

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SAĞ KORONER ARTER MORFOLOJİSİNİN ATEROSKLEROTİK
BELİRTEÇLER VE KARDİYAK DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ**

DR. ZEYNEL İNAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SAĞ KORONER ARTER MORFOLOJİSİNİN ATEROSKLEROTİK
BELİRTEÇLER VE KARDİYAK DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ**

DR. ZEYNEL İNAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. YAKUP ALSANCAK

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yakup ALSANCAK' a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. Hakan AKILLI, Prof. Dr. Alpay ARIBAŞ, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Doç. Dr. Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü SERTDEMİR' e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hekim arkadaşlarım Uzm. Dr. Kürşat AKBUĞA, Uzm. Dr. Ufuk Tan BAYRAM, Uzm. Dr. Ramazan COŞKUN, Uzm. Dr. Hasan ABDELRAHMAN, Uzm. Dr. Beyza SAKLI, Uzm. Dr. Sümeyye Fatma ÖZER, Uzm. Dr. Mükremin COŞKUN, Uzm. Dr. Abdullah ÖZÇELİK, Uzm. Dr. Sefa TATAR, Uzm. Dr. Şerif Ahmet KANDEMİR, Uzm. Dr. Yunus Emre YAVUZ, Dr. Hüseyin ÖZER, Dr. Hasan SARI, Dr. Eren Berkay ÖZKAYA, Dr. Nergiz AYDIN, Dr. Ahmet Taha ŞAHİN, Dr. İrem OKTAY, Dr. Hasan KAN, Dr. Öznur KESKİN, Dr. Enes Ali ASLAN ve Dr. Muhammed Fatih KALELİ' ye,

Asistanlığım süresince ekokardiyografi eğitimime katkılarından dolayı ekokardiyografi hemşirelerimiz Yasemin ÜNLÜ, Cevriye BAĞCIVAN, Ayşe UÇAR ve Hayriye SARILAR' a,

Asistanlığım süresince pil kontrolü eğitimime katkılarından dolayı pil kontrolü bölümü hemşirelerimiz Gamze ÇETİN ve Zehra EDEBALI' ye,

Tezin istatistiksel analizi ile ilgili yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Güllü EREN' e,

Hastaların aort sertliği ile ilgili verilerinin toplanması aşamasındaki yardımlarından dolayı efor-holter-pil kontrolü bölümü hemşirelerimiz Emine BEYDOĞAN, Gamze ÇETİN, Zehra EDEBALI ve Hatice GÜÇLÜ ile klinik personellerimize,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Üzerimde emeği çok olan anneanneme, babaanneme ve dedelerime,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve ablama,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

MART 2022

DR. ZEYNEL İNAN

ÖZET

SAĞ KORONER ARTER MORFOLOJİSİNİN ATEROSKLEROTİK BELİRTEÇLER VE KARDİYAK DİYASTOLİK FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Zeynel İnan, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2022

Amaç: Çalışmamızda sağ koroner arter (RCA) morfolojisinin, karotis intima-media kalınlığı (KİMK), arteriyel sertlik ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) gibi aterosklerotik belirteçler ve mitral inflow akım hızı ile mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonlar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmayan 111 hasta alındı. Hastalar, RCA morfolojileri incelenerek 58 adet C-şekilli RCA ve 53 adet sigma-şekilli RCA'ya sahip hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ekokardiyografik değerlendirme konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ve doku doppler görüntüleme ile yapıldı. EYDK ekokardiyografi ile değerlendirildi. KİMK B-mod ultrasonografi ile değerlendirildi. Arteriyel sertlik, osilometrik metotla ölçüm yapan PWA (nabız dalga analizi) monitör kullanılarak elde edilen parametrelerle değerlendirildi. C-şekilli RCA ile sigma-şekilli RCA grubu; demografik özellikler, klinik bulgular, temel laboratuvar parametreleri, arteriyel sertlik parametreleri, KİMK, EYDK, mitral inflow ve mitral annulus akım hızlarını da içeren ekokardiyografik bulgular açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması 57,82 olup, hastaların %52,30'u kadın ve %47,70'i erkeklerden oluşmaktaydı. C-şekilli RCA grubunda EYDK (p=0,001), KİMK (p=0,005) ve arteriyel sertliğe yönelik parametrelerden nabız dalga hızı (PWV) (p=0,005), sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Mitral inflow akım hızı ile mitral annulus akım hızı gibi diyastolik fonksiyon parametreleri ise her iki grupta benzer saptandı.

Sonuç: C-şekilli RCA sigma-şekilli RCA'ya kıyasla EYDK, KİMK ve arteriyel sertlik gibi aterosklerotik belirteçlerle daha yakın ilişkilidir. Dolayısıyla C-şekilli RCA ateroskleroza yatkınlık oluşturan bir vasküler fenotip ve RCA morfolojisi bir geometrik risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Ayrıca RCA morfolojisinin mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: C-şekilli RCA, sigma-şekilli RCA, karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, arteriyel sertlik

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF RIGHT CORONARY ARTERY MORPHOLOGY WITH ATHEROSCLEROTIC MARKERS AND CARDIAC DIASTOLIC FUNCTIONS

Dr. Zeynel İnan, Speciality Thesis, KONYA, 2022

Objective: In our study, we aimed to investigate the relationship of RCA morphology with atherosclerotic markers such as carotid intima-media thickness (CIMT), arterial stiffness and epicardial adipose tissue thickness (EATT), and cardiac diastolic functions such as mitral inflow velocity and mitral annulus flow velocity.

Materials and Methods: 111 patients who underwent coronary angiography in our clinic and were not found to have obstructive coronary artery disease were included in the study. The patients were divided into two groups, 58 C-shaped RCAs and 53 sigma-shaped RCAs, by examining their RCA morphology. Echocardiographic evaluation was performed with conventional echocardiography methods and tissue Doppler imaging. EATT was evaluated with echocardiography. CIMT was evaluated with B-mode ultrasonography. Arterial stiffness was evaluated with the parameters obtained using the PWA (pulse wave analysis) monitor measuring with the oscillometric method. C-shaped RCA and sigma-shaped RCA group were compared in terms of demographic features, clinical findings, basic laboratory parameters, arterial stiffness parameters, CIMT, EYDK, echocardiographic findings including mitral inflow and mitral annulus flow velocities were compared.

Results: The mean age of the patients included in the study was 57.82, and 52.30% of the patients were female and 47.70% were male. EATT ($p=0,001$), CIMT ($p=0,005$) and pulse wave velocity (PWV) ($p=0,005$), which is one of the parameters for arterial stiffness, was found to be statistically significantly higher in the C-shaped RCA group compared to the sigma-shaped RCA group. Diastolic function parameters such as mitral inflow velocity and mitral annulus flow velocity were similar in both groups.

Conclusion: C-shaped RCA is more closely associated with atherosclerotic markers such as EATT, CIMT and arterial stiffness compared to sigma-shaped RCA. Therefore, C-shaped RCA is a vascular phenotype that predisposes to atherosclerosis, and RCA morphology can be evaluated as a geometric risk factor. In addition, RCA morphology has no effect on cardiac diastolic functions such as mitral inflow velocity and mitral annulus flow velocity.

Keywords: C-shaped RCA, sigma-shaped RCA, carotid intima-media thickness, epicardial adipose tissue thickness, arterial stiffness

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arterlerin Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Histoloji.....	3
2.1.3. Anatomi.....	5
2.2. Sağ Koroner Arter Morfolojisi	12
2.3. Ateroskleroz.....	16
2.3.1. Tanım	16
2.3.2. Epidemiyoloji	16
2.3.3. Patogenez	17
2.3.4. Aterosklerotik Lezyon Gelişim Evreleri	29
2.3.5. Risk Faktörleri.....	31
2.3.6. Subklinik Ateroskleroz.....	33
2.4. Diyastolik Fonksiyon	51
2.4.1. Diyastol Evreleri	52
2.4.2. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesi	53
2.4.3. Diyastolik Disfonksiyonun Sınıflandırılması.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Hasta Verileri	63
3.2. Koroner Anjiyografik Değerlendirme	65
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	66
3.4. Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi	70
3.5. Aort Sertliğinin Değerlendirilmesi	71

3.6. İstatistiksel Analiz.....	72
4. BULGULAR	73
4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	73
4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametreleri	76
4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları	78
4.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Korelasyon Analizi Sonuçları	78
4.3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının Korelasyon Analizi Sonuçları	80
4.3.3. Nabız Dalga Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları	82
4.3.4. Mitral İnflow E Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları	84
4.3.5. E/A Oranının Korelasyon Analizi Sonuçları.....	85
4.3.6. Lateral e' Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları.....	87
4.3.7. Septal e' Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları	89
4.3.8. E/e' Oranının Korelasyon Analizi Sonuçları	91
4.4. Regresyon Analizi Sonuçları	93
4.5. ROC Eğrisi Analizi Sonuçları.....	93
5. TARTIŞMA.....	95
5.1. Kısıtlılıklar	109
6. SONUÇ	111
KAYNAKLAR.....	112

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Hassas Plak ve Stabil Plagın Ayırt Edici Özellikleri.....	27
Tablo 2.2. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri	32
Tablo 2.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Parametreler	45
Tablo 2.4. Arteriyel Sertliği Değerlendirmek İçin Kullanılan Çeşitli Parametreler	48
Tablo 2.5. Diyastolik Dolum Paternleri.....	62
Tablo 3.1. Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	64
Tablo 4.1. Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	74
Tablo 4.2. Kullanılan İlaçların Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı	75
Tablo 4.3. Laboratuvar Parametrelerinin Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı	75
Tablo 4.4. Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı	77
Tablo 4.5. EYDK ile Demografi, Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi.....	79
Tablo 4.6. KİMK ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi	81
Tablo 4.7. PWV ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi	83
Tablo 4.8. Mitral İnflow E Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi.....	85
Tablo 4.9. E/A Oranı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi	87
Tablo 4.10. Lateral e' Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi.....	89
Tablo 4.11. Septal e' Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi.....	91
Tablo 4.12. E/e' Oranı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi	92
Tablo 4.13. Sağ Koroner Arter Morfolojisini (C-şekilli RCA) Öngörmek İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi.....	93

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Koroner arterlerin histolojisi	4
Şekil 2.2. Koroner arter anatomisi (A) ve koroner oluklar (B)	6
Şekil 2.3. Sol koroner anatomi (LMCA, LAD, LCX ve dalları).....	7
Şekil 2.4. Sağ koroner arter anatomisi	10
Şekil 2.5. Koroner dominansi.....	12
Şekil 2.6. C-şekilli RCA (a) ve sigma-şekilli RCA (b).....	13
Şekil 2.7. Temel ateroskleroz süreci	19
Şekil 3.1. C-şekilli (A, B) ve sigma-şekilli RCA' nın (C, D) illüstrasyonu ve anjiyografi görüntüsü	66
Şekil 3.2. Parasternal uzun eksen M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül çaplarının değerlendirilmesi	68
Şekil 3.3. Parasternal uzun eksen EYDK' nın değerlendirilmesi.....	68
Şekil 3.4. AP4B pencerede modifiye Simpson yöntemiyle EF değerlendirilmesi.....	69
Şekil 3.5. AP4B pencerede PW Doppler ile mitral inflow akım hızlarının değerlendirilmesi	69
Şekil 3.6. AP4B pencerede PW Doku Doppler ile mitral annulus akım hızlarının değerlendirilmesi	70
Şekil 3.7. B-mod USG ile KİMK' in değerlendirilmesi	71
Şekil 4.1. EYDK' nın ROC eğrisi analizi	94
Şekil 4.2. PWV' nin ROC eğrisi analizi	94

KISALTMALAR

A	Mitral inflow geç doluş dalgası pik hızı
a'	Geç diyastolik mitral annulus hızı
ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADRF	Adiposit kaynaklı gevşeme faktörü
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AIx	Augmentasyon indeksi
AIx@75	75/dk kalp atım hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi
Anj-2	Anjiyotensin-2
AP4B	Apikal 4 boşluk
AP2B	Apikal 2 boşluk
ARB	Anjiyotensin-II reseptör blokleri
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
ASA	Asetilsalisilik asit
ASCVD	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ASE	Amerikan Ekokardiyografi Derneği
baPWV	Brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı
CCR-2	Kemokin (C-C motif) reseptör-2
CRP	C-reaktif protein
CW	Sürekli dalga
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
3D-STE	3D-speckle tracking ekokardiyografi
DT	Deselerasyon zamanı
DTS	Duke Koşu Bandı Skoru
E	Mitral inflow erken hızlı doluş dalgası pik hızı
e'	Erken diyastolik mitral annulus hızı
E/A Oranı	Mitral inflow E hızının A hızına oranı
EACVI	Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği
EDV	Diyastol sonu volüm
E/e'	Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı

EF	Ejeksiyon fraksiyonu
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ESS	Endotelial shear stress/kayma gerilimi/kan akış gerilimi
EST	Egzersiz stres testi
ESV	Sistol sonu volüm
ET-1	Endotelin-1
EYD	Epikardiyal yağ dokusu
EYDK	Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FMD	Akım aracılı vazodilatasyon
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
hsCRP	Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekülü-1
IL	İnterlökin
IP-10	İnterferon-gama inducible protein-10
I-TAC	İnterferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
IVRT	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
IVS	İnterventriküler septum kalınlığı
IVUS	İntravasküler ultrasonografi
İMK	İntima-media kalınlığı
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KİMK	Karotis intima-media kalınlığı
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	Koroner tortuozite
LA	Sol atriyum
LAD	Sol ön inen arter
LAO	Sol anterior oblik

LAVI	Sol atriyum hacim indeksi
LCX	Sol sirkumfleks arter
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LMCA	Sol ana koroner arter
LVEDÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEDP	Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
LVESÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LV-GLS	Sol ventrikül global longitudinal strain
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MIG	Monokine induced by gamma-interferon
MMP	Matriks metalloproteinazlar
MPO	Miyeloperoksidoz
MPS	Miyokard perfüzyon sintigrafisi
NGF	Nöronal büyüme faktörü
NO	Nitrik oksit
OAD	Oral antidiyabetik
OM	Obtus marjinal
PAF	Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PCWP	Pulmoner kapiller wedge basıncı
PDA	Arka inen arter
PDGF	Platelet kökenli büyüme faktörü
PKG	Perkutan koroner girişim
PLA/PLV	Posterolateral arter/Posterior sol ventrikül dalı
PIGF	Plasental büyüme faktörü
PW	Nabızlı dalga
PWA	Nabız dalga analizi
PWT	Posterior duvar kalınlığı
PWV	Nabız dalga hızı
RAO	Sağ anterior oblik
RCA	Sağ koroner arter
ROC	Receiver Operating Characteristics
s'	Sistolik mitral annulus hızı

SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
sDKB	Santral diyastolik kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
sNB	Santral nabız basıncı
sOAB	Santral ortalama arteriyel basınç
sPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
sSKB	Santral sistolik kan basıncı
SVH	Serebrovasküler hastalık
SYNTAX	SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
T. Kolesterol	Total kolesterol
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRV	Triküspit yetmezlik hızı
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
USAP	Unstabil angina pectoris
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLA-4	Very late antijen-4
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
Vp	Mitral inflow propagasyon hızı
vWF	Von Willebrand Faktörü
YOAK	Yeni kuşak oral antikoagülan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Kişinin yaşam süresi ve hayat kalitesini etkilemesinin yanında ekonomik açıdan toplumsal maliyeti de yüksektir. Dünya genelinde KAH' a bağlı ölüm, eskiye göre azalmasına rağmen halen 35 yaş üstü kişilerdeki tüm ölümlerin üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır. Ülkemizde ise 1990 yılından beri devam etmekte olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, yaklaşık 2 milyon kişide KAH öyküsü olduğu, erişkin nüfusta KAH prevalansının %3,8, 60-69 yaş grubunda ise %14' ün üzerinde olduğu ve KAH' a bağlı ölümlerin tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42,6' sını oluşturduğu gözlenmektedir (1-6).

Koroner arter hastalığının en sık sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz, uzun bir asemptomatik dönemi olan kronik, progresif ve inflamatuvar bir süreçtir. Günümüzde aterosklerozun, fetal gelişim döneminde başlayıp orta ve geç erişkin dönemde klinik bulgular gösteren progresif bir süreç olduğu bilinmektedir. Aterosklerozun progresyonu ile KAH ve serebrovasküler hastalık (SVH) gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASCVD) klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Semptomlar ortaya çıktığında ise genellikle aterosklerozun ileri safhaları ile karşılaşmaktadır. Ayrıca progresyonun devam ettiği asemptomatik evrede de plak rüptürü ve erozyonuna bağlı akut aterotrombotik olaylar gelişip hayatı tehdit eden klinik sonuçlar görülebilmektedir. Bu nedenle aterosklerozun henüz subklinik evrede iken tanısının konması, erken dönemde gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile progresyonunun ve dolayısıyla gelişebilecek klinik olayların önlenmesi, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak adına hem tıbbi açıdan hem de ekonomik açıdan toplum sağlığı için çok önemlidir. Bu amaçla karotis intima-media kalınlığı (KİMK), arteriyel sertlik (stiffness) ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) gibi birçok parametre subklinik aterosklerozun tespit edilmesinde kullanılmaktadır (7-11).

