



**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Koroner Anjiyografi Yapılan ve SYNTAX Skoru 0 Saptanan
Hastalarda Uzun Dönem Mortalite İncelenmesi**

**Dr. Doğan İLİŞ
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARAKURT**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS-2020

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Koroner Anjiyografi Yapılan ve SYNTAX Skoru 0 Saptanan
Hastalarda Uzun Dönem Mortalite İncelenmesi**

**Dr. Doğan İLİŞ
UZMANLIK TEZİ**

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARAKURT

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS-2020

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

25.03.2020

Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Doğan İLİŞ'in "Koroner Anjiyografi Yapılan ve SYNTAX Skoru 0 Saptanan Hastalarda Uzun Dönem Mortalite İncelenmesi" konulu uzmanlık tezinin değerlendirilmesi istenmiş olup; tez tarafımızdan incelendi.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19.maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda Arş. Gör. Dr. Doğan İLİŞ'in tezinin; hazırlanışı bulguların sunumu, tablo düzeni, tartışma, sonuç, kaynaklar, dil kurallarına uyum ve akıcılık yönünden bilimsel olarak uzmanlık tezi olacak nitelik ve yeterlilikte olduğu kanısına varıldı.

Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD Öğr. Üyesi
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Yüksel KAYA
Van Yüztüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD Öğr. Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARAKURT
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD Öğr. Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

ASLI GIBİDİR
25.03.2020
Nihat KARS
Fakülte Sekreteri

ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, sevgili hocam Doç. Dr. İbrahim Rencüzoğulları'na tecrübe ve bilgisi ile kardiyoloji uzmanlık eğitimime katkısından dolayı;

Tez danışmanım, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakurt'a tezimin hazırlanmasında verdiği destekten ve uzmanlık eğitimime katkısından dolayı;

Uzmanlık eğitimim süresi içerisinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Süleyman Karakoyun, Doç. Dr. Metin Çağdaş, Doç. Dr. Yavuz Karabağ, Dr. Öğr. Üyesi Cengiz Burak, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Yesin, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Süleymanoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Ayça Gümüşdağ'a;

Yıllarca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, değerli zamanlar geçirdiğim başta Hüseyin Deveci, Pınar Yeşilyurt, Berna Özen, Ayçe Akçayöz, Gamze Taşçı olmak üzere tüm kardiyoloji ekibine;

Her zaman yanımda olan, varlığı ile mutluluk ve huzur bulduğum, tez yazım aşamasında desteğini eksik etmeyen sevgili eşim Yeliz'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Doğan İLİŞ
KARS 2020

I. İÇİNDEKİLER	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
1. ÖZET	1
ABSTRACT	2
2. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER	4
3.1 KORONER ARTER HASTALIĞI	4
3.1.1 Tanım	4
3.1.2 Epidemiyoloji	5
3.1.3 Aterosklerozun Patofizyolojisi	5
3.1.3.1 Endotel	6
3.1.3.2 Endotel Hasarı	6
3.1.3.3 Ateroskleroz	6
3.1.3.4 Aterosklerotik Lezyonlar	9
3.1.4 Ateroskleroz Risk Faktörleri	11
3.1.4.1 Değişirilemeyen Risk Faktörleri	11
3.1.4.1.1 Yaş	11
3.1.4.1.2 Cinsiyet	11
3.1.4.1.3 Aile Hikayesi	11
3.1.4.2 Değişirilebilen/Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri	11
3.1.4.2.1 Sigara	11
3.1.4.2.2 Hipertansiyon	12
3.1.4.2.3 Diabetes Mellitus	12
3.1.4.2.4 Obezite	13
3.1.4.2.5 Metabolik Sendrom	13
3.1.4.2.6 Dislipidemi	13
3.1.4.3 Diğer Risk Faktörleri	14
3.2 SYNTAX Skoru	15

3.2.1 SYNTAX Skor Algoritması	16
4. MATERYAL VE YÖNTEM	23
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
7. KAYNAKLAR	31



II. KISALTMALAR DİZİNİ

AKS: Akut Koroner Sendrom

CX: Sircumfleks Arter

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAG: Koroner Anjiyografi

KABG: Koroner Arter By-Pass Greft Operasyonu

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

KAE: Koroner Arter Ektazi

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MI: Miyokart İnfarktüsü

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PDA: Posterior Desendan Arter

PAH: Periferik Arter Hastalığı

hsCRP: High-Sensitive C-Reactive Protein

ICAM- 1: İntersellüler Adhezyon Molekülü -1

ICPS: International Classification for Patient Safety

SYNTAX: SYNergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery

SIHD: Stabil İskemik Kalp Hastalığı

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

VCAM-1: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü – 1

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa
No

Şekil 1: Koroner arter segmentleri

18

Şekil 2: Tam tıkalı segment uzunluğunun değerlendirilmesi

21

Şekil 3: Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflaması

22

Şekil 4: SYNTAX skoru sıfır olanlarda mortalite farkı

28



IV. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa
No

Tablo 1: SYNTAX skor algoritması	17
Tablo 2: Leaman skor sistemindeki ağırlık faktörleri	19
Tablo 3: SYNTAX skorunda kullanılan lezyon özellikleri	20
Tablo 4: Bütün hastaların demografik ve laboratuvar verileri	25
Tablo 5: Hastaların koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi	26
Tablo 6: Eşitlenmiş hasta gruplarının koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi	27
Tablo 7: Eşitlenmiş hasta gruplarının demografik verileri	28

1. ÖZET

Amaç: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkin dönemde, en çok karşılaşılan ölüm nedeni; iskemik kalp hastalığıdır. Yeni tedavilere ve gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hala önemini ve ciddiyetini korumaya devam etmektedir. Literatürde SYNTAX skoru hesaplamasında kullanılmayan normal koroner, plaklı koroner, %50 den az darlığı olan, yavaş akım, ektazik/anevrizmatik koroner çeşitli koroner patolojileri olan hasta grupları arasında uzun dönem takiplerinde mortalite farkı olup olmadığı ile ilgili çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu sebeple bu çalışmada SYNTAX skoru 0 olan hastaların uzun dönem takiplerinde mortalitelerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup dahil edilme kriterlerini karşılayan 1489 hasta alındı. Koroner arter hastalığı kompleksliği SYNTAX Score I modeli ile değerlendirildi. Hastaların koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinin iki grup (ölenler ve yaşayanlar) arasında karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşı 58 ± 12 yıl olan, %53.1'ini kadın hastaların oluşturduğu toplam 1489 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak taranan verilerde, yaklaşık 2 yıllık takip süresinde, SYNTAX sıfır olan hasta grubunda toplam 64 hastada tüm nedenli ölüm izlendiği görüldü. Yaşayan grupla karşılaştırıldığında, ölenlerin yaş ortalamasının daha büyük (68 ± 12 vs 58 ± 12 , $p<0.005$), diabetes mellitus oranının daha fazla [19 (%29.7) vs 265 (%18.6), $p=0.027$] ve kadın cinsiyet oranının daha az olduğu görüldü [23 (%35.9) vs 767 (%53.8), $p=0.005$]. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde, ölen hasta grubunda WBC, CRP ve troponin değerlerinin daha yüksek, eGFH'nın ise daha düşük olduğu görüldü. İki grup arasında çapı ≥ 1.5 mm olan koroner arterlerde plak bulunan hasta oranı tüm nedenli ölüm grubunda anlamlı olarak daha fazla idi [48 (%75) vs 842 (%59.1), $p=0.011$].

Sonuç: Çalışmamızda damar çapı 1,5 mm ve üzerinde olan koroner arterlerde %50 den daha az lezyon olması total mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla bu hastaların risk sınıflaması açısından daha dikkatli olunması, komorbid durumlarına göre medikal tedavi açısından değerlendirilmesi bu hastaların kısa ve uzun dönemde prognozuna katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: SYNTAX skoru, non-obstrüktif koroner plak, koroner arter hastalığı.

ABSTRACT

Background: Ischemic heart disease is one of the most common cause of death in our country, in adulthood as in the world. Despite new treatments and developments, cardiovascular diseases (CVD) still remain important and serious. There is no study on whether there is a difference in mortality in long-term follow-up among patients with normal coronary, coronary stenosis lower than 50%, coronary slow flow, coronary artery ectasia and or aneurysm that are not used in the calculation of SYNTAX score. For this reason, in this study, we aimed to evaluate the factors affecting their mortality in long-term follow-up of patients with a SYNTAX score of 0.

Method: Patients who underwent coronary angiography in the Department of Cardiology at Kafkas University Faculty of Medicine between January 2017 and December 2018 were included in the study. The study was conducted retrospectively and 1489 patients who met the inclusion criteria were included. Coronary artery disease complexity was evaluated with the SYNTAX Score I model. Anatomical and functional evaluation of coronary angiography images of patients were compared between the two groups (those who died and those who lived).

Results: A total of 1489 patients (mean age 58 ± 12 , 53.1% women), were included in our study. In the retrospectively screened data, 64 patients had been died in the SYNTAX-0 patient group in a 2-year follow-up period. Compared with the living group, the average age of those who died is greater (68 ± 12 vs 58 ± 12 , $p < 0.005$), frequency of diabetes mellitus was higher [19 (29.7%) vs 265 (18.6%), $p = 0.027$], and female gender were found to be less [23 (35.9%) vs 767 (53.8%), $p = 0.005$].

When the laboratory data of the patients were examined, it was seen that the WBC, CRP and troponin values were higher and the eGFR was lower in the death patient group. The frequency of death in patients with plaque less than 50% in the coronary arteries with a diameter of more than 1.5 mm was found to be higher than whole cause death group [48 (75%) vs 842 (59.1%), $p = 0.011$].

Conclusion: In our study, we found that, the presence of less than 50% lesions in coronary arteries with a vessel diameter of more than 1.5 mm was associated with total mortality. Therefore, being more careful in terms of risk classification and evaluating medical treatment according to comorbid conditions may contribute to the prognosis of these patients in the short and long term.

Key words: SYNTAX score, non-obstructive coronary plaque, coronary artery disease.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkin dönemde, en çok karşılaşılan ölüm nedeni; iskemik kalp hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmalara göre; yılda 8 milyona yakın kişinin, angina pectoris nedeniyle acil servise geldiği ve bu hastaların yaklaşık %15'inde ek kardiyak patolojiler tespit edilmiştir. Yıllık bu hastaların yaklaşık 400.000 kadarının hayatını kaybettiği belirtilmiştir [1]. Koroner arter hastalığı (KAH) ve ateroskleroz patogeneziyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yeni tedavilere ve gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hala önemini ve ciddiyetini korumaya devam etmektedir.

KAH'ın en sık sebebi olan ateroskleroz uzun inkübasyon süresine sahip ve sebep olduğu hastalıklar akut başlangıçlı ve genellikle kötü prognozludur. Birçok faktörler birlikte beslenme bozuklukları ve çevresel faktörler aterosklerozun artmasına sebep olmuştur [2, 3].

