiyonda APV'nin azaldığını; APV'nin karotis intima-medya kalınlığı, önkol akım aracılı dilatasyon, sistolik ve diyastolik kan basıncı, deselerasyon zamanı ve izovolumik relaksasyon zamanı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (167). Güneş ve arkadaşları inen torasik aortun renkli M-mod yayılım hızının egzersiz elektrokardiyografi testinin tanısal değerine katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır (168). Çalışmamızda KAE'de saptanan azalmış APV, literatürde ilk olarak KAE'de azalmış APV'yi ortaya koymanın yanında kritik KAH'a eşlik eden KAE varlığında APV'nin daha da bozulması Güneş ve arkadaşlarının yayınlarını destekler mahiyettedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları değerlendirildiğinde kesitsel çalışma dizaynı en önemli sınırlamayı oluşturmaktadır. Çalışmada elde edilen sonuçların "sebe-sonuç" ilişkisinden ziyade yalnızca "ilişkili olan parametreler" temeline dayanması esas olarak sınırlı olgu sayısı ve kesitsel çalışma dizaynına bağlıdır. Çalışmanın hipotezi ile uyumlu elde edilen çalışma sonuçlarının doğrulanması ya da çürütülmesi için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu sınırlılıklarına rağmen bizim çalışmamızda ise ektazili hastaların kritik ve non kritik KAH olanlar olarak iki gruba ayrılmış olması sayesinde hem ektazinin hem de kritik KAH'ın etkisi bağımsız olarak değerlendirilebilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda ektazili hastaları kritik ve non kritik koroner hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılarak yapılan incelemede gruplar arasında aortik sertlik ve distensibilite değerlerini bozulması yanında her iki KAE grubunda APV bozulması, APV'nin KAH'ın belirteci olması yanında KAE'nin de girişimsel olmayan bir belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız KAH olan ektazik hastaları kendi arasında kıyasladığından literatüre katkıda bulunabileceği ve bu yönde ileride yapılacak çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Yancy CW: Heart Disease in Varied populations. In: Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp, 8th edition, 2008, pp:23-34
- 2- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R: Clinical significance of coronary arterial ectasia. American Journal of Cardiology, 37:217-222,1976.
- 3- World Health Organisation. World health report 1999, making difference, Geneva WHO 1999
- 4- Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri sık görülen kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s:69-74
- 5- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al: Aneurysmal coronary artery disease. Circulation, 67:134-138,1983.
- 6- Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE: Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. American Journal of Cardiology, 98:314- 318,2006.
- 7- Syed M, Lesch M: Coronary artery aneurysm:a review. Progress in Cardiovascular Disease, 40:77-84,1997.
- 8- Sharma SN, Kaul U, Sharma S, et al: Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. Indian Heart Journal, 42:365-369,1990.
- 9- Manginas A, Cokkinos D: Coronary artery ectasias: imaging, functional Assessment and clinical implications. European Heart Journal, 27:1026-1031,2006.
- 10- Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-people MM, WilliamsBT: Coronary artery ectasia-a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. British Heart Journal, 40:393-400,1978.
- 11- Daoud AS, PankinD, Tulgan H, Florentin RA: Aneurysms of the coronary artery,report of ten cases and review of literature. American Journal of Cardiology, 11:228- 237,1963.
- 12- Collins MJ, Borges AJ, Singh G, et al: A giant coronary artery aneurysm in the rightcoronary artery. Cardiovascular Pathology, 15:150-152,2006.
- 13- Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. Circulation Research, 8:622-639,1960.

- 14- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954
- 15- Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al: Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 14:479–482,1994.
- 16- Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF: Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*, 68:50–58,1983.
- 17- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH: Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine*, 9:114–119,1992.
- 18- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London: Edward Arnold; 1990, pp.77–114.
- 19- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37:1236-1241,2001.
- 20- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27:2588–2605,2006.
- 21- Kosar F, Sincer İ, Aksoy Y, Topal E, Cehreli S: Increased aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16:499-504,2005.
- 22- Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainby WN, Welch GH: Hemodynamic determinants of coronary flow: Effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. *The American Journal of Physiology*, 192:157-163,1958.
- 23- Bassenge E, Heusch G: Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 116: 77-165,1990.
- 24- Kılıçkap M, Alpman A: Koroner Dolaşım ve İskemi In: *Kardiyoloji*. Ed: Candan İ, Oral D. ANTİP A.Ş.Yayınları, 2002, s.630-646