Ateroskleroz gelişimi multifaktöriyel bir süreçtir. Risk faktörleri, aterosklerozun karmaşık sürecinin başlatılmasında ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve dislipidemi günümüzde konvansiyonel risk faktörleri olarak kabul görmektedir. Ancak ASCVD mevcut olan her hastada konvansiyonel risk faktörlerinin bulunmaması ve

konvansiyonel risk faktörleri olan bazı hastalarda da ASCVD görülmemesi üzerine, son yıllarda geometrik risk faktörleri olarak tanımlanan yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Arteriyel geometrik özelliklerin, vasküler hemodinamiyi etkileyerek çeşitli bölgelerde farklı akım paternlerine neden olup ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür. Koroner arterlerin uzunluğunun, morfolojisinin ve tortuyozitesinin ateroskleroza ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak geometrik risk faktörleri, geniş epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmamış olup genel kabulü için daha fazla sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır (12-34).

Sağ koroner arter (RCA), koroner anjiyografi görüntülerindeki geometrik özellikleri dikkate alınarak C-şekilli RCA ve sigma (Σ)-şekilli RCA olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Temel olarak, en az arter genişliği kadar girintiye sahipse sigma-şekilli RCA, değilse C-şekilli RCA olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, farklı oranlar olmakla birlikte RCA morfolojisinin çoğunluğunu C-şekilli RCA oluşturmaktadır. Literatürde RCA morfolojisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, yapılan çalışmalarda C-şekilli RCA' nın ateroskleroza ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak halen RCA morfolojisinin etiyolojisi ve klinik önemi net olarak bilinmemektedir (13-15, 35, 36).

Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu normal olduğundan, kardiyak işlevin değerlendirilmesinde diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi, olmazsa olmaz bir adım olarak kabul edilmektedir. Günümüzde ileri yaş, KAH, HT, atriyal fibrilasyon (AF), DM, obezite ve kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatürde koroner arter tortuyozitesi ile diyastolik fonksiyonların ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcut iken, RCA morfolojisi ile ilgili ise herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (37, 38).

Biz de bu doğrultuda çalışmamızda, daha önce az sayıda çalışmada ateroskleroz ile ilişkisi incelenen ve geometrik risk faktörü olduğu düşünülen sağ koroner arter morfolojisinin, karotis intima-media kalınlığı, arteriyel sertlik ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı gibi aterosklerotik belirteçler ve mitral inflow akım hızı ile mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonlar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi

2.1.1. Embriyoloji

Koroner damar gelişimi, vaskülogenez ile başlayıp anjiyogenez ile devam eden, yani mezoderm içinde damar oluşumu ile başlayıp oluşan damarlardan tomurcuklanma yoluyla damar gelişimi ile devam eden bir süreç olarak tanımlanmaktadır (39).

Kalbin embriyolojik gelişiminin ilk dönemlerinde miyokardiyal hücreler ventriküler kavitedeki dolaşımdan difüzyonla beslenmektedir. Miyokard geliştikçe yeterli beslenmenin sağlanabilmesi için yüzeyini artırması gerekmektedir. Bu amaçla embriyonal dönemin 2-3. haftasında öncelikle trabekülasyonları oluşturmakta, daha sonra da trabekülasyonlar sinüzoidlere dönüşerek daha derinde bulunan miyokardiyal hücrelerin beslenmesi sağlanmaktadır. Sinüzoidal dolaşım, bir süre sonra, gelişen miyokardın beslenmesi için yetersiz kalmaktadır. Embriyonal dönemin 5. haftasında karaciğerden göç ederek kalbin etrafını saran bazı hücreler epikardı ve yüzeysel koroner vasküler sistemi oluşturmaktadır. Bu primitif vasküler sistem, subepikardiyal mezenkimal hücrelerle bir araya gelerek daha derindeki miyokard bölümlerinin perfüzyonunu sağlarken bir taraftan da aortaya ilerleyerek sinüslerine penetre olmaktadır (39, 40).

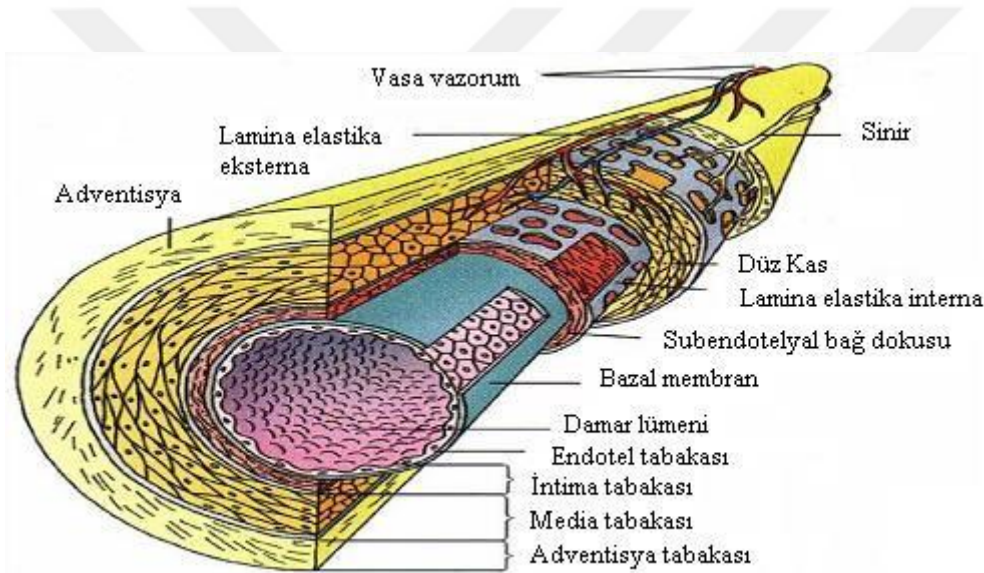
Koroner arterler, embriyonal dönemin 7. haftasında embriyo 15 milimetre uzunluğuna ulaştığında, bulbus kordisten tomurcuklanarak oluşmaktadır. İlk zamanlarda iç kısmı ince endotel ile kaplı küçük kanalcıklar şeklindedir. Sağ koroner arter (RCA), sağ sinüs valsavadan, sol ana koroner arter (LMCA) ise nispeten daha yukarı düzeyde bulunan sol sinüs valsavadan köken almaktadır. Sağ koroner arterdeki tomurcuklanma pulmoner trunkus, sağ ventrikül ve sağ atriyal apendiks arasındaki sulkusa doğru uzanmaktadır. Sol ana koroner arter ise pulmoner trunkusun arkasından ve sol atriyal apendiksin altından geçerek interventriküler sulkusta sol ön inen arter (LAD) dalını ve sol atriyoventriküler sulkusta sol sirkumfleks arter (LCX) dalını vermektedir. Bunlar daha sonra miyokard içinde daha küçük dallara ayrılmaktadır (41, 42).

2.1.2. Histoloji

Arteriyel sistem, vücudun farklı bölgelerinde farklı biyomekanik özelliklere gereksinim duyulması nedeni ile her bölgede benzer damar duvarı yapısına sahip değildir. Damar duvarının yapısal özelliklerine göre arterler, elastik (iletici) arterler ve musküler (dağıtıcı)

arterler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Elastik arterler büyük çapta (>7 mm) damarlar olup fazla miktarda elastik lif içermektedir. Bu sayede sistolde genişleyip diyastolde önceki halini alabilmektedir. Dolayısıyla arteriyel basıncı düzenleyerek kan akımının devamlılığını sağlamaktadır. Aorta, pulmoner arter, karotis ve subklavyen arterler elastik arterlere örnektir. Orta çapta (2,5-7 mm) damarlar olan musküler arterler ise fazla miktarda düz kas hücresi ve az miktarda elastik lif içermektedir. Bu nedenle genişleme kapasiteleri daha düşük olup çapları metabolik ihtiyaçlara göre otheregülasyonla artıp azalmaktadır. Brakiyal arter, radyal arter ve koroner arterler musküler arterlere örnektir (43, 44).

Koroner arterler, histolojik açıdan en içte tunika intima, ortada tunika media ve en dışta tunika adventisya olmak üzere 3 tabakalı bir yapıya sahiptir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Koroner arterlerin histolojisi

İntima tabakası; bazal membran, internal elastik lamina, ekstraselüler matriks, endotel hücreleri ve az sayıda düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Endotel hücreleri, tek sıralı hücre tabakası şeklinde, ekstraselüler matrikse gömülü olarak tüm dolaşım sisteminin iç yüzeyini kaplamaktadır ve bu açıdan vücudun en büyük parakrin organı olarak kabul edilmektedir. Kanın bileşenleri ile doğrudan temas halinde bulunup hayat boyu travmaya maruz kalan endotel hücreleri; kan basıncının düzenlenmesi, hemostaz ve inflamasyon gibi hayati önem arz eden birçok süreçte görev almaktadır. Ürettikleri doku plazminojen aktivatörleri, heparan sülfat, trombomodulin, tromboplastin, platelet uyarıcı faktör ve von willebrand faktör aracılığıyla hemostazın sağlanmasında, adezyon molekülleri, IL-1, IL-8 ve IL-6 aracılığıyla inflamasyonda, salgıladıkları prostasiklin, endotelin ve nitrik oksit gibi

damar tonusuna etkili vasoaktif maddeler aracılığıyla da arteriyel gerilme ve arteriyel sertlik üzerinde ve dolayısıyla kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (45).

Media tabakası; internal ve eksternal elastik lamina arasında bulunmaktadır. Kollajen elastik lif ve glikozaminoglikanların oluşturduğu bir matriks ve bu matriks içinde konsantrik şekilde dizilen çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Buradaki düz kas hücreleri, ekstraselüler matriks proteinlerinin üretilmesi, vasküler tonusun ayarlanması ve metabolik ihtiyaca göre kan akımının düzenlenmesinden sorumludur. Media tabakasının dıştaki 2/3' lük bölümü vasa vasorumlardan, içteki 1/3' lük kısmı ise damar lümeninden beslenmektedir (45).

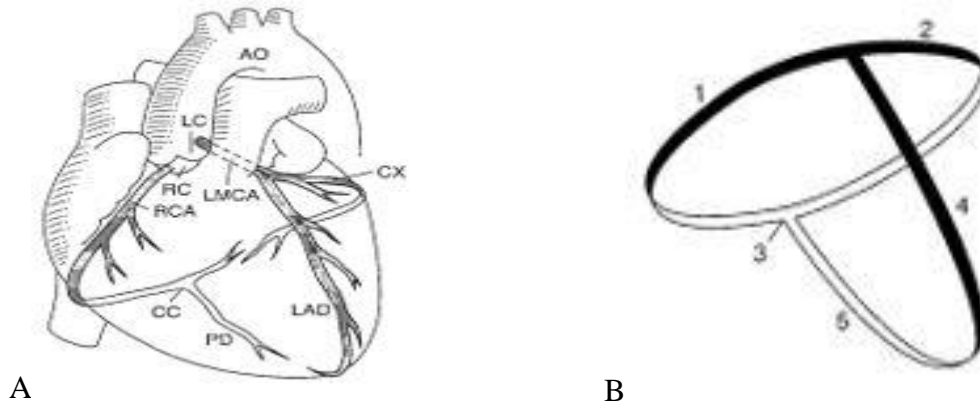
Adventisya tabakası; damar duvarının en dış tabakasıdır. Fibroblastlar, bağ dokusu fibrilleri, gevşek kollajen lifler, sinir sonlanmaları, yağ dokusu hücreleri, vasa vasorumlar ve lenfatik damarları içermektedir (45).

2.1.3. Anatomi

Latince "corona" kelimesi "taç" anlamına gelmektedir. Kalbi bir taç şeklinde sararak besleyen damarlar da koroner arterler olarak ifade edilmektedir. Koroner arterlerin anatomisi farklı varyasyonlar içermekle birlikte genel popülasyonda benzerdir. Koroner arterler aortanın ilk dalı olup asendan aortanın proksimalindeki genişlemiş yapılar olan sinüs valsalsalvalardan çıkmakta ve epikardiyal yağ dokusu içinde koroner oluklarda seyretmektedir. Sağ sinüs valsalva ve sol sinüs valsalvadan koroner arter çıkarken nonkoroner sinüs valsalva olarak adlandırılan üçüncü sinüs valsalvadan nadir durumlar dışında koroner arter çıkmamaktadır. Koroner arterlerin sinüs valsalvadan çıktığı noktaya ostium adı verilmektedir. Sinüs valsalvaların hepsi aynı seviyede olmakla birlikte, aort kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol ana koroner arterin ostiumu genellikle sağ koroner artere göre daha yukarıda ve arkada bulunmaktadır. Sinüs valsalvanın proksimal 1/3'ünde bulunan koroner ostiumlar, genellikle aortik küspislerin sistolde açık oldukları seviyede veya daha yukarı düzeydedir ve sinüs valsalvalar sayesinde aort kapağın açılmasından etkilenmemektedir (46, 47).

Majör koroner arterler; sağ sinüs valsalvadan çıkan sağ koroner arter (RCA), sol sinüs valsalvadan çıkan sol ana koroner arter (LMCA) ve LMCA' dan ayrılan sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks arter (LCX) dir. RCA sağ atriyoventriküler olukta, LMCA

ve LAD anterior interventriküler olukta ve LCX sol atriyoventriküler olukta seyretmektedir (48, 49).



Şekil 2.2. Koroner arter anatomisi (A) ve koroner oluklar (B)

A: AO: aorta, RC: sağ koroner küspis, LC: sol koroner küspis, LMCA: sol ana koroner arter, LAD: sol ön inen arter, CX: sirkumfleks arter, RCA: sağ koroner arter, CC: kruks kordis, PD: arka inen arter.

B: 1: sağ atriyoventriküler oluk, 2: sol atriyoventriküler oluk, 3: kruks kordis, 4: anterior interventriküler oluk, 5: posterior interventriküler oluk

Koroner arterler miyokard dokusu dışında semilunar kapaklar, atriyoventriküler kapaklar, proksimal aorta, pulmoner trunkus, vena kava süperiorun proksimal bölümü, epikard ve visseral perikardın perfüzyonunu sağlamaktadır. Koroner arterlerin besledikleri miyokardiyal bölgelerin dağılımı farklılık göstermekle birlikte genellikle RCA sağ ventrikülü, LMCA ve dalları ise ventriküler septumun ön kısmını ve sol ventrikül ön duvarını beslemektedir. Sol ventrikülün diğer kısımları ise dominant olan koroner arter tarafından beslenmektedir (49-51).

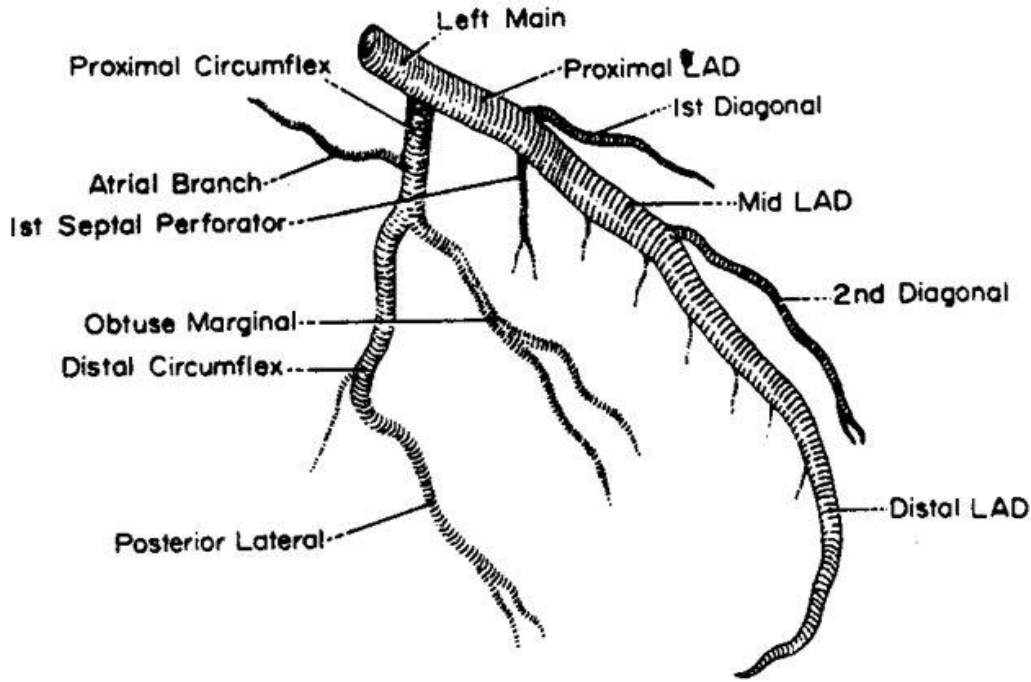
2.1.3.1. Sol Ana Koroner Arter

Sol ana koroner arter (LMCA), sol sinüs valsaldan dar bir açıyla çıkmakta, anterior interventriküler olukta pulmoner trunkusun arkasından ve sol atriyal apendiksin önünden sola ve öne doğru seyretmektedir. Kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte genellikle çapı 3-6 mm ve uzunluğu 5-20 mm arasındadır (49, 52-54).