Koroner arter hastalığının (KAH) doğru olarak tanımlanması ve revaskularizasyon stratejisinin belirlenmesi amaçlı koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda birtakım skorlar ve sınıflamalar kullanılmaktadır. SYNTAX

skoru, koroner anjiyografide saptanan lezyonların anatomisini ve bu lezyonların karakterlerini değerlendiren, prognoz, revaskularizasyon gereksinimi konusunda öngöründe bulunan ve revaskularizasyon yaklaşımının belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemidir [4]. Bu skor primer perkutan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass grefti'ni (KABG) karşılaştıran prognostik önemi ve kapsamlı skorlamalıdır [5]. Bu çalışmada koroner damarlardaki darlığın derecelendirmesini yapmak için; çapı 1,5 mm üzerinde olan ve % 50 nin üzerindeki darlığa sahip epikardiyal koronerler değerlendirmeye alınmış, bunun yanında lezyonun seviyesi, lezyonun tam takılı olup olmadığı, bifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli tortiozite, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır [6]. Lezyon olup olmadığına bakılmaksızın damar çapı 1,5 mm altında olan ve/veya %50 den az olan darlığa sahip damarlar değerlendirmeye alınmamış olup bu grup hastaların SYNTAX skoru 0 olarak kabul edilmiştir.

Literatürde SYNTAX skoru hesaplamasında kullanılmayan normal koroner, plaklı koroner ,% 50 den az darlığı olan, yavaş akım, ektazik/anevrizmatik koroner çeşitli koroner patolojileri olan hasta grupları arasında uzun dönem takiplerinde mortalite farkı olup olmadığı ile ilgili çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu sebeple bu çalışmada SYNTAX skoru 0 olan hastaların uzun dönem takiplerinde mortalitelerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 KORONER ARTER HASTALIĞI

3.1.1 Tanım:

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal koroner arterlerin fizyopatolojik ve/veya anatomik lezyonların özelliklerinden kaynaklı olarak istirahat halinde veya efor sırasında koroner kan akımının azalmasından kaynaklı oluşan, sessiz iskemi, angina pectoris, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm gibi çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır. En sık sebebi aterosklerozdur. Gelişmiş ülkelerde en önemli halk sağlığı sorunu olup, yaygınlığı son yıllarda giderek artmaktadır [7].

3.1.2 Epidemiyoloji:

KAH günümüzde tüm dünyayı etkileyen bir hastalıktır [8]. Tüm dünyadaki mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir ve görülme insidansı hızla artmaktadır [9]. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği ve çalışma verilerine göre yılda 160 bin erkek, 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümlerin yaklaşık 66 bini erkek ve 61 bini ise kadın olduğu tahmin edilmektedir [10].

Koroner arter hastalığına sebep bir çok faktör olmakla birlikte en önemli nedeni olan aterosklerozdur. Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması, damarın esnekliğini kaybetmesi ile karakterize arteriyel hastalıklar ailesindedir [11]. Ateroskleroz terimi, Yunancada “athere” ve “sclerosis” kelimelerinden oluşmaktadır. “athere” “yulaf” veya “yulaf ezmesi” anlamına; “sclerosis” “sert” anlamına gelmektedir. Bu terim, iki bileşen olan lipid ve kollajen yani ateroskleroz plağını tanımlamaktadır. Lipid içeriğini zengin olması yumuşak; kollajen içeriğinin zengin olması sert olmasını belirler ateroskleroz plağının. Ateroskleroz çoğu zaman orta çaplı elastik arterleri etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır [12]. Aterosklerozun ayrıntıları elimizdeki verilere rağmen halen tam olarak anlaşılammıştır. Çok sayıda sistemik risk faktörü vardır. Başlıca risk faktörleri; hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara, erkek cinsiyet ve ailede erken yasta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ateroskleroz ön planda koroner arterler, karotis arterler, serebral arterler, renal arterler ile aorta ve alt ekstremitte arterlerini daha sık tutar. Bununla birlikte arteria mammaria interna gibi kimi bazı arterler bu süreçten hemen hemen hiç etkilenmez. Aterosklerozun hastalık süreci daha sık olarak elastik arterlerin intima tabakasını etkileyen bir süreçtir. lipidler ve enflamatuar hücreler bu tabakaya infiltre olup, farklı derecelerde fibrozis gelişir [13]. Aterosklerotik plaklar daha çok düşük shear stresi bulunan çattallanma bölgelerine komşu yerlerde oluşur. Aterosklerozun klinik semptom ve bulguları, plak gelişimi yada büyüklüğünden daha çok, mevcut plakların erozyonu ve/veya rüptürü ile ilişkili olarak ortaya çıkar.

3.1.3 Aterosklerozun Patofizyolojisi

3.1.3.1 Endotel

Endotel, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşan bir dokudur. Endotelin birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Bunlardan bazılarını şöyle sıralamak mümkün; trombositlerin ve lökositlerin gibi şekilli elemanların damar duvarı ile etkileşimini düzenlemek, vasküler tonusu, hücre çoğalmasını düzenlemek, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt vermek. Endotel hücrelerinin homeostaz, vazoaktivite, hücre proliferasyonu, immun reaksiyonlar ve inflamatuvar gibi birçok olayda rol oynadığı biliniyor [14]. Normal endotel adhezif olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir ve endotel aynı zamanda antikoagülan, fibrinolitik, antitrombotik özellikler gösterir. Endotelin antitrombotik bir yüzey oluşturarak fizyolojik olarak önemli bir fonksiyonu ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektedir [15]. Endotel hasarı veya aktivasyonu onun normal düzenleyici özelliklerini bozar ve bu da anormal endotel hücre fonksiyonlarıyla sonuçlanır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz , restenoz gibi kendini gösterebilir [16].

3.1.3.2 Endotel Hasarı

Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda önemli bir rol oynar. Endotel hasarı meydana geldiğinde vazorelaksasyon-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, anti-inflamatuvar-proinflamatuvar, antitrombotik-protrombotik olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Ateroskleroz ise endotel disfonksiyonunun bir sonucudur [17]. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve sigara gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonuna oluşturdukları oksidatif stres yolu ile neden olabilir.

3.1.3.3 Ateroskleroz

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmakta olup ve varlığında endotele bağımlı relaksasyon azalır. Aterosklerotik süreçlerde endotel LDL tarafından hem direkt olarak uyarıldığı gibi, Gi bağımlı NO yapımının inhibisyonu üzerinden de etki eder ve bu uyarılar sonucunda endotel bağımlı vazodilatasyon engellenir. Hiperkolesterolemi durumunda serbest oksijen

radikallerinin düzeyi artar ve bu serbest oksijen radikaller membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki gösterir. Bu etki ile membran sıvısında geçirgenlik arter ve membran devamlılığı bozulur [18].

Aterosklerozun temel özellikleri arteriyel intimada lipid birikimi, özellikle monosit ve T lenfositleri olmak üzere inflamatuvar hücrelerin gelmesi, düz kas hücrelerinin toplanması ve düz kas hücreleri tarafından kollajen ve matriks proteinlerinin yapılmasıdır [19]. Gelişmiş plaklarda genellikle lezyon ortasında nekroz görülür. Lezyonların çoğunda adventisya vasa-vazorumlarından küçük damarların geliştiği gözlenir. Başlangıçtaki olay aterogeneizde, intimal lipid birikimidir [20]. Bu süreç sigaranın, hipertansiyonun, modifiye olmuş lipoproteinlerin, diyabetin glikozilasyon ürünlerinin veya yükselmiş homosisteinin neden olduğu serbest radikaller şeklindeki çeşitli damar endoteli hasarlarına yanıt olarak monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerinin arter duvarına girdikleri zaman başlar. Endotel hasarı olduğunda buna yanıt olarak bir takım inflamatuvar düzenlemeler olur; ilk adım vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi hücre içi adezyon moleküllerinin up regülasyonudur [21].

Bu adezyon molekülleri makrofaj koloni uyarıcı faktör, endotel tarafından salgılanan monosit kemoatraktan proteinini ve interlökinler gibi kemotaktik çekici maddelerle birlikte, T lenfositlerini ve monosit kökenli makrofajlarının arter duvarına geçmelerini başlatır. Aterosklerotik süreçte ikinci basamak inflamatuvar hücrelerin arteriyel endotele adezyonu ve intimaya göçüdür [22]. inflamatuvar hücrelerin toplanmasında lipoprotein birikiminin önemi üzerinde duruluyor olmasına rağmen, doğal formdaki lipoproteinler inflamatuvar reaksiyonu başlatması üzerine etkisi görünmemektedir. LDL'nin minimal oksidasyona uğramış formu hem LDL reseptörleri tarafından tanınmakta, hem de monosit spesifik adhezyon proteini yapımını, monosit spesifik kemoatraktan ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu, monosit ve granülosit koloni stimüle edici faktörlerin ekspresyonunu uyarır. Bu bulgular minimal okside LDL'nin, aterosklerotik lezyon gelişiminde inflamatuvar hücre toplanmasını başlatabileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır [22]. İnflamatuvar hücre toplanmasına neden olan birçok adhezyon molekülünün arteriyel endotel hücreleri tarafından ekspresyonu ile olur. Plakta saptanan ilk iki adhezyon

molekölü intersellüler adhezyon molekölü -1 (ICAM- 1) ve vasküler hücre adhezyon molekölü - 1(VCAM–1) dir. ICAM–1 ve VCAM–1 proteinleri arteryel intimada makrofajlarda ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Bu nedenle adhezyon moleküllerinin yaygın fonksiyonları olduğu düşünölmektedir [23].

Aterogeneizde rol oynayan adhezyon moleköl grubu selektinler; E-selektin ve P selektindir. E selektin aterosklerotik plak/lezyon üzerindeki endotelde saptanan selektin Eselektindir [24]. Tüm hücreler LDL reseptörleri aracılığıyla ekzojen kolesterolü alır. Hücre içeriğinde kolesterol miktarının artması sonucu LDL reseptör sayısında azalma görölür, böylece hücre içerisinde aşırı kolesterol birikimi önlenir [19]. LDL'nin asetilasyonu durumunda makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan bir diğer hücre yüzey reseptörü ”scavenger reseptör” aracılığıyla bu modifiye lipoprotein alımının arttığı gösterilmiştir. Bu tip reseptörlerin ekspresyonu hücre kolesterol içeriğinden etkilenmez. Bu nedenle hücrel kolesterol alımında birçok başka mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürölmüştür [25] Modifiye lipoproteinlerin hücrel alımının kolay olması onları daha aterojenik kılar [26].