- 25- Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM: Inotropic effects of calcitonine gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 134: 69-76,1987.
- 26- Bache RJ, Dymek D: Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Progress in Cardiovascular Disease*, 24(3):191-212, 1981
- 27- Kern JM: Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed., Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp, 2005, pp:1103-1127
- 28- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 89:916-922,1994.
- 29- Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A: Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography*, 21:175-182,2004.
30. Yilmaz Gunes, Mustafa Tuncer, Unal Guntekin, et al.: The Relation between the Color M-Mode Propagation Velocity of the Descending Aorta and Coronary and Carotid Atherosclerosis and Flow-Mediated Dilatation. *Echocardiography* 2010 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.01019.
31. De Boeck BWL, Oh JK, Vandervoort PM, et al: Color Mmode velocity propagation: A glance at intraventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005;7:19-28.
32. Stugaard M, Smitseth OA, Risoe C, et al: Intraventricular early diastolic velocity profile during acute myocardial ischemia: A color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8: 270-9.
33. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al: Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420-32.
- 34- KIRIŞ A.Kadir, İzole koroner arter ektazili olgularda arteriyel stifnes incelenmesi, uzmanlık tezi, 2008: 3
- 35- KIRIŞ A.Kadir, İzole koroner arter ektazili olgularda arteriyel stifnes incelenmesi, uzmanlık tezi, 2008: 4

- 36- KIRIŞ A.Kadir, İzole koroner arter ektazili olgularda arteriyel stifnes incelenmesi, uzmanlık tezi, 2008: 6
37. Josef G. Murphy, Margaret A. Lloyd, Mayo Clinic Cardiology Türkçe Üçüncü Baskı: s. 699–700
38. Levy D, Wilson PF, Anderson KM, Castelli WP: Stratifying the patient at risk from coronary disease: New Insights from the Framingham Hearth Study. Am Hearth J 1990; 119:712.
39. Tammien M, Mottino G, et al. Ultrastructure of early lipit accumulation in apo E deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 847-53
40. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. New England Journal of Medicine, 1999; 340; 115-26
41. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. New England Journal of Medicine 1976; 295: 420
42. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. Crawford Kardiyoloji 2003; 3.1-5.
43. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876-87.
44. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. Am Heart J 1990; 120: 963-9.
45. Schildkraut JM, Myers RH, Cuocolles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingh Study. Am J Cardiol 1989; 15: 555-9.
46. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). NEJM 1994;330:907-69.
47. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J 1998;115:242-9.
48. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plazma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325: 1196-1204.

49. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560- 72.
50. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 1995;130:580-600.
51. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342:1-8.
52. Mosca L, Grungy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. Circulation 1999;99: 2480- 4.
53. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002;287: 2570-81.
54. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. Lancet 1996; 347: 949-50.
55. Kalyoncu U, Gürlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. Türk kardioloji seminerleri, 2003, cilt 3, sayı 5, sayfa 506-11.
56. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. Circulation 1999; 100: 1481-92.
57. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503
58. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. Crawford Kardiyoloji 2003; 3.1-5.
59. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. Pathophysiology of Disease 3. Edition 2000: 269-73.
60. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. JAMA 2001; 285:2486-97.
61. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. NEJM 1998; 328:1220-25.
62. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. kanda kolestrol ve trigliserid düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş1991; 19: 169-77.

63. Boyacı B. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. Lipit Gündemi 2003: 1-3.
64. Gökçel A, Baltalı M, Gümürdülü Y, et al. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Dışı Kolesterolün Klinik Kullanımı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 2002; 15: 165-9.
65. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. Atherosclerosis 1991; 86: 69-83.
66. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999; 159: 1077-80.
67. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet 1993; 342: 1076-81.
68. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Araş 2000; 28: 115-20.
69. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of Creactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol 1996; 144: 537-47.
70. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. NEJM 1985;313:1557-60
71. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. NEJM1993;328:538-45.
72. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolestrol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19: 408.
73. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipits, Lipoprotein and apolipoproteins. J Lipit Res 1995; 36: 839-59.
74. Björk L. Ectasia of the coronary arteries. Radiology 87: 33-34, 1966.
75. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia variant of coronary atherosclerosis? Clin Res Cardiol 96: 331-339, 2007.

76. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P. ve ark. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67: 134-138, 1983.
77. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 69: 630-636, 1976.
78. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, ve ark. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 37: 217-222, 1976.
79. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 62:597-607, 1977.
80. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 88: 365-370, 2001.
81. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography* 21: 175-182, 2004.
82. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (Dilated Coronaropathy). *J Am Coll Cardiol* 34: 1461-1470, 1999.
83. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 15: 279-282, 1990.
84. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol* 130: 335-34, 2008.
85. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67:134-138, 1983.
86. Varol E, Varol S, Tokgözlü A. Isparta ilinde koroner arter ektazisinin demografik özellikleri ve hastalığın bölgesel dağılımının coğrafi bilgi sistemleri ile gösterilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 16: 11-15, 2009.
87. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T, et al. İzole koroner arter ektazisinde azalmış koroner akım rezervi. *MN Kardiyoloji* 8: 161-167, 2001.
88. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 54:392-95, 1985.
89. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 91:996-99, 2003.

90. Boztosun B, Güne Y, Kırmal C. Koroner arter ektazisi. *Türk Kardiyol Dern.* 33:356-359, 2005.
91. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 84:364, 2000.
92. Katoh T, Zempo N, Minami Y, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm two case reports. *Cardiovasc Surg* 7: 470-472, 1999.
93. Koletis TM, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* 43:68-70, 2002.
94. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 90:153-8, 1975.
95. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 347:136-37, 1996.
96. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DJ. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 125:86-92, 1993.
97. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 91:1375-80, 1995.
98. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Seumadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, et al: Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 66:29-36, 1987.
99. Bermudez EP, Oalop RL, Martinez-Luengas IL, Sanchez RC, Saez PC, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Inter Cardiol* 56:473-9, 2003.
100. Sağlam M, Karakaya O, Barutcu I et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 58:698-703, 2008.
101. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. *Cardiol in Rev* 16: 116-123, 2008.
102. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease; angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 109: 785-791, 1985.

103. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371–1375, 1987.
104. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high- risk coronary atherosclerotic plaque on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 117: 993-1002, 2008.
105. Isner JM, Donaldson RF, Fortin AH, Tischler A, Clarke RH. Attenuation of the media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 58: 937-939, 1986.
106. Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 68: 1625-1632, 1991.
107. Davies MJ, Glagovian remodelling, plaque composition, and stenosis generation. *Heart* 84: 461, 2000.
108. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: overview. *Clin Cardiol* 14: 11-16, 1991.
109. Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al. Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells. *Atherosclerosis* 184: 302-311, 2006.
110. Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, et al. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 107: 2829-2836, 2003.
111. Bussolino F, Camussi G, Baglioni C. Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. *J Biol Chem* 263: 11856-11861, 1988.
112. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, et al. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 43-48, 2002.
113. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, et al. New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasiae: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol* 106: 307-312, 2006.
114. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 16: 45-50, 2005.
115. Jian-Jun L, Zheng L, Jie L. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia? *Medical Hypotheses* 69: 678-683, 2007.

116. Imahori S, Bannerman RM, Graf CJ, Brennan JC. Ehler-Danlos syndrome with multiple arterial lesion. *Am J Med* 47:967-977, 1969.
117. Turkmen M, Bitigen A, Esen MA. Coronary artery ectasia: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 26:68-72, 2006.
118. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioğlu C. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 145:66-72, 2003.
119. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 88: 1030-1032, 2001.
120. Mattern AL, Baker WP, McHale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *Am J Cardiol* 30: 906-909, 1972.
121. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 90: 153-158, 1975.
122. Al-Harhi SS, Nouh MS, Arafa M, et al. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 30: 191-194, 1991.
123. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 78: 136-141, 1997.
124. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and clinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 41: 284-287, 1989.
125. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Spontaneous rupture of a coronary artery aneurysm. *Jpn Heart J* 45: 331-336, 2004.
126. Iliá R, Kafri C, Carmel S, et al. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 86: 388-390, 1995.
127. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary aneurysms. *Am J Cardiol* 93: 1549-1551, 2004.
128. Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn* 118: 741-746, 2008.
129. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 12: 541-542, 1989.
130. Lin CT, Chen CW, Lin TK, Lin CL. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Med J* 20: 270-274, 2008.



131. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, et al. Effectiveness of an antiplatelet for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart* 42: 249-254, 2001.
132. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 55: 326-330, 2002.
133. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 86: 198, 2001.
134. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 83: 1290-1293, 1999.
- 135- Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulation Research*, 1960; 8: 622-39
- 136- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988; 947-54
- 137- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 2006; 27 : 2588-605
- 138- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 2001;38: 274-9
- 139- Schmidt AM, Stern D: Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Current Atherosclerosis Report*, 2000;2: 430-6
- 140- Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K: Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circulation Research*, 2000;86:50-4
- 141- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW: Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 2001; 44: 433-6
- 142- Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al: Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Current Atherosclerosis Report*, 2002; 4: 228-37
- 143- Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot "stiffness". *Hypertension*, 2004;44: 22-4

- 144- Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al: Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with metabolic syndrome. *Hypertension*, 2005; 45: 997-1003
- 145- Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al: The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res*, 29: 673–678,2006.47
- 146- Nickenig G, Roring J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M: Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*,1998;98:2453-60,
- 147- Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. 1998; Arnold, London, 4 th ed
- 148- Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 1970; 4: 405-17
- 149- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Oxford University Pres, 5th ed, 2005;624
- 150- O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh: Churchill, 1982.
- 151- Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 1972; 10: 327-35
- 152- Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S: Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *The American Journal of Physiology* 1994; 267:1368-76
- 153- Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al: Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*, 2005; 45:608-11
- 154- Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*, 1995;26:491-6
155. Gunes Y, Tuncer M, Yildirim M, et al: A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008;14:102-5.
156. Shandas R, Weinberg C, Ivy DD, et al: Development of a noninvasive ultrasound color M-mode means of estimating pulmonary vascular resistance in pediatric pulmonary hypertension: Mathematical analysis, in vitro validation, and preliminary clinical studies. *Circulation* 2001;104:908-13.

157. Thenappan T, Raza JA, Movahed A: Aortic atheromas: Current concepts and controversies-A review of the literature. *Echocardiography* 2007;25:198-207.
158. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37:1236-1241,2001.
159. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al: Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients : A Longitudinal Study. *Hypertension*, 39:10-15,2002.
160. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD: Pathogenetic mechanisms of coronary ectasi. *International Journal of Cardiology*, doi:10.1016/j.ijcard.2008.05.071
161. Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, et al: Clinical expression of coronary artery ectasia .*Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 8(10):815–820,2007.
162. Endoh S, Andoh H, Sonoyama K, Furuse Y, Ohtahara A, Kasahara T: Clinical features of coronary artery ectasia. *Journal of Cardiology*, 43:45–52,2004.
163. Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, et al: Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circulation Research*, 85:1179– 1185,1999.
164. Manginas A, Cokkinos D: Coronary artery ectasias: imaging, functional Assessment and clinical implications. *European Heart Journal*, 27:1026-1031,2006.
165. Kosar F, Sincer İ, Aksoy Y, Topal E, Cehreli S: Increased aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16:499-504,2005.
166. Tuzun N, Tanrıverdi H, Evrengül H, Kuru DS, Ergene AO: Aortic Elastic Properties in Patients With Coronary Artery Ectasia. *Circulation Journal*, 71:506-510,2007.
167. Guntekin U, Gunes Y, Gunes A, et al. Noninvasive assessment of atherosclerosis in patients with isolated hypertension. *Echocardiography*, 27:155-160,2010.
168. Güneş Y, Gümrükçüoğlu HA, Kaya Y, Tuncer M. Incremental diagnostic value of color M-mode propagation velocity of the descending thoracic aorta to exercise electrocardiography. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 38:551-557,2010.