LMCA, sol atriyoventriküler oluk düzeyinde sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks arter (LCX) olmak üzere iki ana dala ayrılmaktadır. LMCA, genellikle LAD ve LCX ayırımına kadar herhangi bir dal vermemektedir. Ancak nadiren bir atriyal veya sinoatriyal dal vermektedir. Fakat solda sinoatriyal dal genelde LCX' ten çıkmaktadır.

Olguların %0,4' ünde ise LMCA bulunmamakta, LAD ve LCX sol sinüs valsaldan ayrı ostiumlarla direkt çıkmaktadır (55-58).

LMCA, olguların %37' sinde, LAD ve LCX arasında, genelde diğerlerine göre daha ince olan intermediate arter (median arter, ramus intermedius) adında üçüncü bir dal vererek sol atriyoventriküler oluk düzeyinde trifukasyon oluşturmaktadır. İntermediate arter, sol ventrikül lateral yüzü boyunca önde veya arkada seyredebilmekte, sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını besleyebilmektedir. Bu açıdan LAD' nin diyagonal arter dalı veya LCX' in obtus marjinal dalına benzediği düşünülmektedir (52, 59, 60).



Şekil 2.3. Sol koroner anatomi (LMCA, LAD, LCX ve dalları)

2.1.3.2. Sol Ön İnen Arter

Sol ön inen arter (LAD), kalbin ön yüzünde anterior interventriküler olukta epikardiyal yağ dokusu içinde kalbin apeksine doğru seyretmektedir (52, 62).

LAD'nin majör dalları septal perforatör ve diyagonal arter dallarıdır. Septal dallar, LAD' den 90° açıyla çıkarak anterior interventriküler septuma yönelmekte ve interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü, his demeti ile sağ ve sol demet dalının bir kısmını beslemektedir. İlk septal dal genellikle daha gelişmiş olmakla birlikte boyut ve sayı açısından septal dallar, kişiden kişiye farklılık göstermektedir. LAD' den kaynaklanan septal dallar, çoğunlukla RCA' dan kaynaklanan arka inen arterin (PDA) septal dalları ile anastomoz yaparak bir kollateral ağ oluşturmaktadır. İnterventriküler septumu besleyen bu

kollateral ağ sayesinde kalbin bu kısmı, en yoğun vaskülarize olan bölgedir (49, 52-54, 57-58, 61-63).

Diyagonal dallar, LAD' den çıktıktan sonra sol ventrikülün anterolateral bölümüne yönelmekte ve sol ventrikülün ön yüzü ile lateral duvarın bir kısmını beslemektedir. Olguların %90' ında 1-3 arasında diyagonal dal mevcut olmakla birlikte sayı ve boyut açısından septal dallar gibi değişkenlik göstermektedir (52, 54, 57).

LAD, olguların %78' inde sol ventrikülün apeksini dönmekte ve sol ventrikülün diyafragmatik yüzünde sonlanmaktadır. Bu durumda LAD' nin terminal dalları ile çoğunlukla RCA' dan köken alan PDA dalı arasında anastomoz olmaktadır. Diğer hastalarda ise LAD, diyafragmatik yüzeye ulaşamamakta, apeks düzeyinde veya apeks öncesinde sonlanmaktadır. Bu durumda ise RCA veya LCX' in PDA dalı gelişmiş olup sol ventrikülün apikal bölgesini beslemektedir (52, 54, 61, 62).

LAD, interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü, his demeti ile sağ ve sol demet dalının bir kısmını, sol ventrikülün ön yüzünü ve lateral duvarın bir kısmını, apeksi, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromedial bölümünün 1/3' ünü beslemektedir (52, 56, 60).

2.1.3.3. Sol Sirkumfleks Arter

Sol sirkumfleks arter (LCX), LMCA' dan yaklaşık 90° lik bir açıyla ayrıldıktan sonra sol atriyoventriküler olukta, epikardiyal yağ dokusu içinde, sol atriyal apendiks tabanı ve koroner sinüs komşuluğunda, inferiyor interventriküler oluğa doğru seyretmektedir (52, 62, 64-65).

LCX' in majör dalları, LCX' ten geniş açıyla çıkan, sayıları 1-3 arasında değişen ve sol ventrikülün lateral duvarı ile anterolateral papiller kasın bir kısmını besleyen obtus marjinal (OM) dallarıdır. LCX' in proksimalinden ayrıca sol atriyumun lateral ve posteriyor bölümünü besleyen sol atriyal dallar çıkmaktadır. Sinoatriyal nod arteri ise olguların %40' ında LCX' in ilk birkaç milimetrelilik kısmından çıkmakta, geri kalan olgularda ise RCA' dan köken almaktadır (49, 52, 62, 66).

Sol dominant dolaşım varlığında LCX, sol arka inen arter (PDA) ve sol posterolateral arter (posterior sol ventrikül dalı, PLA veya PLV) dalını vererek sonlanmaktadır. Kodominant dolaşım varlığında ise PDA dalı RCA' dan çıkarken PLA dalı LCX' ten köken almaktadır. Çoğunlukla görülmekte olan sağ dominant dolaşım

varlığında ise LCX, OM dallarını verdikten sonra sonlanmaktadır. Ayrıca dominant olan arter, kruks kordis civarında atriyoventriküler nod arterini vemektedir. Dolayısıyla LCX, sinoatriyal nodu yaklaşık %40 oranında ve atriyoventriküler nodu yaklaşık %10-15 oranında beslemektedir (52, 60, 62, 65, 67).

LCX, değişen derecelerde sol ventrikülün posteriyor, inferiyor ve lateral yüzünü, anterolateral papiller kasın bir kısmını, sol atriyumun lateral ve posteriyor bölümünü, yaklaşık %40 oranında sinoatriyal nodu ve yaklaşık %10-15 oranında atriyoventriküler nodu beslemektedir (49, 52, 62).

2.1.3.4. Sağ Koroner Arter

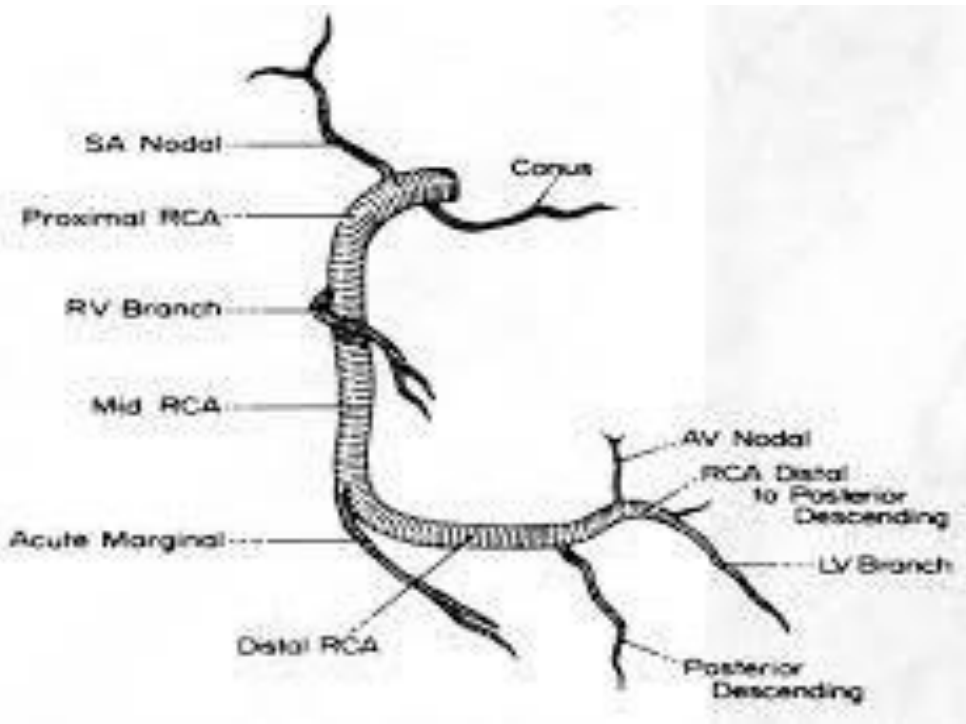
Sağ koroner arter (RCA), LMCA çıkışına göre daha aşağı bir seviyeden, sağ sinüs valsaldan dik açıyla çıkmakta, pulmoner trunkus ve sağ atriyum arasından, sağ atriyoventriküler olukta, epikardiyal yağ dokusu içinde, posteriyor interventriküler septuma ve kruks kordise doğru seyretmektedir (52, 54, 57, 61-62).

RCA' nın ilk dalı genellikle konus arter dalı olup sağ ventrikül çıkış yolunu beslemektedir. Konus arter, olguların yaklaşık %50' sinde RCA' nın ilk birkaç milimetresinden çıkmakta, nadiren RCA ile aynı ostiumdan çıkmakta ve diğer %50 olguda ise sağ sinüs valsaldan, RCA ostiumunun ön üst kısmında bulunan ayrı bir ostiumdan köken almaktadır. Bazen LAD proksimalinden de benzer şekilde konus arter dalı çıkabilmekte ve sağ ventrikül çıkış yolunda, RCA' nın sağ konus dalı ile LAD' nin sol konus dalı arasında "Vieussens' in arteriyel halkası" olarak ifade edilen ve LAD oklüzyonlarında kollateral dolaşım açısından önemli kaynak oluşturan bir anastomoz oluşmaktadır (52, 54, 59, 61-62, 68-70).

RCA' nın ikinci dalı genellikle sinoatriyal nod arteridir. Sinoatriyal nod arteri yaklaşık %60 oranında proksimal RCA' dan, yaklaşık %40 oranında ise proksimal LCX' ten çıkmaktadır. RCA, sağ atriyuma atriyal dallar ve sağ ventriküle sağ ventrikül dalı ile bir veya birkaç adet akut marjinal dal vermektedir. Marjinal dallar, RCA' nın orta ve distal kısmından çıkmakta, sağ ventrikül anteriyor duvarını beslemekte ve LAD oklüzyonlarında kollateral dolaşım sağlamaktadır (52, 58, 61-62, 71-73).

Sağ dominant dolaşım varlığında RCA, akut marjinal dallarını verdikten sonra kalbin diyafragmatik yüzeyinde, kruks kordis düzeyinde sağ PDA ve sağ PLA dallarını vererek sonlanmaktadır. Kodominant dolaşım varlığında ise sadece sağ PDA dalını vermekte, sol dominant dolaşım varlığında ise akut marjinal dallarını verdikten sonra

sonlanmaktadır. PDA dalı, posteriyor interventriküler olukta ilerleyerek apekse kadar uzanmakta, sol ventrikülün inferiyor duvarını ve verdiği septal dallarla interventriküler septumun arka 1/3' ünü beslemekte, PLA dalı ise sol ventrikülün posteriyor duvarını beslemektedir. Ayrıca PDA dalı, LAD' nin septal dalları ile anastomoz oluşturarak interventriküler septumun beslenmesine katkıda bulunan bir kollateral ağ oluşturmaktadır. Atriyoventriküler nod arteri ise sağ dominant dolaşım varlığında, genellikle kruks kordis civarında PLA dalından çıkmaktadır. Dolayısıyla RCA, atriyoventriküler nodu yaklaşık %80-85 oranında ve sinoatriyal nodu yaklaşık %60 oranında beslemektedir (49, 52-54, 57, 62, 74).



Şekil 2.4. Sağ koroner arter anatomisi

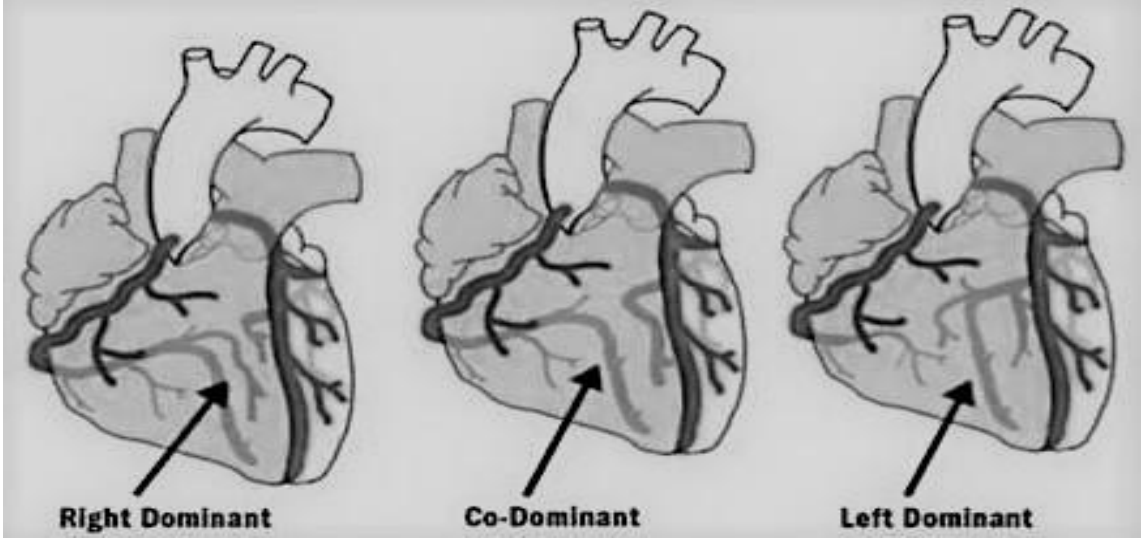
Koroner dominans durumuna göre değişmekle birlikte RCA, genellikle sağ ventrikül ön yüzünün 2/3' ünü, sağ ventrikül çıkış yolunu, kalbin sağ kenarını, sağ atriyumu, sol ventrikül inferiyor duvarının bazal ve orta kısmını, bazal inferiyor septumu, sol ventrikül posteriyor duvarının bir bölümünü, interventriküler septumun arka 1/3' ünü, posteromedial papiller kası, değişen derecelerde his demetini, sağ dal ileti demetini, sol dal ileti demetinin posteriyor kısmını, yaklaşık %80-85 oranında atriyoventriküler nodu ve yaklaşık %60 oranında sinoatriyal nodu beslemektedir (49, 52, 56, 62, 71).

2.1.3.5. Koroner Dominans

Koroner dominansi kavramı ilk kez Schelinger tarafından 1940 yılında tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre dominant koroner arter, sol ventrikülün diyafragmatik yüzünü ve interventriküler septumun posteriyor diyafragmatik yüzünü besleyen arterdir (75).

Koroner dominansi, posteriyor interventriküler olukta seyrederek sol ventrikülün inferiyor duvarını ve verdiği septal dallarla interventriküler septumun arka 1/3' ünü besleyen PDA dalı ile sol ventrikülün diyafragmatik yüzünü besleyen PLA dalının köken aldıkları koroner artere göre sınıflandırılmaktadır. Kaynaklara göre farklı oranlar olmakla birlikte olguların ortalama %80-85' inde RCA dominant arter olup kruks kordis düzeyinde PDA ve PLA dallarını vermekte, olguların ortalama %10-15' inde LCX dominant arter olup sol ventrikülün diyafragmatik yüzüne kadar seyrederek PDA ve PLA dallarını vermekte, olguların ortalama %5-10' unda ise kodominant dolaşım mevcut olup RCA, PDA dalını ve LCX, PLA dalını vererek sonlanmaktadır. Nadiren PDA ve PLA dalı hem RCA hem de LCX' ten çıkmakta ve böyle bir koroner dolaşım bu sınıflandırmanın dışında kalmaktadır. Sağ dominant dolaşım varlığında, LCX' in kalibrasyonu küçük ve uzunluğu kısa olup sol ventrikülün diyafragmatik yüzüne ulaşmadan OM dallarını verdikten sonra sonlanmaktadır. Sol dominant dolaşım varlığında ise RCA' nın kalibrasyonu küçük ve uzunluğu kısa olup kruks kordise ulaşmadan akut marjinal dallarını verdikten sonra sonlanmaktadır (52, 61-62, 76-79). Bazı çalışmalarda ise koroner dominansi için sadece PDA dalının köken aldığı artere bakılması gerektiği ifade edilmiştir. Buna göre PDA, RCA' dan çıkmakta ise sağ dominant dolaşım, LCX' ten çıkmakta ise sol dominant dolaşım, hem RCA hem de LCX orijinli iki adet PDA' nın varlığında ise kodominant dolaşım söz konusudur (60, 80).

Sağ dominant dolaşım varlığında, sol ventrikülün beslenmesinin %16' sı RCA tarafından, %84' ü ise %56' sı LAD ve %28' i LCX olmak üzere sol sistemden sağlanmaktadır. Sol dominant dolaşım varlığında ise %58' i LAD ve %42' si LCX tarafından olmak üzere sol ventrikülün beslenmesinin tamamı sol sistemden sağlanmaktadır (81).