Okside lipoproteinlerin aterogeneizde birçok biyolojik etkileri vardır. LDL arter duvarında endotel hücreleri, monosit-makrofajlar, arteryel düz kas hücreleri grubu aracılığı ile okside edilebilir [27]. Daha sonra okside LDL uptake'yle bu makrofajlar köpük hücreleri haline gelirler ve yağlı çizgiler inflamatuvar hücrelerin bir araya toplanması şeklinde ortaya çıkar [28]. Ateroskleroz sıklıkla damarın dallanma noktaları veya akımın ayrıldığı yerlerde gelişmekte olup plakta lipoproteinlerin birikiminde kondroitin sülfat, proteoglikanlar veya fibronektin gibi LDL bağlayan matriks proteinleri rol oynar [23]. Arter cidarında lipoprotein birikimi temelde şu yollarla olur [22]:

1. Ailesel hiperkolesterolemi; ailesel kombine hiperlipoproteinemi veya ”remnant removal disease” (artıkların uzaklaştırılması hastalığı) gibi durumlarda olduğu gibi plazma lipoprotein seviyesinin yüksekliği durumlar,
2. Hemodinamik güçler veya oksidatif hasar nedeniyle endotelde gelişen hasar yüzünden endotelin lipoproteinlere permeabilitesinde artış olması veya küçük yoğunluktaki lipoprotein partiküllerinin kolayca endotelden geçebilmesi durumunda,

3. HDL eksikliğine bağlı olarak arteriyel dokulardan lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında defekt olması durumunda

Okside LDL makrofajlar tarafından alınarak köpük hücrelerini oluşturur, monositleri uyarır, makrofaj kemotaksisini inhibe eder [26, 27]. Oksidasyonu hafif düzeyde olmuş LDL monosit kemotaktik protein-1, adhezyon molekülleri, koloni stimüle edici faktörler gibi birçok endotelial hücre genlerinin ve doku faktörü, PAI-1 gibi prokoagülan faktörlerin ekspresyonunu stimüle eder. Yeterince okside olmuş LDL olduğunda temizleyici reseptörler (scavenger reseptör) tarafından tanınmaları tetiklenir ve köpük hücreler oluşur. Okside LDL'nin sitotoksik etkisi endotel hasarına neden olur veya aterogenezin geç evresinde plak nekrozuna yol açar [29]. Yapısal olarak LDL'ye benzeyen lipoprotein (a)'nın da ateroskleroz riskini arttırdığı bilinmektedir [30].

3.1.3.4 Aterosklerotik Lezyonlar

Ateroskleroza klinik bulguları başlıca orta büyüklükteki arterlerde; koroner, karotis, vertebral ve basiller arterler ile alt ekstremitelerin iliak ve yüzeysel femoral arterlerinde ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz Aorta ve iliak arterler gibi büyük arterlerde de görülmektedir, ancak bu genellikle anevrizmal dilatasyon ile birlikte [31]. Yağlı çizgilenme olarak bilinen aterosklerozun erken bulgusu çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır [32]. Fibröz plaklar ise bu yağlı çizgilenmelerin ilerlemiş lezyonları olup erişkinlerde erken yaşlarda görülmeye başlar ve yaşla artış gösterir. Amerikan Kalp Birliği komitesinin çalışmaları sonucu lezyon sınıflaması ve lezyon progresyon fazları yeniden tanımlanmıştır [33]. Yağlı çizgilenmeler faz 1 lezyon olarak kabul edilirler. Düz kas hücreleri ve makrofajların sayısına, lezyon içindeki lipit miktarına göre farklı yağlı çizgiler (Tip I- III) belirlenmiştir. Daha fibrotik ve stenotik olan lezyonlar Faz 2 lezyonları (Tip IV ve Va) olarak adlandırılır. Tip Vb ve Vc'yi içeren fibrotik lezyonlar tromboze olabilir ve akut klinik tablolara neden olabilir. Tip IV lezyonlar hızla komplike lezyonlar olan, trombüs sonucu miyokard infarktüsü veya ani iskemik ölüme götüren tip VI'ya progresyon gösterebilir. Faz 3 lezyonlarında kollateral dolaşım gelişirken sessizce ve yavaşça faz 4 ve 5'e geçiş gösterebilirler.

Yağlı Çizgiler (Tip I-III lezyonlar): Başlıca lipidle yüklü makrofajlardan ve daha az miktarda da lipidle yüklü düz kas hücrelerinden oluşurlar. Progresyon gösterdikten sonra lezyonun alt kısmında yer alırlar. Makrofaj içindek kolesterol ve kolesterol esterleri şeklindeki lipid içeriğinden dolayı sarı renkte görülürler. Endotel hücreleri aracılığıyla lipoproteinlerin plazmadan transportu ve bunların makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alımı sonucu oluşurlar.

Aterosklerotik lezyonlara benzer yerlerde yarleşim gösterirler yağlı çizgiler. Yağlı çizgilerin belli lokalizasyonda olanları zamanla ileri fibroproliferatif lezyonlara dönüşürken, bir kısmı aynı kalır veya regresyona uğrayarak kaybolur. Fakat genel kabul görüşe göre yağlı çizgiler aterosklerozun tıkaçıcı/ileri formlarının öncülü olarak kabul edilmektedir [33, 34].

Diffüz İntimal Kalınlaşma (Tip IV Lezyon): Fazla sayıda düz kas hücresi içerir ve farklı miktarlarda konnektif doku ile çevrelenmiş. Bu lezyonda bulunan düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve konnektif doku arasında yaygın olarak ekstraselüler lipid de bulunur. Normal gelişimsel bir yapı mı olduğu veya duvar stresinde artış sonucu mu diffüz intimal kalınlaşmanın meydana geldiği bilinmemektedir fakat ileri aterosklerotik lezyonlara dönüşmedikleri düşünülmektedir [33, 34].

Fibröz Plak (Tip V,VI Lezyonlar): Fibröz plaklar ilerlemiş aterosklerotik lezyonlardır [34]. Fibröz plaklardan içeriğinde trombüs, kanama ve kalsifikasyon birlikte olanlara karışık lezyon olarak tanımlanır [34, 35]. Fibröz plaklar beyaz renkte ve kabarıktır ve lümeneye doğru büyüyerek kan akımını engellerler. Bu plaklar bol miktarda intimal düz kas hücresi, makrofaj ve T lenfositleri içerirler. Kolesterol ve kolesterol ester şeklinde genelde makrofaj ve düz kas hücreleri lipid içeriği bulundurlar. Prolifere olan düz kas hücreleri kollajen, elastik lifler, bol miktarda proteoglikan ile çevrelenmişlerdir. Hiperlipidemik kişilerde hücre içinde ve konnektif dokularda değişik miktarlarda lipid birikimi izlenir. Fibröz plaklar karakteristik olarak fibröz bir şapka ile örtülüdür. Fibröz şapka bazal membran, proteoglikan ve kollajen liflerle sarılmış düz kas hücrelerinden oluşur. Konnektif doku çok yoğundur. Fibröz şapkanın altında düz kas hücreleri, makrofajlar, T lenfositler karışık olarak bulunurlar. Fibröz plağın bu hücreden zengin bölgesi bol miktarda konnektif doku da ihtiva eder. Hücreden zengin bölgenin altında kolesterol

kristalleri, kalsifikasyon bölgeleri, köpük hücreleri de içeren nekrotik doku ve debris bölgesi yer alır. Bazı plaklar yoğun fibröz dokuya sahiptir, az lipid içerir. Bazıları da lipidden zengindir. Bir kişide farklı arterlerde bu özelliklere rastlanabilirse de daha çok risk faktörlerindeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Hiperlipidemide lipid içeriği fazla, sigara içenlerde fibröz değişiklik daha sıktır [34, 36].

3.1.4 Ateroskleroz Risk Faktörleri

3.1.4.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

3.1.4.1.1 Yaş

Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için yaş bildiğimiz en güçlü bağımsız risk faktörüdür [37]. İskemik kalp hastalığı için erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda ise 55 yaş ve üzeri bir risk faktörüdür. Bu yaşlardan itibaren sıklığı belirgin olarak artmaktadır.

3.1.4.1.2 Cinsiyet

Erkek cinsiyet tek başına bir risk faktörüdür. Kadınların menapozuna kadar, erkeklerde iskemik kalp hastalığı kadınlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Menapoz sonrası dönemde risk kadınlar için artmaktadır. Fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında kadınlardaki bu risk yine de erkeklerden daha düşük kalmaktadır [37].

3.1.4.1.3 Aile Hikayesi

Kadınlarda 65 yaşın, erkeklerde 55 yaşın altında ailede veya 1. derecede akrabalarından koroner arter hastalığı görülmesi major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Erken ateroskleroz riski, aile öyküsü pozitif olanlarda 12 kat daha yüksektir.

3.1.4.2 Değiştirilebilen/Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

3.1.4.2.1 Sigara

KAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri Sigara içiciliğidir. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna neden olur ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon

kuvvet molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara kullanımını KAH riskini 2-3 kat artırdığı gibi, diğer risk faktörleri ile birlikte riskin daha fazla artışına sebep olmaktadır [38]. TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya göstermiştir. Sigara içiminin bırakılması ile koroner arter hastalığı riski azalmaktadır. Göreceli riski kişinin sigarayı bırakması ile bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişiyle aynı düzeyine inmektedir [39].

3.1.4.2.2 Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH için modifiye edilebilen risk faktörlerinden en önemlilerinden biridir. Hipertansif hastalar normotansif hastalara göre 2-3 kat daha fazla riske sahip koroner kalp hastalığı açısından [40]. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur [37] [38]. Hipertansiyon ateroskleroz için hem bir risk faktörü hem de aterosklerozun bir sonucu olduğundan hipertansiyon ateroskleroz ilişkisi iki yönlüdür. Hipertansiyon “shear stres” mekanizması ile endotel fonksiyonlarını bozarak, plak oluşumu ve rüptür sürecine neden olur. Sol ventrikül duvar stresi hipertansiyon ile artar ve hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi oluşturur, böylece miyokardın oksijen ihtiyacı artar ve miyokard iskemisi oluşur. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar iskemiye daha hassas ve bu hastalarda prognoz daha kötüdür. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, Türkiye’de erişkin toplumun yaklaşık %34’ünü etkiliyor [41].

3.1.4.2.3 Diabetes Mellitus

Diyabet kadınlarda 4 kat, erkeklerde 2 kat, koroner arter hastalığı riskini artıran, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür [42]. Diyabetin koroner arterleri daha yaygın etkilendiği aynı zamanda hastalığın daha distalde de yaygın tutulumuna sebep olduğuna dair hem patolojik hem de anjiyografik deliller bulunmaktadır [43]. Diyabetik ancak miyokard infarktüsü(MI) hikayesi olmayan hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynı olduğu saptanmış [44]. Bu sebeple DM varlığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul

edilmektedir [45]. İnsülinin ateroskleroza katkısı, damar duvarında düz kas proliferasyonunu uyararak ve arter duvarında kolesterol esterlerinin toplanmasını sağlayarak olur [46]. Ayrıca sürekli hiperglisemi, ileri glikolizasyon ürünlerinin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir [37, 47]. Diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleri de ateroskleroza ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir [48, 49]. TEKHARF çalışmasında, ülkemizde diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuştur. Toplam Tip 2 DM prevalansının erişkinlerde 2 milyona vardığını, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğu vurgulanmıştır [41].

3.1.4.2.4 Obezite

Obezite kardiyovasküler riskini neden olduğu dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon aracılığı ile arttırdığı düşünülmektedir. Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artan bir sağlık problemidir [50]. TEKHARF çalışmasında obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde %21, kadınlarda %43'tür. Yapılan çalışmalar Türk toplumunun da hızlı bir şişmanlama eğiliminde olduğunu göstermektedir [51].