Şekil 2.5. Koroner dominansi

2.2. Sağ Koroner Arter Morfolojisi

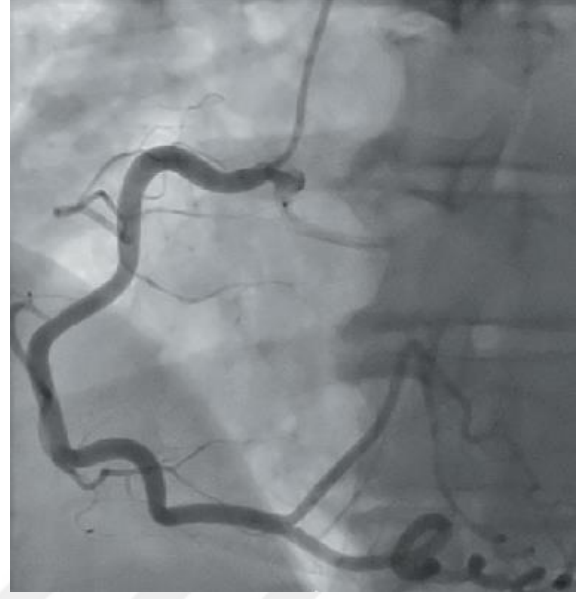
Sağ koroner arter, koroner anjiyografi görüntülerindeki geometrik özellikleri dikkate alınarak C-şekilli RCA ve sigma (Σ)-şekilli RCA olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı oranlar olmakla birlikte RCA morfolojisinin çoğunluğunu C-şekilli RCA oluşturmaktadır (13-15, 35, 36).

Literatürde RCA morfolojisi ile ilgili iki farklı tanımlama mevcuttur. İlk yapılan tanımlamada, RCA' nın en lateral iki noktası arasına bir çizgi çizilerek, bu çizgi ile arter arasındaki en uzun dikey genişlik olan eğri genişliği ve RCA' nın maksimum çapı ölçülmüştür. Eğri genişliği maksimum arter çapından daha büyük olan arterler sigma-şekilli RCA olarak sınıflandırılmıştır. Diğer bir deyişle sigma-şekilli RCA, en az arter genişliği kadar girintili bir arter olarak tanımlanmıştır. Sadece bir lateral noktası olan veya sigma-şekilli RCA kriterlerini karşılamayan diğer anatomik varyasyonların hepsi C-şekilli RCA olarak sınıflandırılmıştır (13). Diğer tanımlamada ise eğri genişliği, arterin en lateral ardışık iki noktası arasındaki mesafeden daha uzun olan arterler sigma-şekilli RCA, sadece bir lateral noktası olan veya sigma-şekilli RCA kriterlerini karşılamayan arterler ise C-şekilli RCA olarak kategorize edilmiştir (15).

a



b



Şekil 2.6. C-şekilli RCA (a) ve sigma-şekilli RCA (b)

Sağ koroner arter morfolojisi ile ilgili şu ana kadar az sayıda çalışma mevcuttur. Literatürdeki ilk çalışma Dvir ve ark. tarafından 2003 yılında yapılmış olup, C-şekilli RCA' nın sigma-şekilli RCA' dan daha sık aterosklerozla ilişkili olduğu, C-şekilli RCA' nın proksimal ve orta bölgesinde aterosklerotik lezyonların daha sık görüldüğü ve C-şekilli RCA' nın daha kısa olduğu bulunmuştur (13). Aynı grubun aynı hasta popülasyonu ile yaptığı daha önceki çalışmasında ise kısa bir RCA' nın ateroskleroz ile daha yakından ilişkili olduğunun bulunması bu sonucu desteklemektedir (12). Benzer şekilde daha eski birkaç çalışmada da kısa bir LMCA' nın ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (16-18).

Tortuozitesi yüksek olan damarlar daha uzun olacağı için sigma-şekilli RCA' nın orta bölgesinde bulunan kıvrım nedeni ile C-şekilli RCA' ya göre daha uzun olabileceği düşünülmektedir (12). Uzun bir RCA' nın içindeki basıncın, uzunluğuyla orantılı olarak nispeten az olması, kompliyansının iyi olması ve dolayısıyla kardiyak döngü pulsasyonlarını daha iyi tolere etmesi, sigma-şekilli RCA' nın ateroskleroz ile daha az ilişkili olmasını desteklemektedir (12, 17). Ayrıca önceki bir çalışma, bir arteriyel segmentin alt ağacı ne kadar uzunsa, o segmentin çapının da o kadar geniş olduğu sonucuna varmıştır (82). Bu nedenle, belirtildiği gibi genellikle sigma-şekilli RCA'ya göre daha kısa olan C-şekilli RCA' nın daha küçük bir çapa sahip olacağı ve bunun da vasküler hemodinamiyi etkileyerek aterogenez riskini artıracığı düşünülmektedir (13).

C-şekilli RCA' nın proksimal-orta bölgesinde, reolojik modelin, iç duvar boyunca düşük endotelial "shear stress" (ESS, kayma gerilimi, kan akış gerilimi) ve iç ve dış duvarlar arasında maksimum kayma gerilimi farkı ile karakterize olan hemodinamik olarak özel bir bölgeye sahip olduğu ve bunun da aterosklerotik plak gelişimi için uygun bir mikro çevre oluşturduğu düşünülmektedir. Sigma-şekilli RCA' nın ise orta bölgesindeki tortuozite nedeni ile hemodinamik olarak farklı bir akım paterni oluşturduğu ve buna bağlı olarak aterosklerotik plak gelişimi için daha düşük bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (19-20, 83-86). Altıntaş ve ark.' nın, RCA oklüzyonuna bağlı akut miyokard infarktüsü ile başvuran ve perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, C-şekilli RCA grubunda lezyon sıklığının proksimal ve orta bölgede anlamlı derecede fazla iken, sigma-şekilli RCA grubunda lezyon lokalizasyonu açısından farklılığın saptanmaması bu bulguyu desteklemektedir (36).

Demirbağ ve Yılmaz ise RCA şekli ile KAH' ın varlığı, yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, RCA' nın şeklinin diğer koroner arterlerin şekli ile ilişkili olduğunu, C-şekilli RCA' nın sadece RCA' da değil, diğer koroner arterlerde de KAH' ın varlığı, yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA koluna kıyasla damar skoru, yaygınlık skoru ve Gensini skoru anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve dolayısıyla C-şekilli RCA' nın KAH' ın şiddetinin ve yaygınlığının bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, C-şekilli RCA grubunda, düz LAD ve düz LCX sıklığının, sigma-şekilli RCA grubunda ise kıvrımlı LAD ve kıvrımlı LCX sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak C-şekilli RCA' sını olan hastalarda, LAD ve LCX' teki belirgin aterosklerozun şekillerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (15).

Arbel ve ark. tarafından, belirgin aterosklerotik lezyonu olmayan hastalarda, daha sonra yapılan bir çalışmada ise endotelial disfonksiyonun normal koroner arterler için ateroskleroz gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu göz önüne alınarak, RCA şekli ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. C-şekilli RCA grubunda, brakial arterde endotel bağımlı akım aracılı vazodilatasyon (FMD), sigma-şekilli RCA grubuna göre önemli ölçüde düşük saptanmış, brakial arter endotel fonksiyonunun koroner arter endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu da dikkate alınarak, literatürdeki bulguları destekleyecek şekilde C-şekilli RCA' nın aterogeneze eğilimli bir vasküler fenotip olduğu ileri sürülmüştür (14).

Sağ koroner arter morfolojisi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye yönelik farklı bir hipotez ise C-şekilli RCA' nın morfolojik yapısının, aterosklerozun bir nedeni değil, bir sonucu olduğu ve bu morfolojinin, muhtemelen aterosklerozdan kaynaklanan artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu şeklindedir. Bu teoriye göre sigma-şekilli RCA' lar, ateroskleroza bağlı olarak zamanla C-şekilli RCA' ya dönüşmekte ve kısalmaktadır. Dvir ve ark. tarafından yapılan çalışmada, az sayıda hastada ve kısa bir aralıkta da olsa, hastaların koroner anjiyografileri karşılaştırıldığında, RCA uzunluğunda veya morfolojisinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca literatürde şu ana kadar aterosklerotik hastalığa bağlı RCA morfolojisinde kayma veya kısalan bir RCA bildirilmemiştir (13, 14).

Güngör ve ark.' nın RCA oklüzyonuna bağlı akut inferior miyokard infarktüsü ile başvuran ve primer PKG uygulanan hastalarda yapmış oldukları çalışmada ise literatürdeki sonuçlardan farklı olarak, sigma-şekilli RCA' nın daha şiddetli KAH formu ile ilişkili olduğu ve uzun dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların, sigma-şekilli RCA grubunda, orta bölgedeki tortuyozite nedeni ile PKG' nin zaman alıcı olması ve etkinliğinin azalması, C-şekilli RCA koluna göre SYNTAX skorunun yüksek, lezyonun proksimal yerleşim oranının düşük, kapı-balon zamanının uzun ve PKG sonrası TIMI 3 akım oranının düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (35).

Alsancak ve ark. ise pozitif egzersiz stres testi (EST) nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve obstrüktif KAH saptanmayan hastalarda, koroner tortuyozite varlığı ve şiddeti ile sigma-şekilli RCA varlığının EST üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, koroner tortuyozitenin özel bir alt grubu olarak görülen sigma-şekilli RCA grubunda, egzersizle anjinal semptomların arttığını, koşma mesafesi ve Duke Koşu Bandı Skoru' nun (DTS) daha düşük olduğunu ve dolayısıyla yanlış pozitif EST oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamıştır (87). Bu bulguların, sigma-şekilli RCA' daki tortuyozitenin, kan akımı sırasında önemli bir enerji kaybına yol açmasına ve distal koroner vasküler yatakta kan akışını ve perfüzyon basıncını azaltarak iskemiye neden olmasına bağlı olabileceği ve ayrıca azalmış koroner kan akımına bağlı olarak endotelial disfonksiyonun ilerleyebileceği düşünülmektedir (88-91).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazma kaynaklı aterojenik lipoproteinlerin birikimine karşı gelişen immünoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıttır. Ateroskleroz; aort, iliofemoral, epikardiyal koroner, karotis, renal ve intrakranial arterler gibi büyük ve orta çaplı arterlerin primer olarak intima tabakasını multifokal şekilde tutan kronik ve progresif bir süreçtir. Nedeni net olarak bilinmemekle birlikte, internal mammarian arter ve intramiyokardiyal arterler ateroskleroza dirençli iken epikardiyal koroner arterler ise ateroskleroza en yatkın damarlardır (7-8, 92-93).

Aterosklerotik lezyonlar, farklı arterlerde benzer histopatolojik özellikler göstermesine rağmen tutulan artere bağlı olarak farklı klinik sonuçlara neden olmaktadır. Koroner arter tutulumuna bağlı angina pectoris ve miyokard infarktüsüne, karotis arteriyel sistemin tutulumuna bağlı inme ve geçici serebral iskemiye, periferik arteriyel sistemin tutulumuna bağlı ekstremitte iskemisine ve renal arter tutulumuna bağlı sistemik hipertansiyona neden olmaktadır (94-96).

Aterosklerozun en önemli komplikasyonu miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümdür. Günümüzde aterosklerozun, fetal gelişim döneminde başlayıp orta ve geç erişkin dönemde klinik bulgular gösteren progresif bir süreç olduğu bilinmektedir. Etiyolojik, patofizyolojik ve klinik açıdan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir süreçtir. Hayati önem arz eden klinik sonuçların gelişmemesi için iyi yönetilmesi gerekmektedir. Aterosklerozun progresyonunu engellemek, koruyucu kardiyolojinin önemli hedeflerinden birisidir (7, 93, 97-99).

2.3.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların en sık sebebi olan ateroskleroz, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Kişinin yaşam süresi ve hayat kalitesini etkilemesinin yanında ekonomik açıdan toplumsal maliyeti de yüksektir (100-102).

Aterosklerotik hastalıklar arasında en sık ölüm nedeni ise kardiyovasküler hastalıklardır. Dünya genelinde KAH' a bağlı ölüm oranları, eskiye göre azalmasına rağmen halen 35 yaş üstü kişilerdeki tüm ölümlerin üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır. Amerikan Kalp Derneği' nin (AHA), kalp hastalıkları ve inme istatistiklerine yönelik 2018

tarihli güncellemesinde, ABD’ de 20 yaş üstü kişiler arasında yaklaşık 16,5 milyon kişide KAH’ ın olduğu ve bunların da %55’ inin erkek olduğu bildirilmiştir (1, 2). Ülkemizde ise 1990 yılından beri devam etmekte olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, erişkin nüfusta KAH prevalansı %3,8’ dir. 60-69 yaş grubunda ise prevalansın %14’ü geçtiği gözlenmektedir. KAH oranı erkeklerde %4,1 ve kadınlarda %3,5 olarak bildirilmiştir. Yıllık insidans ise erkeklerde 840/100000, kadınlarda ise 620/100000 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmanın verilerine göre ülkemizde KAH’ a bağlı ölümler, tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42,6’ sını oluşturmaktadır. KAH’ ın yıllık mortalitesi ise erkeklerde 510/100000 ve kadınlarda 530/100000 olarak bildirilmiştir. 45-74 yaş aralığı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede, ülkemizde KAH’ a bağlı ölümlerin, Avrupa ülkelerine kıyasla, her iki cinsiyette de daha yüksek seviyede olduğu gözlenmektedir. Nüfusumuzun gelişmekte olan diğer ülkelere benzer şekilde genç olmasına karşılık KAH mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş ülkelerdeki kadar yüksek olması, ateroskleroz sürecinin daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (3-6).

2.3.3. Patogenez

Ateroskleroz patogenezinde, birbiriyle bağlantılı çok sayıda karmaşık mekanizmanın etkisinin olması, günümüze kadar sürecin net olarak anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Bu kompleks mekanizmaları açıklamak için endotel disfonksiyonunun, dislipideminin, oksidatif stresin, düz kas hücrelerinin neoplastik proliferasyonunun, hiperkoagülabilitenin ve inflamasyonun ön planda rol aldığını ileri süren farklı teoriler bildirilmiştir. Bu teorilerden daha fazla kabul görenler; lipid hipotezi, hasara yanıt hipotezi, monoklonal hipotez ve inflamasyon teorisidir (103).

Lipid hipotezi: Goldstein ve Brown tarafından ileri sürülen bu hipoteze göre ateroskleroza başlatan primer olay hiperlipidemidir. Dolaşımdaki yüksek lipid konsantrasyonuna veya sürekli artan LDL’ ye bağlı olarak arter duvarında lipid birikmekte ve aterosklerotik lezyonlar oluşmaktadır (104, 105).

Hasara yanıt hipotezi: Ross ve Glomset, 1974’ te, travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, ateroskleroz patogenezini ile ilgili olarak hasara yanıt hipotezini ileri sürmüştür. Bu hipoteze göre endotel disfonksiyonunun tetiklediği olaylarla ateroskleroz başlamaktadır. Mekanik travma, toksik veya enfeksiyöz ajanlara maruziyet, okside lipoproteinlere maruziyet ve endojen inflamatuvar sinyaller gibi

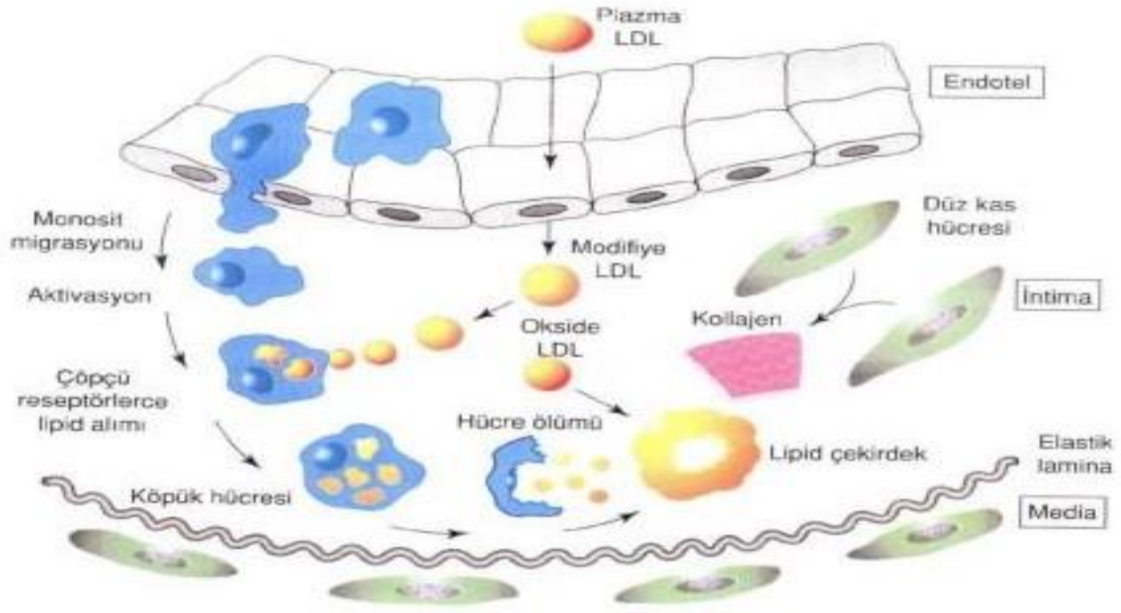
birçok faktörün etkisiyle endotel hasarı gelişmekte ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonu oluşmaktadır. Buna bağlı olarak endotelin bariyer fonksiyonu bozularak permeabilitesi artmakta ve lipoproteinler subintimal bölgeye sızmaktadır. Hasarlı kısımda salgılanan bazı mediatörler aracılığıyla endotel hücreleri, monositler/makrofajlar, T lenfositler ve media ya da intima tabakasında bulunan düz kas hücreleri arasında çeşitli hücrel etkileşimler olmakta, ayrıca ekstraselüler matriks oluşumu ve intimada düz kas hücre proliferasyonu gerçekleşmektedir (106, 107).

Monoklonal hipotez: Benditt tarafından ileri sürülen bu hipoteze göre ateroskleroza başlatan primer olay, tek bir düz kas hücre klonunun neoplastik proliferasyonudur. Sigara dumanı gibi ekzojen kimyasalların, lipoproteinler gibi endojen metabolitlerin ve herpesvirüs gibi bazı virüslerin neden olduğu mutasyonlar sonucunda düz kas hücrelerinde monoklonal proliferasyon geliştiği öne sürülmüştür (108).

İnflamasyon teorisi: Hiperlipidemi oluşturulan çeşitli hayvan modellerinde inflamasyon belirtilerinin ortaya çıkması üzerine ileri sürülmüştür. İnflamasyon teorisi, immün sistemin subintimal bölgedeki lipid infiltrasyonuna bağlı olarak aktive olduğunu ve aterosklerozdaki primer olayın inflamasyon olduğunu öne sürmektedir (109, 110).

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili olarak günümüze kadar birçok teori öne sürülmüş olmakla birlikte, geçerliliği en fazla kabul gören hipotez, endotelial disfonksiyonun tetiklemesiyle oluşan hasara yanıt hipotezidir. Daha sonra yapılan çalışmalar, bu hipotezin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığını, kronik inflamasyonun, aterosklerozun her aşamasında etkili olduğunu ve risk faktörlerinin her birinin inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğunu göstermiştir (112-114).

Aterogeneizde, endotel hücreleri, monositler/makrofajlar, lökositler, T lenfositler, düz kas hücreleri, trombositler, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler rol oynamaktadır. Ateroskleroz patogenezinde; endotel disfonksiyonu, ekstraselüler lipid birikimi ve LDL'nin oksidasyonu, lökositlerin birikimi, intraselüler lipid birikimi ve köpük hücresi oluşumu, düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu, lipid çekirdeğin oluşumu, fibröz kapsül oluşumu, plak vaskülarizasyonu, vasküler remodeling, plak progresyonu ve trombüs gelişimi gibi birbiriyle bağlantılı birçok basamak bulunmaktadır (95).



Şekil 2.7. Temel ateroskleroz süreci

2.3.3.1. Endotel Disfonksiyonu

Hasara yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezindeki ilk basamak endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu, mekanik travmaya, toksik veya enfeksiyöz ajanlara, okside lipoproteinlere ve endojen inflamatuvar sinyallere maruziyet gibi birçok faktörün etkisiyle oluşan endotel hasarı sonucu gelişmektedir. Bu tehditlere karşı endotelin gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıt, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (106, 107).

DM, HT, HL, sigara, ileri yaş gibi geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra inflamasyon, enfeksiyon, hiperhomosisteinemi ve obezite gibi durumlar da farklı mekanizmalar yoluyla endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu, KAH' ın tüm aşamalarında ve komplikasyonların oluşumunda en kritik patogenezi oluşturmaktadır (115-117).

İntimada tek sıralı hücre tabakası şeklinde dizilerek tüm dolaşım sisteminin iç yüzeyini kaplayan endotel hücreleri, seçici geçirgen bir bariyer olup kan ile potansiyel trombojenik subendotelyal dokular arasında tromboerezistan bir tabaka oluşturmaktadır. Endotel, otokrin ve parakrin etkili salgılarıyla, vasküler tonusun korunmasında, hemostazın sağlanmasında ve inflamasyonun regülasyonunda rol oynamaktadır. Bu fonksiyonlarının çoğunu salgıladığı nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Endotel kökenli NO bilinen en potent vazodilatördür. Ayrıca NO bazı sitokinleri ve adezyon moleküllerini

baskılayarak, lökosit adezyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, bazı büyüme faktörlerinin salınımını, trombosit agregasyonunu, düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu inhibe etmektedir (8, 118-121).

Endotel fonksiyon bozukluğunda, ilk olarak NO aracılı endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır. NO ve prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin salgısı azalırken endotelin-1 (ET-1) ve anjiyotensin-2 (Anj-2) gibi vazokonstrüktör maddelerin salgısı artmakta ve vazokonstrüktör yanıt oluşmaktadır. Endotelin bariyer fonksiyonu bozulmakta ve aterojenik maddelere karşı geçirgenlik artmaktadır. Ayrıca disfonksiyone endotel yüzeyinde lökosit toplanmasını destekleyen adezyon moleküllerinin uyarılmasında, bazı kemoatraktan maddelerin, büyüme faktörlerinin, prokoagüan maddelerin, serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımında artış olmaktadır. Dolayısıyla endotel, ateroskleroza karşı koruyucu fenotipini yitirmekte ve ateroskleroz süreci başlamaktadır (113, 122-128).

2.3.3.2. Ekstraselüler Lipid Birikimi ve LDL' nin Oksidasyonu

Endotel hücreleri arasındaki bağlar oldukça sıkı olup lipoprotein gibi büyük moleküller, endotel bariyerini sadece plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilmektedir. Bu da normal endotel fonksiyonu ve kan lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu ve kronik hiperlipidemi varlığında ise bariyer fonksiyonu bozulan endotelin, LDL başta olmak üzere lipoprotein partiküllerine geçirgenliği artmakta ve lipoproteinler intimada birikmektedir. Bu birikimin, transendotelial permeabilitenin arttığı vasküler dallanma bölgelerinde daha fazla olduğu düşünülmektedir (129-134).

LDL transportu; proteoglikan, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleri ile LDL bileşeni olan apolipoprotein B (apo-B)' nin etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Lipoprotein partikülleri, intima içinde proteoglikanlara bağlanarak birikmektedir. Proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri, oksidasyona ve diğer kimyasal modifikasyonlara daha duyarlı hale gelmektedir. Ayrıca bu bölgede mikrovasküler sistem yetersiz olduğu için biriken lipoprotein partiküllerinin intimadan eliminasyonu sınırlı olmaktadır (135-140).

İntimada ekstraselüler matrikste proteoglikana bağlı olarak bulunan LDL, endotel hücresi, makrofaj ve düz kas hücresi tarafından okside edilmektedir. LDL' nin ilk olarak oksidasyonu, endotel hücresi tarafından yapılmakta, bu aşamada LDL' nin yapısındaki apo B-100 değişmemekte ve bu nedenle oluşan lipoprotein partikülüne, çok az değiştirilmiş

LDL (minimally modified LDL, mmLDL) adı verilmektedir. Bu mmLDL partikülleri, klasik LDL reseptörleri tarafından tanınırken, makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından tanınmamakta ve dolayısıyla köpük hücre oluşumuna katılamamaktadır. Daha sonra mmLDL, makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, serbest oksijen radikalleri ve malondialdehitin etkisiyle tekrar okside olmakta ve malondialdehit, apo B-100 proteininin lizin halkasının değişmesine neden olmaktadır. Böylece Apo B-100 proteininin yapısı değişmiş olan okside LDL partikülleri, makrofaj üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından tanınmaktadır (127, 141-143).

Okside LDL; endotel adezyon moleküllerinin, bazı kemokinlerin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasını uyarmakta, monosit ve T lenfositlerin adezyonunu kolaylaştırmakta, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri için sitotoksik etki göstermekte ve çöpçü reseptörler tarafından tanınarak makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından fagosite edilmektedir (127, 144).

2.3.3.3. Lökositlerin Birikimi

Lökositlerin subendotelyal bölgede birikimi, endotel disfonksiyonu ve LDL oksidasyonu sonucu salgılanması artan bazı adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler aracılığıyla, lökosit adezyonu ve migrasyonu olarak iki aşamada gerçekleşmektedir (145).

Normal endotel hücreleri lökositlerin adezyonuna karşı dirençlidir. Endotel disfonksiyonu ve LDL oksidasyonu sonrası endotel adezyon moleküllerinin salgılanmasının uyarılması sonucu lökosit adezyonu gerçekleşmektedir. Başlıca lökosit adezyon molekülleri; immünglobulin süperailisine ait vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile selektinler (E-selektin ve P-selektin) olmak üzere iki gruptur. VCAM-1, monositlerin ve T-lenfositlerin adezyonunda rol oynamaktadır. Monositlerin ve T-lenfositlerin yüzeyinde VCAM-1 için reseptör görevi gören VLA-4 (very late antijen-4, integrin) bulunmakta ve VCAM-1 ile etkileşimi sonucu adezyon gerçekleşmektedir (146-148). ICAM-1 ise endotel hücrelerinden daha düşük seviyede salgılanmakta, VCAM-1'e göre daha az seçici davranarak tüm lökosit alt grupları ile etkileşime girmekte ve dolayısıyla aterogenezde daha az rol oynamaktadır (149). Selektinler grubunda ise endotelden daha düşük seviyede salgılanıp aterogenezde çok az katkısı olan endotelyal selektin (E-selektin), polimorfonükleer lökositlerin adezyonunda rol oynamaktadır (150). Aterogenezde daha fazla katkısı olan platelet

selektin (P-selektin) ise endotelden daha yüksek düzeyde salgılanmakta ve lökositlerin endotel üzerindeki yuvarlanma hareketinde görev almaktadır (151).

Lökositlerin, endotele adezyonundan sonra subendotelyal bölgeye göç edebilmesi için bazı kemoatraktan moleküller tarafından uyarılması gerekmektedir. Okside LDL, endotel hücrelerinden MCP-1' in (monosit kemoatraktan protein-1) salgılanmasını uyarmaktadır. MCP-1, güçlü bir kemokin olup monositlerdeki CCR-2 (kemokin (C-C motif) reseptör-2) reseptörlerine bağlanarak monositlerin subendotelyal bölgeye göçünü sağlamaktadır. Monositlerin migrasyonunu uyaran diğer kemokinler ise interlökin-8 (IL-8) ve fraktalkindir. T lenfositlerin migrasyonunu uyaran kemokinler ise IP-10 (Interferon-gama inducible protein-10), MIG (monokine induced by gamma-interferon) ve I-TAC (interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant)' dir (95, 152-153).

2.3.3.4. İntraselüler Lipid Birikimi ve Köpük Hücresi Oluşumu

Subendotelyal bölgede toplanan monositler, endotel hücrelerinden salınan M-CSF (makrofaj koloni stimüle edici faktör)' nin etkisiyle makrofajlara dönüşmektedir. Makrofajlar, CD36 ve CD68 (makrosialin) başta olmak üzere çöpçü reseptörler (SR, scavenger reseptörler) aracılığıyla okside LDL' yi fagosite ederek parçalamakta ve kolesterol esterleri şeklinde depolamaktadır. Özellikle CD36 okside LDL için spesifiktir. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, SR sayısında bir azalmaya neden olmadığından, makrofajlarda lipid birikimi devam etmekte ve sonuçta köpük hücreleri oluşmaktadır. Köpük hücreleri, üzerinde SR bulunan düz kas hücreleri tarafından da nadiren oluşturulmaktadır. Ancak çoğunlukla köpük hücrelerin kaynağı, lipid yüklü makrofajlardır (154-158).

Köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar, başta M-CSF olmak üzere IL-3 ve GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi mitojenik uyaranların etkisiyle bölünerek çoğalmaktadır. Köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstraselüler lipidin birlikte birikmesiyle aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgilenme oluşmaktadır. Yağlı çizgilenme, lümen içine uzanmadığından klinik olarak semptoma neden olmamaktadır. Ancak köpük hücreleri, TNF- α ve MMP (matriks metalloproteinazlar)' ler gibi inflamatuvar sitokinler salgılayarak plak progresyonuna neden olmaktadır (8, 95, 159).

2.3.3.5. Düz Kas Hücrelerinin Göçü ve Proliferasyonu

Düz kas hücreleri, yağlı çizgilenmeden plak oluşumuna geçiş aşamasında önemli bir rol oynamaktadır. Aterosklerotik lezyon bölgesindeki makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi büyüme faktörleri, sitokinler ve kemoatraktan moleküllerin uyarısıyla media tabakasındaki düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve proliferasyonu gerçekleşmektedir. Ayrıca benzer uyarıların etkisiyle intimadaki düz kas hücreleri; proteoglikanlar, kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini sentezlemektedir (160, 161).

Ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimi, kollajen ve proteoglikanlar gibi matriks bileşenlerinin yıkımına neden olan, makrofajlardan ve düz kas hücrelerinden salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinen katabolik enzimler tarafından kontrol edilmektedir. Düz kas hücrelerinin çoğalması ise apoptozu uyaran sitotoksik T lenfositler (CD8+) tarafından kontrol edilmektedir (162, 163).

Sonuç olarak intimada çoğalan düz kas hücreleri, ekstraselüler matriks bileşenlerini sentezleyerek fibröz kapsül oluşmasını sağlamakta ve dolayısıyla yağlı çizgilenmeyi olgun bir ateroma dönüştürerek aterosklerotik lezyonun progresyonuna katkıda bulunmaktadır (164).

2.3.3.6. Lipid Çekirdeğin Oluşumu

Aterosklerotik lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikimi meydana gelmektedir. Ekstraselüler lipid birikiminin; dolaşımdaki LDL' nin doğrudan intimadaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölümü sonucu depolanmış kolesterol esterlerinin açığa çıkması şeklinde iki kaynağı olduğu düşünülmektedir. Köpük hücrelerinin, ekstraselüler lipid birikiminde esas kaynak olduğu kabul edilmektedir. Köpük hücrelerinin ölümünde, LDL oksidasyonuna bağlı oluşan peroksidlerin de rolü olmakla birlikte temel mekanizma apoptozdur. Köpük hücrelerinin apoptozunda, M-CSF gibi büyüme faktörlerinin azalmasının yanı sıra TNF- α ' nın da rolü mevcuttur (165).

Sonuçta intimanın bağ dokusu içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklar şeklinde lipid çekirdek oluşmaktadır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üstünde henüz fibröz kapsül bulunmamaktadır (127).

2.3.3.7. Fibröz Kapsül Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlığın temel görevi, kan ile aterosklerotik lezyonun merkezindeki trombojenik lipid çekirdeğin temasını engellemektir. Bu fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği ekstraselüler matriks bileşenlerinden oluşmaktadır. Makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan PDGF ve FGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinler düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonunu, proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezini uyarmaktadır. Platelet ve makrofajlardan salgılanan TNF- α ise potent bir bağ dokusu sentezi stimülatörü olmasına rağmen bilinen en güçlü düz kas hücre proliferasyon inhibitörüdür (160, 161).

Günümüzde fibröz kapsülün dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir taraftan düz kas hücreleri tarafından ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezi sürerken, diğer taraftan makrofajlardan ve düz kas hücrelerinden salgılanan MMP' ler aracılığıyla bağ dokusu yıkımı gerçekleşmektedir. Dolayısıyla bu yapım ve yıkım sürecini uyaran ve baskılayan maddeler arasındaki etkileşim, fibröz kapsül oluşumunu etkilemektedir. Lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan lezyon, fibroaterom olarak adlandırılmaktadır (162, 164).

2.3.3.8. Plak Vaskülarizasyonu

Vasküler sistemde adventisya tabakası ve media tabakasının eksternal elastik laminaya komşu dıştaki 2/3' lük bölümü vasa vasorumlardan, intima tabakası ve media tabakasının internal elastik laminaya komşu içteki 1/3' lük kısmı ise damar lümeninden difüzyonla beslenmektedir (45). Ateroskleroza bağlı gelişen arter duvarındaki kalınlaşmalar, difüzyon mesafesinin artmasına ve difüzyonla perfüzyonun bozulmasına neden olmaktadır. Aterogeneizde düz kas hücreleri gibi endotel hücreleri de plak içine göç ederek çoğalmaktadır. Difüzyonla perfüzyonun bozulmasına bağlı oluşan hipoksiye sekonder olarak bazı büyüme faktörleri salgılanmakta ve endotel hücreleri tarafından yeni damar gelişimini uyarmaktadır. FGF, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), PlGF (plasental büyüme faktörü) ve onkostatin-M' nin endotel hücrelerini uyarması sonucu neovaskülarizasyon gerçekleşmektedir. Oluşan bu yeni damarlar, iyi gelişmemiş olup dayanıklı değildir ve bu nedenle de plak içine kanamaya müsait damarlardır. Ayrıca neovaskülarizasyon, aterosklerotik plağın hızlı büyümesine ve plak rüptürüne zemin hazırlamaktadır (166-168).