3.1.4.2.5 Metabolik Sendrom

Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir grup faktörün kombinasyonuna metabolik sendrom olarak tanımlanır. Metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün olması gereklidir:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl) [45]

3.1.4.2.6 Dislipidemi

Koroner arter hastalığının serum kolesterol seviyesinin yüksekliği ile arasında güçlü bir ilişki bilinmektedir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri kolesterol

hipotezidir. Küçük yoğun LDL partiküller en aterojenik kolesterol grubudur. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. Kılavuzlar LDL kolesterolü düşüklüğünü sağlamak primer hedef olarak göstermekte lipid düşürücü tedavide [45]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hipertrigliseridemi de bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini %2-3 artırmaktadır [52, 53]. Kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı HDL koruyucu etki göstermektedir [54]. TEKHARF çalışmasında total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en önemli öngördürücülerinden olduğu gösterilmiştir.

3.1.4.3 Diğer Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığının etiolojisini tanımlamasında sayılan temel majör risk faktörleri ile birlikte yapılan araştırmalarda yeni risk faktörleri olarak fibrinojen, homosistein, high-sensitive Creactive protein (hsCRP), lipoprotein (a), küçük LDL mpartikül boyutu da sayılmaktadır. Bunun yanında potansiyel risk faktörleri olarak da lipoprotein bağlantılı fosfolipaz A2, B tip natriüretik peptid, hamilelik ile bağlantılı plazma fosfataz, asimetrik dimetil-arjinin, miyeloperoksidaz, oksidatif stres ölçümleri ve aday gen polimorfizmleri belirtilmiştir. Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun yer aldığı bilinmektedir. Yağlı çizgilenmeler aterosklerozun ilk lezyonudur ve bu yağlı çizgi oluşumunda interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi inflamatuvar sitokinler subendotelyal bölgede lökositlerin(özellikle monositlerin) toplanmalarına katkıda bulunmaktadır. Günümüzde aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu bilinmektedir ve inflamasyonun belirteçlerinde biri olan CRP'nin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [55, 56]. CRP'nin kardiyometabolik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir ve yüksek duyarlılık analiz ile ölçüldüğünde (hs CRP) mevcut hastalarda; ani ölüm riski, inme, Mİ, periferik arter hastalığı (PAH) ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [57, 58].

Venöz tromboembolizm ve prematüre aterotromboza hiperhomosisteineminin neden olabilmektedir [55, 59]. LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, artmış trombosit aktivasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulmasıyla, endotel disfonksiyonu, inflamasyona yol açan interlökin-8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi durumlarla artmış homosisteinin olumsuz etkileri mevcuttur [55].

KAH, PAH ve inme riskinin, trombosit agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkileyerek plazma fibrinojen düzeyinin artırdığı gösterilmiştir [55]. Fibrinojen, akut faz reaktanı olan CRP gibi inflamatuvar yanıt sırasında artar. Biyolojik yaşın, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Son birkaç yılda birçok deneysel çalışma ve birkaç klinik çalışma bu durumdan sorumlu olan ortak faktörlerin hücrel yaşlanma ve telomer disfonksiyonu olabileceği hipotezini desteklemiştir [60-62].

3.2 SYNTAX Skoru

2005 yılında Sianos ve arkadaşları koroner arter hastalığının düzeyini belirlemek için “SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery” (SYNTAX) skorlamasını geliştirmiştir. SYNTAX çalışmasında tüm hastalar hiçbir dışlama kistası olmadan çalışmaya alınmış, planlanan tedavi stratejisi kardiyoloji ve kalp cerrahisi uzmanı doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve koroner arter hastalığının ciddiyeti her bir lezyonun özellikleri ayrı ayrı değerlendirilerek belirlenmiştir. SYNTAX skoru oluşturulmasında amaçlanan KAH'ın düzeyini belirleyecek bir anjiyografik araç yaratmak ve uygun revaskülarizasyon tekniği için kanıta dayalı sonuçlar elde etmektir. SYNTAX skoru hangi hastaya perkütan koroner girişim (PKG) ,hangi hastaya koroner arter by-pass greft operasyonu (KABG) yapılmasına karar verilmesinde kullanılır. SYNTAX skoru lezyonların kompleksliğini morfolojisini, koroner dallanmadaki lokasyonunu belirler ve koroner arter hastalığı olup revaskülarizasyon yapılan hastalarda perkütan koroner girişim sonrası sonuçların tahmininde kullanılır. SYNTAX skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir [63]. Yüksek SYNTAX skoru(skor puanı >33) daha kompleks hastalığı gösterir, olası PCI tekniğinde zorluklarını yansıtır ve daha kötü

prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca SYNTAX skorunun yeni çalışmalar ile başka ilişkili olabileceği klinik durumlar olabileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda skor yüksekliğinin kontrast nefropati ve yeni gelişecek atriyal fibrilasyon ile ilişkili olabileceği bulunmuştur [64, 65]. SYNTAX skoru yüksek olan grupta düşük olan gruba göre daha düşük bulunmuştur [66]. Yüksek SYNTAX skoru mortalite ve morbidite artışının bir öngördürücüsüdür [67].

SYNTAX skoru aşağıdaki belirtilen değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır;

- AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin, ‘Arterial Revascularization Therapies Study’ (ARTS) çalışması için düzenlenmiş şekli
- Leaman skoru
- ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
- Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
- Duke ve ‘International Classification for Patient Safety’ (ICPS) bifurkasyon sınıflama sistemi
- Uzman görüşleri

Belirtilen bu sınıflama sistemleri kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özellikleri belirlemek için kullanılmaktadır. Gerekli tüm bu değişkenler SYNTAX skorunda sınıflamaya dâhil edilerek kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru bilgiler elde edilmesi sağlanmıştır.

3.2.1 SYNTAX Skor Algoritması

SYNTAX skoru, bilgisayar programı aracılığı ile ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bir algoritma ile hesaplanmaktadır. Algoritma temelde on iki sorudan oluşmaktadır (Tablo 1). Skorlama sistemindeki sorular esas olarak iki gruptan oluşmaktadır. İlk üç soru, baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını sorgulamaktayken, son dokuz soru ise lezyon özelliklerini sorgulamaktadır ve devamında her lezyon için bu sorular tekrarlanmaktadır. Her bir lezyon için SYNTAX skorlama sisteminde puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla

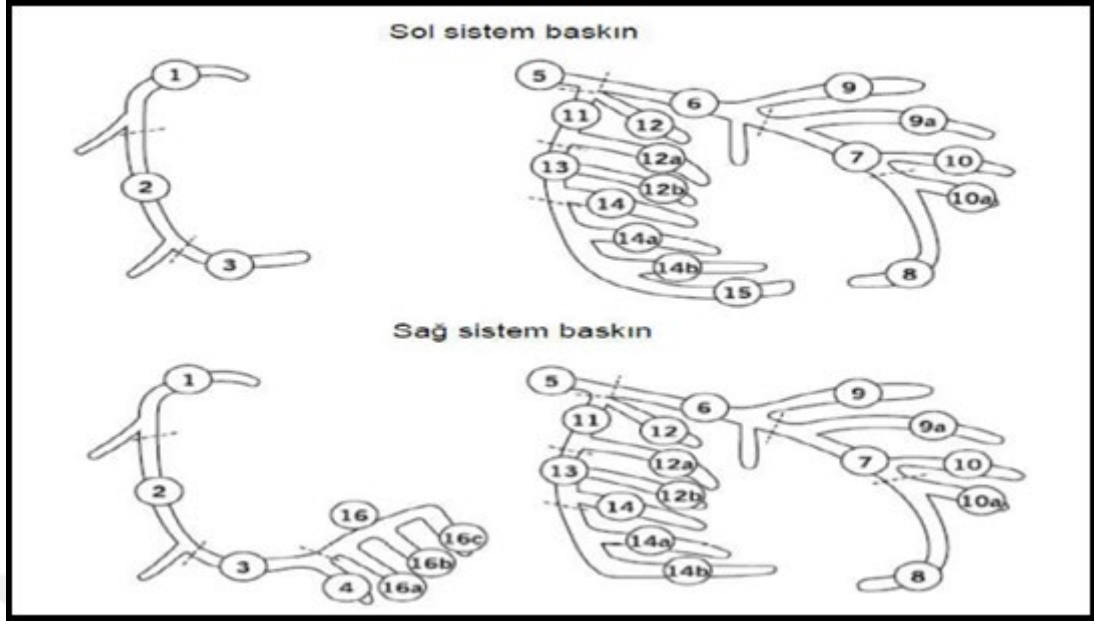
elde edilmektedir. Hesaplama algoritmasının tamamlanmasının ardından bilgisayar programı tarafından, toplam SYNTAX skorunu belirten bir tablo kullanıcıya verilir.

Tablo 1: Syntax skor algoritması

-
1. Baskın damar sistemi
 2. Lezyonun numarası
 3. Lezyon içeren segmentler (lezyon özellikleri)
 4. Tam tıkanma (TT)
 - Etkilenen segment numarası
 - Süre (>3 ay ya da bilinmiyor)
 - Kör sonlanma- Köprüleşme
 - TT sonrası görülen ilk segment (antegrad ya da retrograd)
 - Yan dal olup olmadığı
 5. Trifurkasyon
 - Hasta segment sayısı
 6. Bifurkasyon
 - Tipi
 - Ana damar ve yan dal arasındaki açılma (<70 derece)
 7. Aorto-osteal lezyon
 8. Ciddi kıvrımlı damar yapısı
 9. Lezyon uzunluğu >20mm
 10. Ciddi kalsifikasyon
 11. Trombüs varlığı
 12. Yaygın hastalık/küçük damarlar
 - Etkilenen segment sayısı
-

(Kaynak: <http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>)

Koroner damar segmentlerinin tanımlanması: AHA tarafından belirlenen, ARTS I ve ARTS II çalışmaları için yeniden düzenlenen şekliyle tanımlanmıştır [6, 68]. Bu sistem ile koroner arter yatağı on altı segmente ayrılmış ve dâhil edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Koroner arter segmentleri.

(Kaynak:<http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>)

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu segmentin LV miyokart dokusunun beslenmesine katkısı göz önüne alınarak belirlenir. Sağ baskın bir sistemde, LV'nin % 16'sını sağ koroner arter (RCA), % 56'sını LAD ve % 28'ini sirkümfleks arter (CX) beslemektedir. Sol baskın bir sistemde ise RCA, LV'ü beslemez, bu nedenle LV'nin % 66'sını LAD, % 33'ünü ise CX besler. Bu oranlara dayanarak her bir segment için ağırlık faktörleri belirlenmiştir (Tabl 2).