2.3.3.9. Vasküler Yeniden Şekillenme (Remodeling)

Vasküler yeniden şekillenme, dış uyaranlara karşı damar duvarının, hücresel ve ekstraselüler bileşenlerini tekrar organize edebilme özelliğidir. Seymour Glagov tarafından 1987 yılında ilk kez tanımlanmış olup, arter duvarının büyüyen aterosklerotik plağa cevap olarak dışarı doğru genişleyebileceği gösterilmiştir. Ancak Glagov Fenomeni olarak da bilinen bu tanımlamaya göre obstrüksiyon %40' a ulaştıktan sonra arter duvarındaki adaptif genişleme yetersiz kalmakta ve normal kan akışı bozularak iskemi gelişmektedir (169, 170).

Vasküler remodeling, hasara yanıt olarak vasküler düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu, apoptozu ve ekstraselüler matriks metabolizmasındaki değişiklikleri kapsamaktadır. Vasküler yeniden şekillenmede, ekstraselüler matriks bileşenlerinin yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin önemli olduğu ve bu açıdan ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımında ve plak rüptüründe etkili olan MMP' lerin kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca MMP' lerin media tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesine sebep olduğu ileri sürülmüştür (171-173).

Vasküler remodeling iki şekilde olmaktadır. Damar duvarı, gelişen aterosklerotik plağa genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilmektedir. Aterosklerotik plağın olduğu bölgede damar duvarının, arter lümeninde obstrüksiyona neden olmadan dışarı doğru genişlemesine pozitif (ekspansif) remodeling adı verilmektedir. Pozitif remodeling gelişen arterlerde, plak yükü %40' a ulaşana kadar obstrüksiyon gelişmemektedir. Aterosklerotik plağın lümeninde obstrüksiyon oluşturacak şekilde damar duvarında içeri doğru büyümesi ise negatif (konstrüktif) remodeling olarak isimlendirilmektedir. Pozitif remodeling gelişen plaklarda, plak rüptürü ve akut koroner olaylar daha sık gözlenirken, negatif remodeling gelişen plaklarda daha çok stabil angina pectoris gözlenmektedir (96, 174).

Vasküler yeniden şekillenme, damar açıklığının sürdürülmesinde önemli bir mekanizmadır. İnvasküler ultrasonografi (IVUS) gibi yöntemlerin, koroner anjiyografide normal olarak değerlendirilen bazı arter bölümlerinde aterosklerotik sürecin başladığını göstermesi, bu mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (175).

2.3.3.10. Plak Progresyonu ve Trombüs Gelişimi

Aterosklerotik plak, kolesterol ve kolesterol esterleri ile kaplı lipid çekirdek ile fibröz kapsülden oluşmaktadır. Koroner plakların büyük bölümü klinik olarak sessiz kalmaktadır. Oluşan aterosklerotik plağın klinik sonuçlara neden olmasına kadar genellikle uzun yıllar

geçmektedir. Arter lümeninde %60 ve üzeri obstrüksiyon gelişmesi ve dokunun perfüzyon ihtiyacının artması ile iskemik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Az sayıda plak ise daha erken dönemde komplike olup akut tromboz oluşturmakta ve önemli klinik sonuçlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar aterosklerotik plağın, oluşturduğu obstrüksiyondan ziyade bileşimine ve dış uyaranlara hassasiyetine bağlı olarak trombüs kaynaklı önemli klinik sonuçlara neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan aterosklerotik plaklar, komplikasyon riskine göre histopatolojik olarak stabil plak ve hassas plak olarak ikiye ayrılmaktadır (176-178).

Stabil (kararlı) plak: Komplike olma riski daha düşük olan plaklardır. Stabil plakta, düz kas hücreleri ve kollajen başta olmak üzere ekstraselüler matriks bileşenleri bakımından zengin, kalın bir fibröz başlık mevcut olup, başlığın kalınlığı plağın tüm bölümlerinde benzer düzeydedir. Kalın fibröz başlık sayesinde stabil plak, mekanik travmalara karşı daha dirençlidir. Kalın bir fibröz başlığa rağmen, lezyon hacminin maksimum %40'ını oluşturan küçük bir lipid çekirdek mevcuttur. Düz kas hücreleri hem plağın mekanik gücünü artırmakta hem de sentezlediği kollajen sayesinde plak onarımını sağlamaktadır. Stabil plaklarda inflamatuvar hücre sayısı nispeten az olup zamanla kalsifikasyon gözlenebilmektedir. Stabil plaklar, arter lümen çapında ani değişikliklere neden olmamakta, zaman içerisinde büyüyerek obstrüksiyon oluşturup perfüzyonu bozmaktadır. Stabil plak, koroner arterlerde kritik düzeyde obstrüksiyon yapacak kadar büyüdüğünde, klinik olarak genellikle stabil angina pectoris görülmektedir (8, 161, 179).

Hassas (kararsız, unstabil) plak: Komplike olma riski yüksek olan kolay hasar görebilecek plaklardır. Kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık ile plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan büyük ve fragil bir lipid çekirdek mevcuttur. Ayrıca başta makrofajlar olmak üzere çok sayıda inflamatuvar hücreye karşılık az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Hassas plaklarda MMP aktivitesi yüksek olup ekstraselüler matriks bileşenlerinin yapım-yıkım dengesi yıkım lehine artmıştır. Ayrıca hassas plaklarda pozitif remodeling ve neovaskülarizasyon daha fazla görülmektedir. Hassas plaklar, plak rüptürü ve trombüs gelişim ihtimali yüksek olan tehlikeli plaklardır. Koroner arterlerde hassas plağın rüptüre olup üzerine trombüs gelişmesi; unstabil angina pectoris, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümün en sık sebebidir. Hassas plaklar, bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, akut koroner sendromdan sorumlu olanların %80-90 kadarını oluşturduğu bildirilmiştir. Hassas plakların hasarlanmaya en duyarlı bölgesi, omuz bölgesi olarak tanımlanan, inflamatuvar hücrelerin en yoğun olarak bulunduğu, fibröz

kapsülün damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamatuar hücrelerin oluşturduğu bu hasarlanma, sadece büyük plaklarda değil, hemodinamik olarak önemli olmayıp klinik bulgu vermeyen ve koroner anjiyografide saptanamayan küçük plaklarda da gelişebilmektedir (180-185).

Tablo 2.1. Hassas Plak ve Stabil Plakın Ayırt Edici Özellikleri (186)

	Hassas Plak	Stabil Plak
Fibröz başlık	İnce	Kalın
Lipid çekirdek	Büyük	Küçük
İnflamatuar hücreler	Fazla	Az
Düz kas hücreleri	Az	Fazla
Neovaskülarizasyon	Fazla	Az
Kanama	Var	Yok
Kalsifikasyon	Yok	Var
Pozitif remodeling	Fazla	Az
MMP aktivasyonu	Fazla	Az
Nekroz	Var	Yok
Apoptoz	Fazla	Az

Aterosklerotik plakın progresyonu esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde apoptoza bağlı ölümler gerçekleşmektedir. Apoptoz, plakın stabil yapısını bozarak plak rüptürüne zemin hazırlamaktadır. Düz kas hücrelerinin apoptozu, ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretiminin azalmasına ve dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin apoptozu ise plak erozyonuna neden olmaktadır. Trombüs gelişiminde altta yatan temel neden, plak erozyonu ve plak rüptürü gelişimi gibi aterosklerotik plakın fiziksel yapısındaki bozulmadır. Aterosklerotik plakın fibröz kapsülünün yırtılması, trombüs oluşumundaki en sık patoloji olup akut miyokard infarktüsü olgularının %70' inden sorumludur. Trombüs gelişimindeki diğer önemli patoloji ise intimal erozyon olup özellikle ani kardiyak ölümle sonuçlanan akut miyokard infarktüsü olgularının %25' inden sorumludur (182, 186).

Plak rüptürü, plağın fibröz başlığı üzerindeki mekanik baskı ve fibröz başlığın bu baskıya karşı dayanıklılığı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oluşmaktadır. Fibröz başlığın dış uyaranlara karşı dayanıklılığını belirleyen temel faktör, düz kas hücreleri tarafından üretilen başta kollajen olmak üzere ekstraselüler matriks bileşenleridir. FGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezini uyarırken, MMP' ler ve elastolitik katepsinler ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımını gerçekleştirmektedir. Aterosklerotik plakta MMP ve elastolitik katepsinlerin aktivitesinin artması, ekstraselüler matriks bileşenlerinin giderek azalmasına, fibröz başlığın zayıflamasına ve dolayısıyla mekanik strese dayanamayarak rüptüre olmasına neden olmaktadır (161, 171, 187).

Plak erozyonunun fizyopatolojisi daha az bilinmekte olup temel mekanizmanın endotel hücrelerinin apoptozu ve MMP' lerin bazal laminada hasar oluşturmaya bağlı olarak endotel hücrelerinin ayrışması olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda, hipertansiflerde, diyabetiklerde ve hipertrigliseridemi olanlarda prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (183, 188).

Aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün hasarlanmasına bağlı olarak açığa çıkan lipid çekirdeğin trombojenik içeriği ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombüs oluşumunu tetiklemektedir. Aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla trombositlerin adezyonu, aktivasyonu, agregasyonu ve pıhtılaşma kaskadı uyarılmaktadır. Hasarlanma ile açığa çıkan doku faktörü, faktör VIIa ile etkileşerek ekstrinsek yolu, kollajen ise faktör XII' yi aktive ederek intrinsek yolu harekete geçirmekte ve sonuçta hasarlanmış plak üzerinde trombüs oluşmaktadır. Endotel hasarı ile başlayıp trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu ile devam eden süreç, plak rüptürünün derecesi ve hiperkoagülabilité gibi değişkenlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi unstabil angina pectoris, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm gibi klinik sonuçlara da neden olabilmektedir. Plak rüptürüne bağlı gelişen akut koroner sendromların ciddiyeti, trombüsün miktarı ve lümeninde oluşturduğu obstrüksiyonun derecesiyle yakından ilişkilidir. Bu açıdan arter duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki trombojenik materyal, hiperkoagülabilité ve vazospazm gibi hemodinamik faktörler, aterosklerotik plak bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan trombüsün ciddiyetinin en önemli belirleyicileridir (156, 189-192).

2.3.4. Aterosklerotik Lezyon Gelişim Evreleri

Aterosklerotik lezyonlarla ilgili, immünohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopisi kullanılarak, histopatolojik açıdan ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında Amerikan Kalp Derneği Damar Lezyonları Komitesi, 1995 yılında, aterosklerotik lezyonları, ilerleme sürecini klinik bulgularla eşleştirerek beş evreye ve sekiz tipe ayırmıştır (193-196).

Evre 1

Genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülen küçük bir lezyon olup klinik bulgu vermemektedir. Tip I-III lezyonlar bu evreye girmektedir.

Tip I lezyon: En erken lezyondur. Az sayıda lipid birikimi ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Tip I lezyon, koroner arterlerde genellikle adaptif intimal kalınlaşma ile birlikte görülmektedir. Yenidoğan bebeklerin %45'inde tip I lezyon mevcut olup, bu lezyonlar çocukluk döneminin ilk yıllarında azalıp 10 yaş civarında tekrar artmaktadır.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri tip I lezyona göre daha fazla olup tipik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Az miktarda T lenfosit, mast hücreleri ve lipid içeren düz kas hücreleri de mevcuttur.

-Tip IIa lezyon: Genellikle adaptif intimal kalınlaşmanın olduğu segmentler gibi aterosklerotik lezyon gelişmesine eğilimli olan bölgelerde bulunan ilerleyici alt gruptur.

-Tip IIb lezyon: Aterosklerotik lezyon gelişimi açısından daha az duyarlı bölgelerde bulunan ve genellikle ilerleyici olmayan alt gruptur.

Tip III lezyon: Aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk lezyon tipi olup tip II lezyondan en önemli farkı küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Tip III lezyonun varlığının, gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Evre 2

Herhangi bir semptom olmamasına rağmen artık bir aterom plağı mevcuttur. Tip IV ve Va lezyonlar bu evrededir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açık lezyonlardır

Tip IV lezyon: Ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücre içermeyen bir lipid depozit havuzu oluşmuştur. Lipidlerin kaynağı dejenere olmuş köpük hücreleri ve lipoproteinlerin doğrudan birikimidir. Bu lipid çekirdeğin çevresi düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler ve

bağ dokusu ile kaplanmıştır. Plak içi vaskülarizasyon başlamıştır. Tip IV lezyonlar genellikle yarım ay şeklinde olup damar duvarının kalınlığını artmasına ve damarın dış konturunun oval şekil almasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen plak rüptürü potansiyeli yüksek olması nedeni ile bu lezyonların, erken dönemde IVUS, MRI veya vasküler lezyonlar için afinitesi yüksek olan radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemlidir.

Tip Va lezyon: Lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibröz doku, proliferen olan ve kollajen ile proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini üreten düz kas hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Lipidlerden ve fibröz bileşenlerden oluşan bu lezyon, fibroaterom plağı olarak da ifade edilmektedir. Kollajen bu lezyonun baskın bileşeni olup plak hacminin çoğunu oluşturmaktadır. Tip IV lezyona göre vaskülarizasyon daha belirgindir. Bu lezyonlar oldukça büyük olup arterde remodeling ile kompensasyon olmamakta, arter lümeni daralmaktadır ve bu nedenle de koroner anjiyografi ile saptanabilmektedir. Tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermesine rağmen plak rüptürlerinin çoğu, bu tip lezyonlarda görülmektedir.

Evre 3

Tip VI lezyonları içermektedir.

Tip VI lezyon: Evre 2 lezyonlarda plak rüptürü, fissürü, ülserasyonu, erozyonu ya da nadiren yeni oluşan kapillerdeki hemoraji sonucu gelişen komplike lezyonlardır. Bütünlüğü bozulan plak üzerine trombüs gelişimi söz konusudur. Trombüse bağlı oklüzyon gelişmesi halinde evre 4 lezyon oluşmakta, trombüs tıkaçıcı büyüklükte değilse de damar çapındaki hızlı daralma angina pektoris nedeni olmaktadır. Mortalite ve morbiditeden en çok sorumlu olan tiptir. Kararsız angina pektoris ve akut miyokard infarktüsünden, nadir durumlar dışında tip VI lezyon sorumludur.

Evre 4

Akut komplike olmuş tip IV lezyonları içermektedir. Evre 3'teki lezyonlardan farkı, daha büyük bir trombüsün oluşmasıdır. Bu trombüs oklüzyon oluşturarak akut koroner sendroma nedeni olmaktadır.

Evre 5

Evre 3 ile 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve oluşan trombüsün organize olması sonucu plağın boyutu artmakta ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ve tip Vc lezyonlar oluşmaktadır.

Tip Vb ve Vc lezyonlar: Arter lümeninde önemli düzeyde darlık oluşturdukları için angina pektorisine sebep olmaktadır. Fakat iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım meydana gelmiş ise klinik olarak sessiz seyretme ihtimalleri mevcuttur.

AHA'nın bu sınıflamasına 2003 yılında iki tip lezyon daha ilave edilmiştir:

Tip VII lezyon: Lipid içeriği az olup özellikle kalsiyum başta olmak üzere mineral içeriği fazla olan lezyonlardır.

Tip VIII lezyon: Lipid çekirdeğinin bulunmadığı, lipid içeriğinin çok az olduğu ancak kollajenden zengin fibröz bağ dokusunun fazla olduğu lezyonlardır.

Tip VII ve VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar, tip VII ve VIII lezyona dönüşebilirse klinik açıdan büyük fayda sağlanacaktır.

2.3.5. Risk Faktörleri

Risk faktörleri, epidemiyolojik açıdan tanım olarak, hayatın erken dönemlerinde var olan ve gelecekte ilgili hastalıkların gelişmesine yatkınlık oluşturan özelliklerdir. Bu özellikler, sigara kullanımı gibi kazanılmış bir alışkanlık, aile öyküsü gibi genetik bir özellik veya hipertansiyon gibi bir hastalık olabilmektedir. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların tedavisi, asemptomatik kişilerde KAH gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (ASCVD) önlenmesi (primer korunma) ve ASCVD mevcut olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder korunma) için çok önemlidir (197-199).

ASCVD'nin gelişimi multifaktöriyel bir süreçtir. Risk faktörleri, aterosklerozun karmaşık sürecinin başlatılmasında ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. ASCVD risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik en önemli çalışma; 1948'de başlayan, uzun vadeli devam eden ve ilk sonuçları 1960'lı yılların başında açıklanan Framingham Kalp Çalışması'dır. Tarihsel olarak bakıldığında bu çalışmanın erken sonuçları açıklanana kadar risk faktörlerinin tanımlanması net olarak yapılmamıştır. Framingham Kalp Çalışması'nda ve daha sonra yapılan çalışmalarda konvansiyonel risk faktörleri, sabit (değiştirilemeyen) ve modifiye edilebilen risk faktörleri şeklinde tanımlanmıştır. Sabit risk

faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik köken olarak belirlenmiştir. Modifiye edilebilen risk faktörleri ise yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite, stres gibi faktörler ile yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile modifiye edilebilen diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca beslenme alışkanlıkları, alkol tüketimi, sosyoekonomik durum ve psikososyal faktörlerin de ASCVD gelişiminde rol oynadıkları bildirilmiştir (21, 200-202).

ASCVD mevcut olan her hastada geleneksel risk faktörlerinin bulunmaması ve geleneksel risk faktörleri olan bazı hastalarda da ASCVD görülmemesi üzerine son yıllarda yeni risk faktörlerini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a), fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), faktör VII, faktör VIII ve vWF düzeyi yüksekliği, hsCRP, IL-6, TNF- α , MPO, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyi yüksekliği gibi protrombotik faktörler ve inflamatuvar belirteçler yeni risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Ancak bu yeni tanımlanan faktörlerin tamamı geniş epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmamıştır (115, 203-205).

Tablo 2.2. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Sabit Risk Faktörleri	Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Yaş ^a	Sigara	Hiperhomosisteinemi
Cinsiyet ^b	DM	Lipoprotein (a)
Aile öyküsü ^c	HT	Fibrinojen, PAI-1
Etnik köken	Dislipidemi ^d	Faktör VII, VIII, vWF
	Obezite ^e	hsCRP
	Fiziksel inaktivite	VCAM-1, ICAM-1
	Stres	IL-6, TNF- α , MPO

^a erkeklerde \geq 45y, kadınlarda \geq 55y veya erken menapoz, ^b erkek cinsiyet, ^c birinci derece akrabalarda kadınlarda $<$ 65y erkeklerde $<$ 55y, ^d LDL \geq 130 mg/dl, HDL $<$ 40 mg/dl, total kolesterol \geq 200 mg/dl, ^e VKİ \geq 30 kg/m².

Konvensiyonel risk faktörlerinin bazı durumlarda KAH gelişimini açıklamakta yetersiz kalması üzerine, yakın zamanda geometrik risk faktörleri olarak tanımlanan yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Arteriyel geometrik özelliklerin ve anatomik

varyasyonların, vasküler hemodinamiyi etkileyerek çeşitli bölgelerde farklı akım paternlerine neden olup ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür. Aterosklerotik lezyonların, farklı akım paternlerinin gözlemlendiği proksimal kısımlarda, dallanma bölgelerinde ve kıvrımların çevresinde daha sık saptanması, bu düşüncüyü desteklemektedir. Koroner arterlerin uzunluğunun, morfolojisinin ve tortuyozitesinin ateroskleroza ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak geometrik risk faktörlerinin genel kabulü için daha fazla sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır (12-20, 22-36).

2.3.6. Subklinik Ateroskleroz

Ateroskleroz, uzun bir asemptomatik dönemi olan kronik, progresif ve inflamatuvar bir süreçtir. Günümüzde aterosklerozun, fetal gelişim döneminde başlayıp orta ve geç erişkin dönemde klinik bulgular gösteren progresif bir süreç olduğu bilinmektedir. Aterosklerozun progresyonu ile gelişmiş ülkelerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan KAH ve SVH gibi ASCVD' lar klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Semptomlar ortaya çıktığında ise genellikle aterosklerozun ileri safhaları ile karşılaşmaktadır. Ayrıca progresyonun devam ettiği asemptomatik evrede de plak rüptürü ve erozyonuna bağlı akut aterotrombotik olaylar gelişip hayatı tehdit eden klinik sonuçlar görülebilmektedir. Bu nedenle hayati önem arz eden klinik sonuçların gelişmemesi için, aterosklerozun subklinik evrede iken tanısının konması, erken dönemde gerekli önlemler alınarak progresyonun yavaşlatılması ve dolayısıyla gelişebilecek klinik olayların önlenmesi hem tıbbi açıdan hem de ekonomik açıdan toplum sağlığı için çok önemlidir (7-10).

Subklinik ateroskleroz prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, ani kardiyak ölüm sonucu hayatını kaybeden hastalarda yapılan bir çalışmada, erkeklerin %50' sinin ve kadınların %64' ünün bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsünün olmaması ve Framingham Risk Skorlaması' na göre yüksek riskli grupta bulunmamaları, subklinik aterosklerozla ilişkisi olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmiştir. Subklinik ateroskleroz, "Cardiovascular Health" çalışmasında, kadınlarda %36 ve erkeklerde %38,7 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 65 yaşın üzerinde 5000 hastayı içeren bu çalışmada, prevalansın yaş ile arttığı saptanmıştır. Subklinik ateroskleroz ile ilgili kardiyak MRG kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise erkeklerde %41, kadınlarda ise %38 oranında aortik ateroskleroz tespit edilmiş ve yaş arttıkça plak yükünün de arttığı saptanmıştır (11,206-207).

Semptomatik ASCVD, genellikle aterosklerotik lezyon obstrüksiyon oluşturup iskemiye neden olduğunda ve rüptür veya erozyon sonucu plak üzerinde trombüs oluştuğunda ortaya çıkmaktadır. Klinik olay meydana geldiğinde ise sürecin tersine çevrilmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ateroskleroza henüz subklinik evredeyken tespit edip gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile yöneterek progresyonunun önlenmesi, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak adına koruyucu kardiyolojinin en önemli hedeflerinden birisidir (8-9, 11).

Subklinik aterosklerozun tespiti, özellikle düşük ve orta kardiyovasküler riske sahip asemptomatik kişilerde, kardiyovasküler risk değerlendirilmesinin iyileştirilmesi açısından yararlı olmaktadır. Subklinik ateroskleroz; koroner anjiyografi, IVUS, B-mod USG, transtorasik ekokardiyografi (TTE), çok kesitli BT ve kardiyak MRG gibi çeşitli invaziv ve noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmektedir. Bu yöntemlerle, arter duvarındaki düz kas hipertrofisi/hiperplazisi, intimal kalınlaşma gibi aterosklerotik yapısal değişikliklerin ve bu yapısal değişikliklerin oluşmasına neden olan ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmadan çok daha erken dönemde saptanabilen fonksiyonel değişikliklerin tespit edilmesi hedeflenmektedir. Koroner arter kalsiyum skoru, akım aracılı vazodilatasyon (FMD), karotis intima-media kalınlığı (KİMK), epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK), arteriyel sertlik (stiffness) ve ayak bileği-brakiyal indeks gibi bazı parametrelerin subklinik aterosklerozla ilişkili belirteçler olduğu bilinmektedir (11, 208).

Çalışmamızda subklinik ateroskleroz belirteçlerinden KİMK, arteriyel sertlik ve EYDK' yı değerlendirdik.

2.3.6.1. Karotis İntima-Media Kalınlığı

Ateroskleroz, arteriyel dolaşımın tamamını etkileyen diffüz bir patolojidir. Bazı arterler ateroskleroza yatkın olmasına karşın aterosklerozun lokal bir alana sınırlı kalması çok nadirdir. Bir arteriyel bölgede aterosklerotik değişikliklerin saptanmasının diğer arteriyel bölgelerde de ateroskleroz varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla herhangi bir arterdeki aterosklerotik değişiklikler, tüm arteriyel sistem hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Bu bağlamda, benzer laminar akım özelliğine sahip olmaları nedeniyle karotis arterdeki aterosklerotik değişikliklerin saptanması ile koroner arterler hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bu bilgilerin ışığında subklinik aterosklerozun saptanması amacıyla periferik arterlerin görüntülenmesi fikri ortaya çıkmıştır (209, 210).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların klinik bulguları ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkmaktadır. Ancak erken dönemde arter duvarında çeşitli görüntüleme yöntemleri ile aterosklerotik değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu erken aterosklerotik değişikliklerden birisi intima-media kalınlığının (İMK) artışıdır. İMK; plak oluşumunda rol oynayan endotel hücreleri, düz kas hücreleri, konnektif doku ve lipid yoğunluğunu göstermektedir. İMK, ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod USG ile değerlendirilmiştir. Önceleri İMK ölçümünde aorta kullanılırken 1990' lı yıllardan itibaren ölçüm tekniklerinin gelişmesi, karotis arterlerin yüzeyel yerleşimleri ve kolay görüntülenebilmesi nedeniyle karotis arterler kullanılmaya başlanmıştır. O tarihten itibaren yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK, subklinik aterosklerozu saptamada yeni bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (211-215).

USG intima ile media tabakasını birbirinden ayıramamakta ve bu nedenle toplamı KİMK olarak değerlendirilmektedir. KİMK artışı, intima veya media tabakalarının kalınlaşması sonucu olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer sorumlu mekanizma, endotel disfonksiyonu sonucu gelişen ateroskleroz iken, media tabakasının kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı gelişen düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon, endotel hasarı oluşturarak ateroskleroza neden olabileceği gibi endotel disfonksiyonuna yol açan birçok faktör de düz kas hipertrofisine neden olmaktadır (216, 217).

B-mod USG ile damar duvarının katmanları, vücudun farklı bölgelerinde görüntülenebilmektedir. Karotis arterler, yüzeyel yerleşimleri, büyüklükleri, nispeten hareketsiz olmaları ve dolayısıyla görüntülenmelerinin kolay olması nedeniyle en sık kullanılan damarlardandır. USG, karotis arterlerin morfolojik değerlendirmesi için en güvenilir ve en duyarlı yöntem olmakla birlikte yöntemin en önemli kısıtlılığı, operatör bağımlı olması ve uygulamadan kaynaklanan hata riskleri içermesidir. KİMK değerlendirmesini standardize etmek için 2008 yılında Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır. Tek bir açıdan ölçüm sağladığı için M-mod yerine iki boyutlu yüksek rezolüsyonlu B-mod USG tercih edilmesi, uygulama için en az 7 megahertz (MHz) frekansı olan lineer bir prob kullanılması ve görüntüleme için derinliğin 4 cm' ye ayarlanması önerilmektedir. Uygulama esnasında hasta pozisyonunun ise sırtüstü yatar durumda, baş hiperekstansiyonda, boyun nötral durumda ya da değerlendirilen tarafın tersine doğru 30-45° açı verilmiş şekilde olması önerilmektedir. Karotis arterlerin B-mod USG ile görüntülenmesinde, arterin transdusere yakın olan ön duvarı, lümen ve transdusere

uzak olan arka duvarı ayırt edilebilmektedir. KİMK değerlendirilmesinde, arka duvar ölçümleri ön duvara göre histolojik kalınlıkla daha uyumludur. KİMK değerlendirilmesi için ana karotis arterin (AKA) 1 cm' lik distal bölümünden ve arka AKA duvarından ölçüm yapılması önerilmektedir. Ayrıca karotis plaklarının atlanmaması için AKA ve internal karotis arterin ön ve arka duvarları taranmalıdır. KİMK' in ideal ölçümü, lümen çapının en dar, İMK' nin ise en geniş olduğu diyastol sırasında ve ön ve arka duvarın birlikte görüldüğü longitudinal planda yapılmalıdır. Değerlendirme esnasında ön ve arka duvarda lümen-intima ve media-adventisya sınırlarının üst üste olduğu çift çizgi görünümü (double-line pattern) elde edilmeli ve her iki AKA' dan alınacak arka duvara ait KİMK ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır (218-220).

KİMK' i değerlendirirken dikkat edilmesi gereken hususlardan en önemlisi KİMK' in standart bir değerinin olmaması ve KİMK karşılaştırılırken mutlaka yaş ve cinsiyetin göz önüne alınması gerektiğidir. Yapılan çalışmaların ışığında KİMK' in yaşla birlikte arttığı ve erkeklerde daha fazla olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda bir miktar farklılık saptanmakla birlikte sağlıklı yetişkinlerde KİMK' in normal değeri 0,25-1 mm olarak kabul edilmekte ve yıllık 0,01-0,03 mm artış göstermektedir. Bu nedenle yetişkinler için normal olan bir değer, gençler için anormal olabilmektedir. Bazı çalışmalarda 0,8 mm üzeri, bazı çalışmalarda 1,2 mm ve üzeri KİMK' in anormal olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği ileri sürülmüştür. Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin 2008 tarihli bildirisinde ise yaşa ve cinsiyete göre normal popülasyonun 75 persantil üzerindeki değerler artmış KİMK olarak ifade edilmiştir. KİMK' in 1,5 mm üzerinde saptandığı alanlar ise aterosklerotik plak olarak adlandırılmaktadır. KİMK progresyonu açısından ise yıllık 0,03 mm üzeri artışlar anormal olarak kabul edilmektedir (221-225).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında KİMK artışının hem KAH ve SVH gibi ASCVD ile hem de yaş, sigara, DM, HT, HL ve obezite gibi ASCVD risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (226). Birçok çalışmada artmış KİMK' in; bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan kişilerde artmış kardiyovasküler olaylarla, kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda ise tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. KİMK ile KAH arasındaki ilişkiyi gösteren önemli çalışmalardan birisi, bilinen inme ve KAH öyküsü olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişinin 6 ila 9 yıl arası takip edildiği ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)

çalışmasıdır. KİMK 1 mm' nin üzerinde olan kişilerde yeni gelişen kardiyovasküler olay riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KİMK' deki 0,19 mm artışın, ölüm ve miyokard infarktüsü riskinde %36 artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca KİMK' in; sigara, vücut kitle indeksi (VKİ), LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu ve popülasyondaki ASCVD risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi miyokard infarktüsü geçirme riski ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmanın uzun süren takibi sonucunda, KİMK ve plak varlığının konvansiyonel risk faktörlerine eklenmesinin, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesini geliştirdiğini ve özellikle mevcut risk skorlamalarına göre orta riskli grupta yer alanlarda fayda sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca AKA, internal karotis arter ve bifurkasyonun arka duvarından KİMK ölçümlerinin alındığı bu çalışmada, miyokard infarktüsünü öngörmede AKA' nın diğer bölgelere göre daha üstün olduğu saptanmıştır (227-229). 55 yaş üzerindeki 8000 kişinin ortalama 2,7 yıl takip edildiği Rotterdam çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başlangıç KİMK' in artmış miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğu ve KİMK' deki 0,163 mm' lik bir artışın miyokard infarktüsü görülme riskinde 1,43 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca KİMK' in yaş, erkek cinsiyet, VKİ, HT, total kolesterol ve DM ile pozitif, HDL ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (230). KİMK ile ASCVD arasındaki ilişkiyi gösteren diğer bir çalışma olan "Cardiovascular Health" çalışmasında ise kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 65 yaş üzeri 4476 kişi ortalama 6,2 yıl takip edilmiş, KİMK arttıkça KAH ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (210). Lorenz ve ark.' nın yayımladıkları meta-analizde ise her 0,1 mm' lik KİMK artışının, miyokard infarktüsü ve iskemik SVO riskini %5 artırdığı bildirilmiştir (231). Benzer şekilde "Kuopio Ischaemic Heart Disease" (211) ve "Yao City" (232) çalışmalarında da KİMK ile miyokard infarktüsü ve inme riski ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm arasında kuvvetli bir korelasyon tespit edilmiştir. Aminbakhsh ve ark.' nın yapmış olduğu derlemede ise KİMK' in yıllık 0,034 mm ve üzeri artışının, kardiyovasküler risk açısından önemli bir gösterge olduğu, KİMK' in 0,75 mm' den fazla olduğunda iskemik SVO riskini, 0,822 mm' den fazla olduğunda ise miyokard infarktüsü riskini artırdığı belirtilmiştir (233). Bilinen KAH öyküsü olan 40-59 yaş aralığındaki 146 erkek hastanın ortalama 8,8 yıl takip edildiği Hodis ve ark.' nın yapmış oldukları çalışmada ise KİMK' deki yıllık 0,03 mm' lik artışın 2,2 kat artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (234). Amato ve ark.' nın yapmış olduğu çalışmada ise bilinen KAH öyküsü olan veya KAH şüphesi olan 48 hastada KİMK ile IVUS ile ölçülen koroner arter İMK arasında korelasyon saptanmıştır. KİMK 1 mm' nin üzerinde olan ve konvansiyonel koroner anjiyografide aterosklerotik plak saptanmayan

hastalarda, IVUS ile değerlendirmede koroner İMK' nın artmış olduğu gösterilmiştir. Koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte pozitif remodeling olması, aterosklerotik değişikliklerin konvansiyonel koroner anjiyografi ile saptanmasını engellemektedir. Bu açıdan KİMK' in, koroner aterosklerozun erken dönemde tespit edilmesinde önemli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (235).

Günümüzde Framingham ve SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sistemleri de dahil olmak üzere birçok skorlama sistemi kardiyovasküler risk tahmini için kullanılmaktadır. Ancak yine de %40' tan fazla kişide ortaya çıkan kardiyovasküler olaylar, bu skorlama sistemleri ile öngörülememektedir. Yaklaşık 30 yıldır yapılan çalışmaların sonucunda önemli bir subklinik ateroskleroz belirteci olarak kabul edilen KİMK' in konvansiyonel risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesinin, özellikle çeşitli skorlama sistemlerinde orta riskli grupta yer alan asemptomatik popülasyonda faydalı olacağı düşünülmektedir (236-239).