Her bir koroner segmentin LV kan akımına katkısı (ağırlık faktörü) göz önüne alınarak Leaman skorunun hesaplanması için çarpım faktörü olarak kullanılır [69]. Çapı 1.5 mm'den geniş damarlarda, lümen çapında % 50'den fazla daralmaya neden olan lezyonlar kritik olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere uymayan lezyonlar SYNTAX skorlamasına dâhil edilmemektedir. Şartları sağlayan skorlamaya alınan lezyonlar iki ayrıdır; tam tıkanmaya (% 100 darlık) neden olan ve olmayanlar (% 50-99 darlık) olarak. Tam tıkanmaya neden olan lezyonların çarpım faktörü 5 iken olmayanların 2'dir. SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve puanlamaya katkıları farklılık göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 2: Leaman skor sistemindeki ağırlık faktörleri.

SEĞMENT NO	SAĞ BASKIN SİSTEM	SOL BASKIN SİSTEM
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA orta	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0,5	-
16a RCA posterolateral dalı	0,5	-
16b RCA posterolateral dalı	0,5	-
16c RCA posterolateral dalı	0,5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3,5	3,5
7 LAD orta	2,5	2,5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diyogonal	1	1
9a Birinci diyogonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diyogonal	0,5	0,5
10a İkinci diyogonal (yan dal)	0,5	0,5
11 Cx proksimal	1,5	2,5
12 İntermediate arter	1	1
12a Obtus marginal dal	1	1
12b Obtus marginal dal	1	1
13 Cx distal	0,5	1,5
14 Sol posterolateral	0,5	1
14a Sol posterolateral	0,5	1
14b Sol posterolateral	0,5	1
15 Arka inen arter	-	1

RCA: Sağ koroner arter. LAD: Sol ön inen arter. CX: Sirkumfleks arter

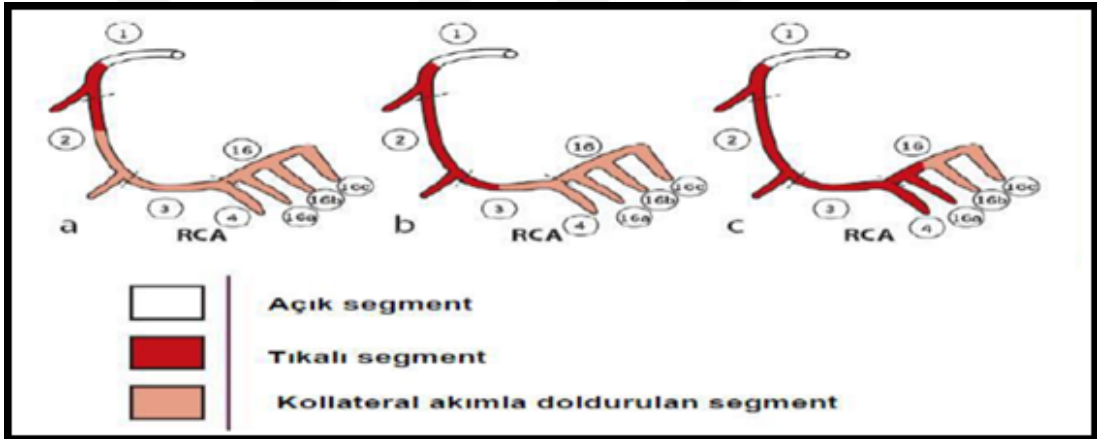
Tablo 3: SYNTAX skorunda kullanılan lezyon özellikleri

ÖZELLİKLER	SKORLAMAYA KATKISI
1-Çaptaki daralma	
-Tam tıkanma	X5
-Kritik lezyon	X2
2-Tam tıkanma (total oklüzyon)	
-Süre >3 ay veya bilinmiyor	+1
-Kör sonlanma	+1
-Köprüleşme	+1
-Tam tıkanma sonrası ilk görülen segment	+1/Görünmeyen her segment için
-Yan dal	+1
3- Trifurkasyon	
-1 hastalıklı segment	+3
-2 hastalıklı segment	+4
-3 hastalıklı segment	+5
-4 hastalıklı segment	+6
4- Bifurkasyon	
-Tip A, B, C	+1
-Tip D, E, F, G	+2
-Açılanma <70	+1
5- Aorta osteal darlık	+1
6-Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+2
7- Lezyon uzunluğu >20 mm	+1
8-Ciddi kalsifikasyon	+2
9-Trombüs varlığı	+1
10- Yaygın hastalık/küçük damarlar	+1/Her segment için

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sisteminde birçok parametre kullanılmıştır; uzunluk, egzantrsite, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, trombüs varlığı ve darlığın ciddiyeti gibi [70]. Lezyonlar ise Tip A (yüksek

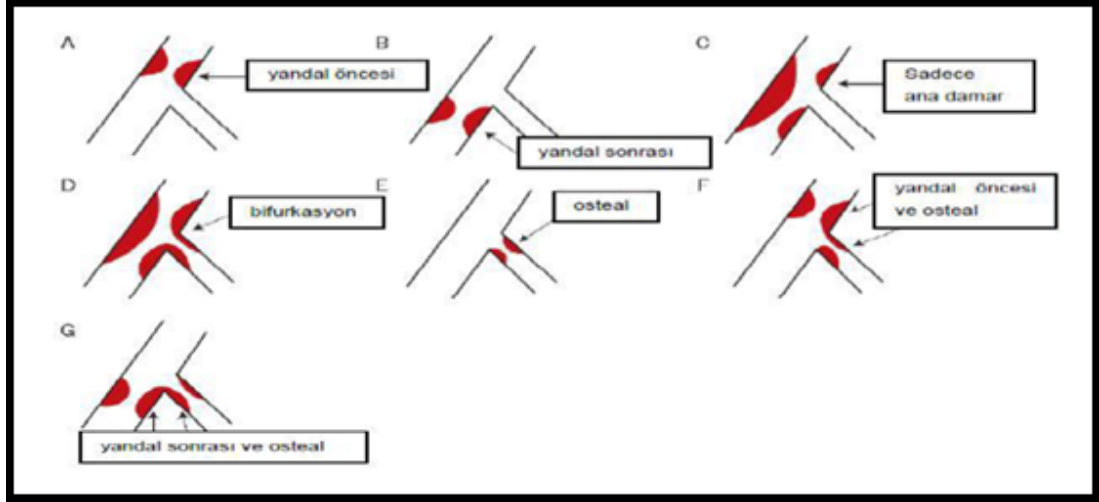
başarı, düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı, yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu şekilde belirlenen lezyon özellikleri SYNTAX skorlama sistemine eklenmiştir.

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akımın gözlenmediği durumlar tam tıkanma olarak adlandırılmaktadır [71]. Bununla birlikte kollateral sayesinde tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı damarlar ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (>3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme kollaterallerin olması ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametreler SYNTAX skorlamasında kullanılmaktadır (Şekil 3). Tıkanıklık bölgesinin, antegrad ya da retrograd kollaterallerle beslenen segmente olan uzaklığı, tıkalı bölgenin uzunluğu olarak kabul edilir (Şekil 2).



Şekil 2: Tam tıkalı segment uzunluğunun değerlendirilmesi.

Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi: Ana damar ve yan dalın (>1.5mm) birleşim noktasına bifurkasyon denmektedir. Sadece 5/6/11, 6/7/9, 7/8/10, 11/13/12a, 13/14/14a, 3/4/16 ve 13/14/15 numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları bifurkasyon olarak kabul edilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflaması.

Trifurkasyon sınıflama sistemi: Bir ana damar ve iki yan dalın (>1.5mm) oluşturduğu üç damarın birleşim yeri trifurkasyon olarak adlandırılmaktadır. Bir trifurkasyon lezyonunda bir, iki, üç ya da dört damarda da lezyon olabilir. Bu durumun en sık görüldüğü lezyon LMCA, LAD, CX ve intermedier arterler tarafından oluşturulur. Sadece 3/4/16/16a, 5/6/11/12, 11/12a/12b/13, 6/7/9/9a ve 7/8/10/10a numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları trifurkasyon olarak kabul edilmektedir.

Aorto-osteal lezyonlar: Eğer lezyon koroner damarın aorttan köken aldığı noktada ise aortoosteal lezyon olarak adlandırılmaktadır. Normal şartlar altında sadece 1 ve 5. segmentlerde gözlenir. Ancak LMCA'nın olmadığı hastalarda 6 ve 11. segmentlerde de aortoosteal lezyon bulunabilir.

Yaygın hastalık/küçük damarlar: Damar segmentinin distalinde hastalık bulunmasından bağımsız olarak, lezyonun distal kısmındaki segment uzunluğunun % 75'inden fazlası 2 mm altında ise yaygın hastalık olarak kabul edilir. Bu durum cerrahi revaskülarizasyon tekniğini zorlaştırmaktadır.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmaya Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Kardiyoloji Anabilim Dalında Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup dahil edilme kriterlerini karşılayan 1489 hasta alındı. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu ve iyi klinik kullanım rehberi doğrultusunda hazırlanmıştır.

Çalışma dahil edilme kriterleri olarak;

- 1) On sekiz yaş üstü olmak
- 2) Anjina ya da anjina ekivalanı ile başvuran ve non invazif tetkiklerle iskemi saptanması
- 3) SYNTAX Skoru 0 olan hastalar

Çalışma dışlama kriterleri olarak;

- 1) SYNTAX Skoru 0'dan büyük olan hastalar
- 2) Daha öncesinde KAH öyküsü olan hastalar
- 3) Yapılan anjiyografisinde koronerinde erode rüptüre plak veya trombus izlenen hastalar
- 4) Non-kardiyak sebeplerden troponin yüksekliği olan hastalar
- 5) İndeks yatışında kardiyak sebepler haricinde exitus olan hastalar

Arşiv ve hasta dosyaları taranarak; hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş vb.), laboratuvar değerleri (kreatinin, GFR, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, HbA1c, hemoglobin, trombosit) incelendi. Koroner anjiyografileri izlendikten sonra; SYNTAX skoru <http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm> kullanılarak hesaplandı.

Çalışmada görev almayan, körleme 2 invaziv kardiyolog tarafından anjiyografiler değerlendirildi. Görüş ayrılıklarında üçüncü bir invaziv kardiyoloğun fikri alınarak ortak görüş sağlandı. Epikardiyal koroner arterlerden 1,5 mm ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edildi. Koroner arter hastalığı kompleksliği SYNTAX Score I modeli ile değerlendirildi (<http://www.syntaxscore.com>).

Koroner yavaş akım fenomeni, anjiyografik bir bulgudur ve önemli epikardiyal koroner hastalık olmadan distal damar yatağında gecikmiş opaklaşması ile karakterize [72]. Tüm hastaların koroner akış hızları TIMI (Thrombolysis In

Myocardial Infarction) frame rate/kare sayısı ile yapılmıştır [72]. RCA (sağ koroner arter) veya CX (sircumfleks arter)' in PDA (posterior desendan arter) dalını vermesine göre koroner baskınlık belirlenmiştir. Koroner tortiozite koronerde bir veya daha fazla 90 ve üzerinde açılanma ya da 45 derecede veya üzerinde en az üç açılanma olduğunda kabul edilmiştir (<http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>).

Koroner arter ektazi (KAE), bir epikardiyal koroner arterin lokalize veya yaygın bir şekilde komşu normal koroner arterin çapının 1.5 katından daha fazla genişlemesini içeren konjenital veya edinilmiş koroner anormallik olarak tanımlandı [73]. Epikardiyal yağ tabakasında seyir göstermesi gereken koroner arterlerin miyokardiyal doku içerisine yönelmesi ve miyokardiyal kas lifleri tarafından sarılması ile karakterize konjenital koroner arter seyir anomalisine miyokardiyal köprüleşme olarak tanımlandı [74].

5. BULGULAR

Çalışmamıza ortalama yaşı 58 ± 12 yıl olan, %53.1'ini kadın hastaların oluşturduğu toplam 1489 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak taranan verilerde, yaklaşık 2 yıllık takip süresinde, SYNTAX sıfır olan hasta grubunda toplam 64 hastada tüm nedenli ölüm izlendiği görüldü. Yaşayan grupla karşılaştırıldığında, ölenlerin yaş ortalamasının daha büyük (68 ± 12 vs 58 ± 12 , $p < 0.005$), diabetes mellitus oranının daha fazla [19 (%29.7) vs 265(%18.6), $p = 0.027$] ve kadın cinsiyet oranının daha az olduğu görüldü [23 (%35.9) vs 767 (%53.8), $p = 0.005$]. Diğer demografik özelliklerde anlamlı farklılık yoktu. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4' de verilmiştir.

Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde, ölen hasta grubunda WBC [$8.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (6.4-10.2) vs $7.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (5.9-8.4), $p < 0.005$], CRP [1.39 mg/dL (0.44-2.88) vs (0.32 mg/dL (0.15-0.67), $p < 0.005$] ve troponin [0.08 ng/mL (0.02-1.23) vs (0.01 ng/mL (0.00-0.05), $p < 0.005$] değerlerinin daha yüksek, eGFH'ın ise daha düşük [79 mg/dk/1.73 m² (63-94) vs 93 mg/dk/1.73 m² (80-102), $p < 0.005$] olduğu görüldü.

Tablo 4: Bütün hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	Tüm hastalar (n: 1489)	Yaşayanlar (n:1425)	Ölenler (n: 64)	p değeri
Yaş, yıl	58 ±12	58 ±12	68 ±12	<0.005
Cinsiyet, kadın, n (%)	790 (53.1)	767 (53.8)	23 (35.9)	0.005
Diabetes mellitus, n (%)	284 (19.1)	265 (18.6)	19 (29.7)	0.027
Hipertansiyon, n (%)	542 (36.4)	520 (36.5)	22 (34.4)	0.731
Hiperlipidemi, n (%)	383 (25.7)	361 (25.3)	22 (34.4)	0.106
Sigara, n (%)	838 (56.3)	803 (56.4)	35 (54.7)	0.793
Ailede KAH öyküsü, n (%)	348 (23.4)	336 (23.6)	12 (18.8)	0.372
Asetilsalisilik asit, n (%)	26 (1.7)	26 (1.8)	0 (0)	0.276
Statin, n (%)	297 (19.9)	286 (20.1)	11 (17.2)	0.572
B-bloker, n (%)	97 (6.5)	96 (6.7)	1 (1.6)	0.101
ACEİ/ARB, n (%)	277 (18.6)	261 (18.3)	16 (25)	0.179
Hemoglobin, g/dL	14 ±3	14 ±3	14 ±2	0.183
WBC, 10 ³ /μL	7.1 (5.9-8.5)	7.1 (5.9-8.4)	8.1 (6.4-10.2)	<0.005
Platelet sayısı, 10 ³ /L	246 ±69	246 ±68	229 ±92	0.042
Glukoz, mg/dL	113 ±41	112 ±39	132 ±73	0.021
Üre, mg/dL	38 ±16	37 ±15	58 ±34	<0.005
Kreatinin, mg/dL	0.80 (0.68-0.95)	0.80 (0.67-0.94)	0.86 (0.68-1.14)	0.026
eGFH, mg/dk/1.73 m ²	92 (80-102)	93 (80-102)	79 (63-94)	<0.005
Sodyum, mmol/L	141 ±34	141 ±35	140 ±4	0.200
Potasyum, mmol/L	4.35 (4.06-4.62)	4.35 (4.06-4.61)	4.46 (4.01-4.69)	0.369
Total kolesterol (mg/dL)	188 ±59	189 ±58	167 ±57	<0.005
LDL kolesterol (mg/dL)	112 (88-134)	112 (89-135)	92 (69-128)	0.015
HDL kolesterol (mg/dL)	46 ±15	46 ±15	42 ±15	0.017
TG kolesterol (mg/dL)	126 (88-183)	127 (89-184)	97 (72-143)	<0.005
ALT (IU/L)	19 (14-27)	19 (14-27)	20 (15-43)	0.088
AST (IU/L)	19 (16-23)	19 (16-23)	21 (16-32)	0.049
C-Reactive protein (mg/dL)	0.33 (0.16-0.75)	0.32 (0.15-0.67)	1.39 (0.44-2.88)	<0.005
Troponin, ng/mL	0.01 (0.00-0.06)	0.01 (0.00-0.05)	0.08 (0.02-1.23)	<0.005
Kalsiyum, mg/dL	10.2 ±24.6	9.4 ±1.2	27.5 ±114.0	<0.005

Kısaltmalar: KAH; koroner arter hastalığı, ACEİ/ARB; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensinojen reseptör blokleri, WBC; Beyaz kan hücresi, LDL; Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG; trigliserid, ALT; Alanin aminotransferaz, AST; Aspartat aminotransferaz

Hastaların koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinin iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir. Gruplar arasında, koroner dominans RCA, yavaş akım, çıkış anomalisi, tortiozite, miyokardiyal köprüleşme, makrofüstül ve ektazi, anevrizma varlığı açısından fark olmadığı görüldü. Koroner mikrofüstül ve opak tutulması ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla idi [2 (%3.1) vs 7 (%0.5), p=0.008; 10 (%15.6) vs 120 (%8.4), p=0.046, sırasıyla]. Damar çapı < 1.5 mm olan koroner arterlerde plak olma durumu karşılaştırıldığında, 2 grup arasında anlamlı fark izlenmezken, çapı ≥ 1.5 mm olan koroner arterlerde plak bulunan hasta oranı tüm nedenli ölüm grubunda anlamlı olarak daha fazla idi [48 (%75) vs 842 (%59.1), p=0.011].

Tablo 5: Hastaların koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n: 1489)	Yaşayanlar (n: 1425)	Ölenler (n: 64)	p değeri
Normal koroner arterler, n (%)	558 (37.5)	543 (38.1)	15 (23.4)	0.018
Koroner dominans RCA, n (%)	1242 (83.4)	1186 (83.2)	56 (87.5)	0.371
Koroner yavaş akım, n (%)	107 (7.2)	99 (6.9)	8 (12.5)	0.093
Koroner çıkış anomalisi, n (%)	22 (1.5)	21 (1.5)	1 (1.6)	0.954
Proksimal tortiozite, n (%)	92 (6.2)	88 (6.2)	4 (6.3)	0.981
Distal tortiozite, n (%)	779 (52.3)	742 (52.1)	37 (57.8)	0.368
Miyokardiyal köprüleşme, n (%)	55 (3.7)	52 (3.6)	3 (4.7)	0.667
Koroner plak (çap ≥1.5 mm), n (%)	890 (59.8)	842 (59.1)	48 (75)	0.011
Koroner plak (çap ≤ 1.5 mm), n (%)	22 (1.5)	21 (1.5)	1 (1.6)	0.954
Koroner opak tutulması, n (%)	130 (8.7)	120 (8.4)	10 (15.6)	0.046
Koroner makrofüstül, n (%)	5 (0.3)	5 (0.4)	0 (0)	0.635
Koroner mikrofüstül, n (%)	9 (0.6)	7 (0.5)	2 (3.1)	0.008
Koroner ektazi, n (%)	54 (3.6)	49 (3.4)	5 (7.8)	0.067
Koroner anevrizma, n (%)	16 (1.1)	14 (1)	2 (3.1)	0.104

Kısaltmalar: RCA; Sağ koroner arter

Yaşayan hasta grubundan, ölen hasta grubuna benzer demografik özellikte olan hasta grubu oluşturulduktan sonra elde edilen grubun, ölen hasta grubuyla demografik ve koroner anjiyografi verilerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 6 ve 7’ te verilmiştir. Damar çapı ≥ 1.5 mm olan koroner arterlerde plak bulunan hasta sayısının ölen grupta anlamlı olarak daha fazla olmasının yanı sıra [48 (%75) vs 28 (%43.8), $p<0.005$], koroner ektazi ve opak tutulması olan hasta sayısı da ölen grupta daha fazla idi (5 (%7.8) vs 0 (%0.0), $p=0.023$, 10 (%15.6) vs 3 (4.7), $p=0.041$, sırasıyla). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 6: Eşitlenmiş hasta gruplarının koroner anjiyografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n: 128)	Yaşayanlar (n: 64)	Ölenler (n: 64)	p değeri
Normal koroner arterler, n (%)	38 (29.7)	23 (35.9)	15 (23.4)	0.123
Koroner dominans RCA, n (%)	103 (80.5)	47 (73.4)	56 (87.5)	0.050
Koroner yavaş akım, n (%)	15 (11.7)	7 (10.9)	8 (12.5)	0.784
Koroner çıkış anomalisi, n (%)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1.0
Proksimal tortiozite, n (%)	6 (4.7)	2 (3.1)	4 (6.3)	0.405
Distal tortiozite, n (%)	70 (54.7)	33 (51.6)	37 (57.8)	0.479
Miyokardiyal köprüleşme, n (%)	5 (3.9)	2 (3.1)	3 (4.7)	0.650
Koroner plak (çap ≥ 1.5 mm), n (%)	76 (59.4)	28 (43.8)	48 (75)	<0.005
Koroner plak (çap ≤ 1.5 mm), n (%)	3 (2.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	0.561
Koroner opak tutulması, n (%)	13 (10.2)	3 (4.7)	10 (15.6)	0.041
Koroner makrofistül, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	1.0
Koroner mikrofistül, n (%)	3 (2.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	0.561
Koroner ektazi, n (%)	5 (3.9)	0 (0.0)	5 (7.8)	0.023
Koroner anevrizma, n (%)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)	0.156

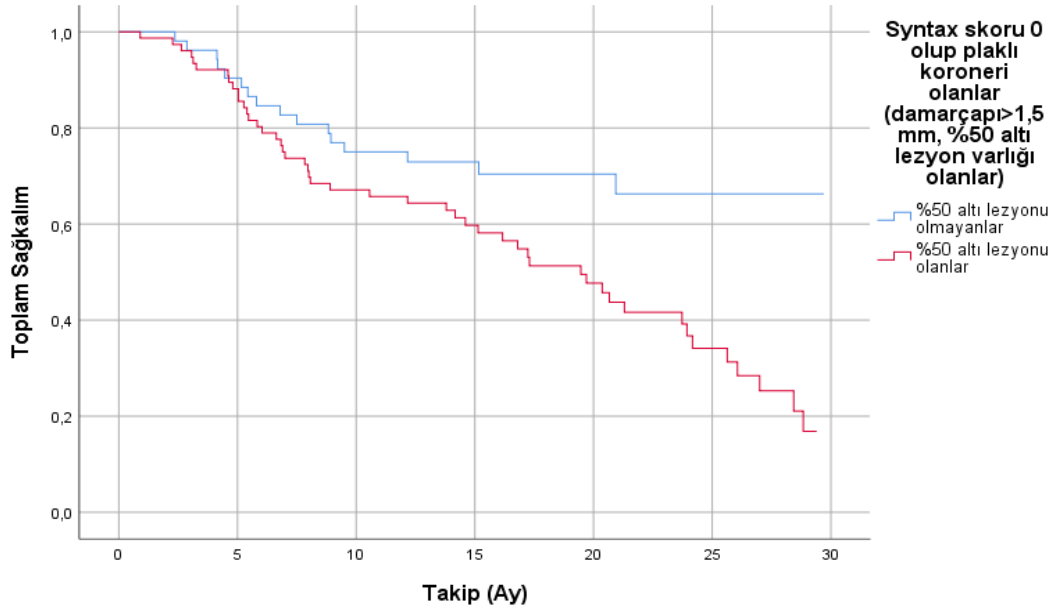
Kısaltmalar: RCA; Sağ koroner arter

Hastaların kümülatif sağ kalma eğrileri Şekil 4’da verilmiştir. SYNTAX sıfır olan hastalarda, damar çapı ≥ 1.5 mm olan koroner arterlerde plak bulunması anlamlı olarak daha kötü sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 7: Eşitlenmiş hasta gruplarının demografik verileri

	Tüm hastalar (n: 128)	Yaşayanlar (n:64)	Ölenler (n: 64)	p değeri
Yaş, yıl	67 ±12	66 ±12	68 ±12	0.297
Cinsiyet, kadın, n (%)	32 (25)	9 (14.1)	23 (35.9)	<0.005
Diabetes mellitus, n (%)	38 (29.7)	19 (29.7)	19 (29.7)	1.0
Hipertansiyon, n (%)	45 (35.2)	23 (35.6)	22 (34.4)	0.854
Hiperlipidemi, n (%)	35 (27.3)	13 (20.3)	22 (34.4)	0.075
Sigara, n (%)	78 (60.9)	43 (67.2)	35 (54.7)	0.149
Ailede KAH öyküsü, n (%)	24 (18.8)	12 (18.8)	12 (18.8)	1.0
Asetilsalisilik asit, n (%)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0)	0.317
Statin, n (%)	21 (16.4)	10 (15.6)	11 (17.2)	0.812
B-bloker, n (%)	5 (3,9)	4 (6.3)	1 (1.6)	0.173
ACEİ/ARB, n (%)	25 (19.5)	9 (14.1)	16 (25)	0.120

Kısaltmalar: KAH; koroner arter hastalığı, ACEİ/ARB; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensinojen reseptör blokeri.



Şekil 4: SYNTAX skoru sıfır olanlarda mortalite farkı

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla literatürde koroner arterlerde kritik darlığa yol açmayan lezyon varlığının mortalite ile ilişkisi ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır, çalışmamızın

temel sonucu stabil angina pectoris nedeniyle KAG yapılan ve SYNTAX skoru sıfır olarak belirlenen hasta grubunda, 1,5 mm ve üzerinde damar çapına sahip koroner arterlerde < %50 lezyon bulunması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

İleri yaş KAH için bilinen bir risk faktörü olmasının yanı sıra, kardiyovasküler ölüm ve total mortalite ile de ilişkili bulunmuştur [75]. Bilindiği üzere sigara kullanımı kardiyovasküler ve total mortaliteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda ölen grubun yaş ortalaması diğer gruba göre belirgin olarak yüksek olup, sigara kullanımı açısından literatürden farklı olarak fark izlenmemiştir. Bunun nedeni ölen hasta sayısının az olmasının yanı sıra, takip süresinin kısa olması olabilir [76]. Hipertansiyonun KAH, inme, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi majör aterosklerotik kardiyovasküler olaylara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir [77, 78]. Buna ek olarak hipertansiyonun angina, MI ve ani ölüm insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, gruplar arasında hipertansiyon sıklığı açısından fark izlenmemiş olup, bunun nedeni hipertansiyonun yol açtığı aterosklerotik olay ve sonuçlarının daha uzun sürede ortaya çıkması olabilir [79]. Cinsiyet açısından bakıldığında tüm hastalarda ölen grupta erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu görülse de, eşitlenmiş grupta kadın cinsiyet oranı daha fazla izlenmiştir. Literatüre baktığımızda, stabil angina nedeniyle KAG yapılan kadın hastaların yarısından fazlasında, erkek hastaların ise 1/3'ünde obstrüktif olmayan KAH izlenmiştir [80, 81]. Başka bir çalışmada, iskemi semptom ve bulguları olan fakat obstrüktif KAH olmayan hastalarda artmış kardiyovasküler olaylar izlenmiştir [82]. Obstrüktif KAH olmayan kadın ve erkek hastalarda, referans popülasyona göre artmış mortalite izlenmiş olup, cinsiyete göre anlamlı fark izlenmemiştir [83]. Bu bağlamda, literatürden farklı olarak çalışmamızda ölen grupta kadın cinsiyet daha fazla görülmüş olup, bunun kardiyovasküler mortalite değil, total mortalite olduğu belirtilmelidir.

CRP sistemik inflamasyonun, sensitif ancak non-spesifik bir belirteçidir [84]. KAH' nın patogenezindeki net rolü bilinmese de, artmış CRP kardiyovasküler risk faktörleri ve obezite ile ilişkili bulunmuştur [85-88]. Kronik inflamasyonu gösteren hsCRP advers kardiyak olaylarla ilişkili olup, non-obstrüktif KAH' da önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir, ve bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu

sonuç izlenmiştir [89, 90]. Yüksek WBC sayısı, hem akut hem de kronik inflamasyona karşı bağışıklık sisteminin yanıtıdır ve sigara dumanı gibi tahriş edici veya toksik maruziyetlerle ilişkili spesifik olmayan bir inflamasyon belirteçidir [91-94]. Toplum bazlı çalışmalarda, artmış WBC total mortalitede yaklaşık 2 kat artışa yol açtığı ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde artmış kardiyovasküler hastalık insidansı ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-6). Bazı çalışmalarda, kardiyovasküler risk faktörleri düzenlendikten sonra WBC'nin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu ve bu ilişki etkisinin serum kolesterol, LDL ve hipertansiyon ile yarışır hatta daha büyük olduğu gösterilmiştir [95-102]. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda ölen hasta grubunda WBC anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Diğer kan parametrelerinden üre, kreatinin ve troponin değerleri ölen hasta grubunda daha yüksek izlendi. Bunun temel nedeni eşlik eden böbrek yetmezliği, yaş ve diğer komorbiditeler olabileceği düşünüldü.

Çok net bilinmese de, literatürde, koroner yavaş akımın, mikrovasküler disfonksiyonun bir sonucu olduğu yönünde bulgular mevcuttur [103]. Bu hastaların dahil edildiği histopatolojik çalışmalarda, lümen çapında azalma, kapiller ve endotel hasarı gösterilmiştir [103-105]. Tanısal KAG yapılan hastalarda, koroner yavaş akım prevalansı %1-7 civarındadır ve kardiyak aritmi, akut koroner sendromun dahil olduğu kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur [106-108]. Çalışmamızda, hastaların %7.2'sinde koroner yavaş akım izlenmiş olup, literatür ile uyumludur. Ölen hasta grubunda oransal olarak daha fazla koroner yavaş akım izlenmiş olsa da, anlamlılığa ulaşmamıştır.

Koroner ektazi sıklığı, KAG yapılan hastalarda %0.3-4.9 arasında bildirilmiştir [109-112]. Bazı çalışmalarda, koroner ektazinin iskemik kalp hastalığı, trombüs oluşumu, vazospazm, koroner yavaş akım hatta miyokard enfarktüsüne yol açabildiği gösterilmiştir [113, 114]. Çalışmamızda koroner ektazi sıklığı %3.6 olarak bulunmuş ve toplam hasta grubunda oransal olarak daha fazla olmakla beraber eşitlenmiş grupta ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla koroner ektazi saptanmış olup, literatürde mortalite ilişkisi net bilinmemektedir.

Literatürde SYNTAX skoru sıfır olan hastalar KAH kabul edilmemekte ve bu hastaların mortalite verisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda

damar çapı 1,5 mm ve üzerinde olan koronerlerde <%50 lezyon olması total mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, bu hastaların mortalite ve morbidite riskinin normal koroner arterlere sahip bireylere göre daha fazla olduğu söylenebilir. Bu sonuç koroner arter hastalığı olarak değerlendirilebilecek bir durum olup, artmış mortalite bunun sonucu olabileceği gibi, yol açtığı ya da sonucu olabileceği mikrovasküler disfonksiyon ile de ilişkili olabilir. Dolayısıyla bu hastaların risk sınıflaması açısından daha dikkatli olunması, komorbid durumlarına göre medikal tedavi açısından değerlendirilmesi bu hastaların kısa ve uzun dönemde prognozuna katkı sağlayabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıklar

Çalışmamızın takip süresinin kısa olması, tüm nedenlere bağlı ölüme bakılmış olması ve koroner mikrovasküler hastalık bakılmamış olması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Anderson, J.L., et al., 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011. 123(18): p. e426-e579.
2. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K.J.N. Hansson, Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. 2011. 473(7347): p. 317-325.
3. Hansson, G.K.J.N.E.J.o.M., Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. 2005. 352(16): p. 1685-1695.
4. Kumar, A. and C.P. Cannon. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. in Mayo Clinic Proceedings. 2009. Elsevier.
5. Kappetein, A.P., et al., Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. 2011. 32(17): p. 2125-2134.
6. Sianos, G., et al., The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. 2005. 1(2): p. 219-227.

7. Chockalingam, A., et al., The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. 2000. 16(2): p. 227-229.
8. Capewell, S., C. Morrison, and J.J.H. McMurray, Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. 1999. 81(4): p. 380-386.
9. Organization, W.H., The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. 2002: World Health Organization.
10. Onat, A., et al., Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. 1996. 24: p. 8-15.
11. Gibson, C.M., et al., TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*, 1996. 93(5): p. 879-888.
12. Drouet, L.J.C.D., Atherothrombosis as a systemic disease. 2002. 13(Suppl. 1): p. 1-6.
13. P., L., Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. 2005. 1425.
14. Petty, R.G. and J.D.J.J.o.t.R.C.o.P.o.L. Pearson, Endothelium—the axis of vascular health and disease. 1989. 23(2): p. 92.
15. Cines, D.B., et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. 1998. 91(10): p. 3527-3561.
16. durch Angiotensin, B.J.J.o.C., *Kardiologie*. 1998. 5(12): p. 515-529.
17. Liuba, P., et al., Co-infection with *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* results in vascular endothelial dysfunction and enhanced VCAM-1 expression in apoE-knockout mice. 2003. 40(2): p. 115-122.
18. Önder MR, G.C., Yavuzgil O, Özerkan F, Nalbantgil I, Endotel ve fonksiyonları, ed. G.C. Önder MR, Yavuzgil O, Özerkan F, Nalbantgil I. 1997: İstanbul, 1997.
19. Strong, J.P., et al., Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. 1999. 281(8): p. 727-735.
20. Sary, H.C., et al., A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the

- Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. 1994. 89(5): p. 2462-2478.
21. Morrow DA, R.P., Inflammation in cardiovascular disease. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine Updates, ed. C.K. Lippincott Williams-Wilkins, NJ. 1999.
 22. Libby, P., P.M. Ridker, and A.J.C. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. 2002. 105(9): p. 1135-1143.
 23. Wight, T.N.J.C.o.i.c.b., Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. 2002. 14(5): p. 617-623.
 24. Dong, Z.J.T.c.r.o.P.-a.E.-s.i.a.J.C.I., Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, and Wagner DD. 1998. 102: p. 145-152.
 25. Witztum, J.L. and J.A.J.C.o.i.l. Berliner, Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. 1998. 9(5): p. 441-448.
 26. Rong, J.X., et al., Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. 1998. 18(12): p. 1885-1894.
 27. Tabas, I.J.A.r.o.n., Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. 1999. 19(1): p. 123-139.
 28. Aqel, N., et al., Monocytic origin of foam cells in human atherosclerotic plaques. 1984. 53(3): p. 265-271.
 29. Miller, Y.I., et al., Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. 2003. 14(5): p. 437-445.
 30. Carmena, R., P. Duriez, and J.-C.J.C. Fruchart, Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. 2004. 109(23_suppl_1): p. III-2-III-7.
 31. Geng, Y.-J., P.J.A. Libby, thrombosis, and v. biology, Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. 2002. 22(9): p. 1370-1380.
 32. Redwood, S., N. Curzen, and A. Banning, Oxford textbook of interventional cardiology. 2018: Oxford University Press.
 33. E., B., Braunwald E. A textbook of cardiovascular medicine. 5TH EDITION ed. 1997: WB Saunders Company, Philadelphia. 1105-1125.

34. Kolodgie, F.D., et al., The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. 2001. 16(5): p. 285-292.
35. Doherty, T.M., et al., Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. 2003. 100(20): p. 11201-11206.
36. Virmani, R., et al., Pathology of the unstable plaque. 2002. 44(5): p. 349-356.
37. Camm, A.J., T.F. Lüscher, and P.W. Serruys, The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2009: OXFORD university press.
38. Bazzano, L.A., et al., Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. 2003. 138(11): p. 891-897.
39. Gordon, T., et al., Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: a report from the Framingham Study. 1974. 304(7893): p. 1345-1348.
40. Hambrecht, R., et al., Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. 2000. 342(7): p. 454-460.
41. Onat, A.J.T.K.D.A., Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. 2003. 31(5): p. 279-289.
42. Grundy, S.M., et al., Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. 1999. 100(10): p. 1134-1146.
43. Care, A.D.A.J.D., Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. 1998. 21(9): p. 1551-1559.
44. Haffner, S.M., et al., Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. 1998. 339(4): p. 229-234.
45. Detection, N.C.E.P.E.P.o. and T.o.H.B.C.i. Adults, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). 2002: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood

46. Fuller, J., et al., Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance The Whitehall Study. 1980. 315(8183): p. 1373-1376.
47. Gæde, P., et al., Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 2003. 348(5): p. 383-393.
48. Gerstein, H.C. and S.J.T.L. Yusuf, Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. 1996. 347(9006): p. 949-950.
49. Laakso, M.J.D., Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. 1999. 48(5): p. 937-942.
50. Yanovski, S.Z.J.A.o.I.M., Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. 2000. 160(17): p. 2581-2589.
51. Onat, A. and M.J.I.J.o.A. Şenocak, Obesity in Turkish adults: Prevalence, validity as coronary risk factor, and interrelation with other risk factors. 1995. 4(2): p. 94-98.
52. Manninen, V., et al., Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. 1989. 63(16): p. 42-47.
53. Gordon, D.J., et al., High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. 1989. 79(1): p. 8-15.
54. Brewer Jr, H.B.J.N.E.J.o.M., Increasing HDL cholesterol levels. 2004. 350(15): p. 1491-1494.
55. Ridker, P. and P. Libby, Risk factors for atherothrombotic disease. Braunwald Heart disease. 2005, WB Saunders Co., Philadelphia.
56. Ridker, P.M.J.C., Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. 2003. 107(3): p. 363-369.
57. Albert, C.M., et al., Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. 2002. 105(22): p. 2595-2599.
58. Ridker, P.M., M.J. Stampfer, and N.J.J. Rifai, Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. 2001. 285(19): p. 2481-2485.

59. Welch, G.N. and J.J.N.E.j.o.m. Loscalzo, Homocysteine and atherothrombosis. 1998. 338(15): p. 1042-1050.
60. Minamino, T. and I.J.C.r. Komuro, Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. 2007. 100(1): p. 15-26.
61. Fuster, J.J. and V.J.C.r. Andrés, Telomere biology and cardiovascular disease. 2006. 99(11): p. 1167-1180.
62. Chen, J., M.S.J.A.J.o.P.-H. Goligorsky, and C. Physiology, Premature senescence of endothelial cells: Methusaleh's dilemma. 2006. 290(5): p. H1729-H1739.
63. members, A.T.F., et al., 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2014. 35(37): p. 2541-2619.
64. Rencuzogullari, I., et al., Propensity score matching analysis of the impact of Syntax score and Syntax score II on new onset atrial fibrillation development in patients with ST segment elevation myocardial infarction. 2018. 23(2): p. e12504.
65. Ozturk, D., et al., Utility of the logistic clinical syntax score in the prediction of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. 2016. 32(2): p. 240-246.
66. Kuyumcu, M.S., et al., The relationship between nesfatin-1 levels and SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. 2018. 34(5): p. 386.
67. Farooq, V., et al., Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. 2013. 128(2): p. 141-151.
68. Serruys, P., et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). in Seminars in interventional cardiology: SIIC. 1999.

69. Ijsselmuiden, A.J., et al., Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. 2004. 148(3): p. 467-474.
70. Hamburger, J.N., et al., Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). 1997. 80(11): p. 1419-1423.
71. Crenshaw, B.S., et al., Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. 2000. 101(1): p. 27-32.
72. Beltrame, J.F., S.B. Limaye, and J.D.J.C. Horowitz, The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. 2002. 97(4): p. 197-202.
73. Yavcin, O., et al., Copeptin levels in patients with coronary artery ectasia. 2019. 11(2): p. 112-116.
74. Bourassa, M.G., et al., Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. 2003. 41(3): p. 351-359.
75. Ridker, P. and P.J.B.H.D. Libby, 9th ed. Saunders, Risk markers for atherothrombotic disease. 2012: p. 914-931.
76. Qin, R., et al., Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. 2013. 167(2): p. 342-350.
77. Kannel, W.B.J.J., Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. 1996. 275(20): p. 1571-1576.
78. Kannel, W.J.T.A.j.o.g.c., Rational for Treatment of Hypertension in the Elderly. 1994. 3(3): p. 33-45.
79. Wilson PWF, K.W., Hypertension, other risk factors and the risk of cardiovascular disease. Vol. 2nd edn. 1995: Raven Press:New York.
80. Shaw, L.J., et al., Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. 2008. 117(14): p. 1787.

81. Sharaf, B.L., et al., Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). 2001. 87(8): p. 937-941.
82. Gulati, M., et al., Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. 2009. 169(9): p. 843-850.
83. Jespersen, L., et al., Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. 2012. 33(6): p. 734-744.
84. Pepys, M.B. and G.M.J.T.J.o.c.i. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update. 2003. 111(12): p. 1805-1812.
85. Scirica, B.M., et al., The verdict is still out. 2006.
86. Hingorani, A.D., T. Shah, and J.P. Casas, Linking observational and genetic approaches to determine the role of C-reactive protein in heart disease risk. 2006, Oxford University Press.
87. Lemieux, I., et al., Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. 2001. 21(6): p. 961-967.
88. Miller, M., M. Zhan, and S.J.A.o.i.m. Havas, High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 2005. 165(18): p. 2063-2068.
89. Buckley, D.I., et al., C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. 2009. 151(7): p. 483-495.
90. Hwang, I.-C., et al., Risk stratification of non-obstructive coronary artery disease for guidance of preventive medical therapy. 2019. 290: p. 66-73.
91. Rader, D.J., Inflammatory markers of coronary risk. 2000, Mass Medical Soc.
92. Ridker, P.M., et al., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. 2000. 342(12): p. 836-843.

93. Ross, R.J.N.E.j.M., Atherosclerosis-an inflammatory disease. 1999. 340: p. 115-126.
94. O'Byrne, K.J. and A.G.J.B.j.o.c. Dalgleish, Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. 2001. 85(4): p. 473-483.
95. Friedman, G.D., A.L. Klatsky, and A.J.N.E.J.o.M. Siegelau, The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. 1974. 290(23): p. 1275-1278.
96. Grimm, R.H., J.D. Neaton, and W.J.J. Ludwig, Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. 1985. 254(14): p. 1932-1937.
97. De Labry, L.O., et al., White blood cell count as a predictor of mortality: results over 18 years from the Normative Aging Study. 1990. 43(2): p. 153-157.
98. Weijenberg, M., et al., White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. 1996. 16(4): p. 499-503.
99. Margolis, K.L., et al., Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. 2005. 165(5): p. 500-508.
100. Jee, S.H., et al., White blood cell count and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a cohort of Koreans. 2005. 162(11): p. 1062-1069.
101. Shankar, A., et al., The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: population-based cohort study. 2007. 192(1): p. 177-183.
102. Twig, G., et al., White blood cell count and the risk for coronary artery disease in young adults. 2012. 7(10).
103. Mosseri, M., et al., Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. 1986. 74(5): p. 964-972.
104. Mangieri, E., et al., Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. 1996. 37(4): p. 375-381.
105. Sezgin, A.T., et al., Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. 2003. 14(2): p. 155-161.

106. Amasyali, B., et al., Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow. 2006. 109(3): p. 427-429.
107. Cannon, R.O.J.J.o.t.A.C.o.C., Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. 2009. 54(10): p. 877-885.
108. Wożakowska-Kapłon, B., et al., Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. 2009. 16(5): p. 462-468.
109. Swaye, P.S., et al., Aneurysmal coronary artery disease. 1983. 67(1): p. 134-138.
110. Falsetti, H.L. and R.J.J.C. Carroll, Coronary artery aneurysm: a review of the literature with a report of 11 new cases. 1976. 69(5): p. 630-636.
111. Befeler, B., et al., Coronary artery aneurysms: study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. 1977. 62(4): p. 597-607.
112. Oliveros, R.A., et al., Atherosclerotic coronary artery aneurysm: report of five cases and review of literature. 1974. 134(6): p. 1072-1076.
113. Papadakis, M.C., et al., Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. 2001. 88(9): p. 1030-1032.
114. Krüger, D., et al., Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronaropathy"). 1999. 34(5): p. 1461-1470.