2.3.6.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

Orta mediastende yer alan kalp ve büyük damar yapıları, çift katlı bir zar olan perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard, dışta fibröz perikard ve içte seröz perikard olmak üzere iki tabakalı bir zar olup seröz perikard da kendi içinde dışta parietal ve içte visseral yaprak olmak üzere iki tabakalı bir yapıdır. Fibröz perikard, kalbi ve büyük damarların kalbe yakın bölümlerini kuvvetli bir dış kese gibi içine alırken, epikard olarak da bilinen visseral perikard, koroner vasküler yapıları, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir. Epikardiyal yağ dokusu (EYD), visseral perikard ile miyokard arasında bulunan visseral yağ dokusudur. Parakardiyal yağ dokusu, parietal perikardı çevreleyen yağ dokusu olup mediastinal yağ dokusu olarak da bilinmektedir. Perikardiyal yağ dokusu ise epikardiyal ve parakardiyal yağ dokusunun birleşimi olarak tanımlanmaktadır. EYD ile miyokardı ayıran fasya benzeri herhangi bir yapı yoktur ve bu nedenle bu iki doku ortak mikrosirkülasyona sahiptir. Koroner arterler EYD' nin, perikardiyofrenik arter ile internal mammarian arterin dalları ise parakardiyal yağ dokusunun perfüzyonunu sağlamaktadır (240-242).

Epikard, mezotelyal hücre kökenli olup embriyolojik olarak transvers septumdan gelişmektedir. Parakardiyal yağ dokusu, primitif torasik mezenşimden köken almakta, EYD ise mezenterik ve omental yağ dokusu gibi kahverengi adipoz doku kökenli olup embriyolojik olarak splanknoplörük mezodermden orijin almaktadır. EYD kalp etrafında

homojen bir dağılım göstermemektedir. EYD çoğunlukla atriyovenriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin majör dalları etrafında, sağ ventrikülün serbest duvarının üzerinde ve daha az olarak da atriyumların çevresinde ve sol ventrikül apeksi üzerinde bulunmaktadır. Bir miktar EYD da koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokard içerisine doğru uzanmaktadır. EYD miktarı arttıkça öncelikle sağ ventrikül ön yüzü başta olmak üzere kalbin ön yüzü, daha sonra da kalbin orta kısmında sol ventrikül ön yüzü yağ dokusuyla örtülmektedir. Yapılan çalışmalarda EYD' nun, toplam ventrikül kütesinin yaklaşık %20' sini oluşturduğu, sağ ve sol ventrikül etrafındaki net EYD miktarı benzer olmasına karşın EYD miktarının miyokard ağırlığına oranının ise sağ tarafta sol tarafa göre üç kattan fazla olduğu saptanmıştır (240, 243-244).

Ekokardiyografi, MRG ve otopsi çalışmalarında EYD' nin, vücuttaki toplam yağ miktarından ziyade kardiyometabolik hastalıkların önemli bir göstergesi olan visseral yağ dokusu ile korelasyon gösterdiği ve dolayısıyla kalbin etrafındaki özelleşmiş bir visseral yağ dokusu olduğu saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının (EYDK), deri ve kas tabakalarından etkilenmemesi nedeniyle visseral yağlanmayı, bel çevresi ölçümüne veya bel çevresinin kalça çevresine oranına göre daha doğru olarak gösterdiği bildirilmiştir. EYD' nin, BT ve MRG ile değerlendirilmesi mümkün olmasına karşın, uygulanmasının daha maliyetli ve zor olması, ayrıca BT' nin radyasyon riski olması nedeniyle bu yöntemler, günlük pratikte yaygın kullanılmamaktadır. Bu yöntemlerin yerine kullanımı kolay, pratik, ucuz, noninvaziv ve tekrarlanabilir bir tetkik olan transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile EYDK değerlendirilmesi tercih edilmektedir. EYD' nin TTE ile değerlendirilmesi, ilk kez 2003 yılında Iacobellis ve ark. tarafından tanımlanmıştır. İki boyutlu TTE ile standart parasternal kısa aks ve uzun aks görüntülerde, sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden EYDK ölçülmektedir. Ölçümün bu şekilde yapılmasının nedeni; EYDK' nin en fazla sağ ventrikül serbest duvarı önünde olması ve tüm açılardan uygun gösterge oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerin en doğru EYDK ölçümünü sağlamasıdır. TTE' de EYD, miyokard ile visseral perikard arasındaki ekolüsen alan olarak veya 15 mm' den daha kalın olduğu durumda hiperekoik alan olarak görülmektedir. Parasternal uzun aks incelemede; aort kökü orta hatta ve gösterge sağ ventrikül duvarına dik olacak şekilde, parasternal kısa aks incelemede ise interventriküler septum orta hatta olacak şekilde papiller kasların uç seviyesi-midkordal seviyeden ölçüm alınmakta ve üç kardiyak siklusta en geniş yerden alınan ölçümlerin ortalaması, EYDK

olarak belirlenmektedir. Yapılan çalışmalarda parasternal kısa aks ve uzun aksın yapılan ölçümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki EYDK' nin ekokardiyografik ölçümleri, MRG ölçümleriyle benzer saptanmıştır. Dolayısıyla klinik kullanımda EYDK' nin basit, güvenilir ve pratik bir tetkik olan TTE ile değerlendirilmesi önerilmektedir (240-242, 245-248).

Ekokardiyografi ile EYDK' nin değerlendirildiği çalışmalarda, normal değerler ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Iacobellis ve ark. tarafından yapılan çalışmada EYDK' nin normal değerinin 1-23 mm, ortalama değerin ise kadınlarda 6,5 mm ve erkeklerde 7 mm olduğu saptanmıştır. Jeong ve ark.'nın çalışmasında EYDK ortalama değerinin 6,3 mm olduğu, Fitzgibbons ve ark.' nin çalışmasında ise EYDK' nin normalde 7 mm' nin altında olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir otopsi çalışmasında ise EYDK 0-13,6 mm arasında saptanmıştır. Başka bir çalışmada, EYD' nin ortalama hacmi 68-124 cm³ ve sağ ventrikül serbest duvarı önünden değerlendirilen ortalama EYDK ise 5,3 mm olarak saptanmıştır. Ayrıca EYD' nin total vücut yağ kitlesinin %1' ini oluşturduğu, EYDK' nin EYD volümüyle korele olduğu ve EYDK' nin visseral adipoziteyi yansıtarak kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (242, 245, 247, 249-250).

Yapılan çalışmalarda EYD' nin, başta KAH ve metabolik sendrom olmak üzere DM, insülin direnci, HT, dislipidemi, obezite, AF, artmış sol ventrikül kütlesi ve diyastolik disfonksiyon gibi birçok kardiyometabolik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. KAH ve metabolik sendrom başta olmak üzere birçok kardiyometabolik hastalıkla ilgili yapılan çalışmada, TTE ile değerlendirilen EYDK' nin, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu gibi patolojik durumların varlığında EYD' de insülin direncinde rol oynayan, proinflamatuvar ve proaterojenik etkisi olan adipokinlerin sentezi ve salgılanması artarken, insülin duyarlılığını artıran, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkili adipokinlerin sentezi ve salgılanması azalmakta ve EYDK artmaktadır (251-260).

EYD, kalp ve koroner arterler için mekanik bariyer oluşturmakta, koroner tonusun düzenlenmesinde, kalbin ve koroner arterlerin hipotermiden korunmasında rol oynamaktadır. Koroner damarları çevreleyen EYD, kalbin hareketine bağlı oluşabilecek hasara karşı koroner arterleri korumakta ve koroner kan akım hızındaki ani değişikliklere bağlı oluşabilecek torsiyon gibi aşırı hareketleri engelleyerek mekanik destek sağlamaktadır. EYD, NO' dan bağımsız olarak vazodilatasyona neden olan ADRF (adiposit kaynaklı gevşeme faktörü) gibi mediyatörler salgılayarak koroner arter tonusunun

düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda kahverengi yağ dokusu kökenli EYD' nin, ısı üretimi için gerekli olan UCP-1 (uncoupling protein-1)' i vücuttaki diğer yağ dokularından daha yüksek miktarda içerdiği ve dolayısıyla kalbi ve koroner arterleri hipotermiye karşı koruduğu bildirilmiştir (261-263).

EYD kalbin lokal enerji deposudur. Kalbin temel enerji ihtiyacı serbest yağ asitlerinden karşılanmaktadır. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kaynağını EYD' nin lipolizi, kardiyomiyositlerdeki trigliserid hidrolizi ve koroner dolaşımdaki VLDL hidrolizi ile elde edilen yağ asitleri oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda EYD' nun diğer yağ depolarına göre daha küçük boyutta olmasına karşın lipogenez, inkorporasyon ve lipoliz gibi yağ asidi metabolik aktivitelerinin çok daha hızlı olduğu, serbest yağ asidi depolama ve sekresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca perfüzyonu koroner arterler tarafından gerçekleşen EYD' nun, kardiyomiyositleri yağ asitlerinin toksik etkisinden korumak için koroner dolaşımdaki fazla yağ asitlerini alarak depoladığı ve miyokardın acil enerji ihtiyacı olduğunda ise yağ asidi sağladığı bildirilmiştir. Miyokard dokusu ve koroner dolaşım ile arasında herhangi bir bariyer bulunmayan EYD' den salgılanan yağ asitlerinin, vasa vasorumlar aracılığıyla vazokrin yolla ve difüzyon yoluyla kardiyomiyositlere ulaştığı düşünülmektedir (240, 264-265). Ayrıca EYD, kalbin elektriksel aktivitesini engelleyerek repolarizasyon değişikliklerine ve aritmi gelişmesine neden olan serbest yağ asidi artışını dengeleyerek, kalbi lipotoksisteye karşı korumaktadır. Yapılan çalışmalarda EYD' nin atriyal fibrilasyon (AF) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Persistan AF hastalarında, paroksizmal AF hastalarına kıyasla EYDK daha fazla saptanmış ve EYD' nin, AF' nin kronikleşmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca EYDK yüksek olan AF hastalarında ablasyon sonrası nüksün daha fazla olduğu saptanmıştır (266).

EYD; adipositler, inflamatuvar hücreler ve ekstraselüler matriksten oluşan, salgıladığı adipokinlerle vazokrin ve parakrin yolla lokal ve sistemik etki oluşturan biyoaktif bir organdır. Adipositlerden salgılanan sitokin, hormon ve kemokinler adipokinler olarak isimlendirilmektedir. EYD; MCP-1, TNF- α , IL-6, NGF (nöronal büyüme faktörü), omentin, resistin, PAI-1, visfatin, leptin, ve anjiotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinler salgıladığı gibi adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinleri de salgılamaktadır. Ayrıca adiponektin, insülin duyarlılığını artırarak antidiyabetik etki ve antioksidan etki gösterirken, adrenomedüllin de potent bir vazodilatör olup anjiyogenik etki göstermekte, resistin ise insülin direnci gelişmesinde rol oynamaktadır. Dolayısıyla EYD' nin hem kardiyoprotektif

etkisi bulunmakta hem de inflamasyon ve ateroskleroz sürecinde rol oynamakta ve fizyolojik koşullarda bu fonksiyonlarını belirli bir denge içinde yürütmektedir (267-270).

Fizyolojik koşullarda kardiyoprotektif etki gösteren EYD, patolojik koşullar altında ise dengenin inflamatuvar hücreler, proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinlere kaymasına bağlı olarak kardiyometabolik açıdan olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. EYD' den salgılanan proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinler, parakrin ya da vazokrin yolla koroner arterlere geçerek arter duvarındaki hücrelerle etkileşmekte ve aterojenik inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeniyle EYD' nin de resiprokal inflamatuvar uyarılar verdiği düşünülmektedir. Bölgesel miyokardiyal iskemi, komşu EYD' yi oksidan ve inflamatuvar sinyallere karşı aktive etmekte ve bunun sonucunda EYD' de artan inflamatuvar hücreler ve salgılanan adipokinler, parakrin ve vazokrin yolla etki ederek aterosklerotik plaktaki inflamasyonun artışında, plak unstabilitesinde ve plak rüptürü gelişmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca stabil olmayan KAH varlığında EYD' dan salgılanan proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinler, adiponektin ve adrenomedullin gibi kardiyoprotektif etkili adipokinlerin sentezini baskılamaktadır. Iacobellis ve ark. tarafından bu konuyla ilgili yapılan çalışmada, güçlü antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkisi olan adiponektin sentezinin, VKİ ve yaştan bağımsız olarak, KAH olan olguların EYD' sinde KAH bulunmayanlara kıyasla %40 daha az olduğu saptanmıştır. Adiponektin düzeyinin azalması da endotel disfonksiyonuna, inflamasyona ve oksidatif stres artışına neden olarak EYD' nin ateroskleroz ve KAH gelişimindeki rolüne katkıda bulunmaktadır (268-275).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında, noninvaziv ve pratik bir tetkik olan TTE ile değerlendirilen EYDK' nın, önemli bir sublinik ateroskleroz belirteci olduğu bilinmekte ve klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır.

2.3.6.3. Arteriyel Stiffness

2.3.6.3.1. Tanım

Arteriyel stiffness (sertlik), media tabakasındaki elastik doku kaybının neden olduğu damar duvarının sertliği ve bunun sonucunda arterin genişleme kabiliyetinin kaybıdır. Arteriyel sertliği anlamak için öncelikle arteriyel kompliyans ve elastisite teorisi bilinmelidir. Biyofizikte elastisite teorisi, bir cisme uygulanan kuvvet ve oluşturduğu deformasyonla ilgilenmektedir. Birim alana düşen kuvvete stress, oluşan deformasyonun orijinal haline oranına ise strain adı verilmektedir. Arter biyolojisinde mekanik stres, basınç olarak, strain

ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilmektedir. Aralarındaki ilişkinin lineer olmaması nedeniyle, uygulanan basınçtaki eğrinin eğimi elastisiteyi veya tam tersi sertliği yansıtmaktadır. Elastisite ve stiffness kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları kompliyans ve distensibilite' dir. Distensibilite, arterin gerilebilirlik gücünü, kompliyans ise sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişimini, yani arteriyel duvarın genişleyebilme kapasitesini ifade etmektedir. Arteriyel kompliyansı oluşturan bileşenler; intravasküler volüm, damar yapısı ve şekli, intravasküler basınç ve otoregülatuar mekanizmalardır. Sert arterler düşük, aorta gibi elastik arterler ise yüksek kompliyansa sahiptir (276, 277).

Bir cisim, kendisini hareket ettirmeyen fakat deformasyona uğratan kuvvete maruz kalıp sonrasında eski halini alabiliyorsa bu cisim elastiktir. Birçok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler göstermekte ve oluşan deformasyon, stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişmektedir. İçerdiği sıvı ve elastik doku sayesinde arter duvarı, viskoelastik maddeler olarak adlandırılan bu gruba dahildir. Arteriyel stiffness ise arter duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir (277).

Sol ventrikül sistolü sırasında oluşan stroke volüm ve kardiyak output, arter duvarında basınç oluşturmakta ve buna karşı olarak da arter duvarında genişleme meydana gelmektedir. Diyastol sonunda arterde kalan kan volümü, arteriyel kompliyansla ilişkili olup arter depo volümü olarak tanımlanmaktadır. Ventriküler sistol sırasında aorta gibi büyük elastik arterler fazla miktarda volüm depolamaktadır. Bu nedenle proksimal aorta ve majör dalları arteriyel sirkülasyon kompliyansı için büyük öneme sahiptir. Elastik bir arter olan aortada, her ventriküler atım esnasında duvarda oluşan siklik basınç değişimlerine karşı genişleme kapasitesinin azalması olarak tanımlanan aortik stiffness, arter duvarında strese bağlı gelişen hasar ve arteriyoskleroz sonucu oluşan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin en erken saptanabilen bulgularından birisidir (277-279).

2.3.6.3.2. Patofizyoloji

Arteriyel stiffness; arter duvarındaki elastik yapının hasarı, endotel/düz kas mekanizmasının bozulması ve ortalama arteriyel basınçta artış şeklinde üç farklı mekanizmayla artmaktadır. Elastik yapının hasarı, kardiyak siklusların ve arter pulsatilitesinin kümülatif etkisiyle ortaya çıkmakta ve yaşlanmaya bağlı stiffness artışındaki temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Arteriyel sertliğin dinamik olarak kontrolünü sağlayan endotel/düz kas etkileşimi ise musküler arterlerdeki sertliği oluşturan

temel mekanizmadır. Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki ile bütün arteriyel sistemin sertliğinin artmasına neden olmaktadır (280).

Patolojik olarak arteriyel stiffness artışındaki temel mekanizma, damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Arter duvarı, endotel ve düz kas hücrelerinin yanı sıra değişen oranlarda elastin, kollajen ve glikozaminoglikanları içeren ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan, esnekliğini, kompliyansını ve stabilizasyonu sağlayan temel bileşenler, MMP'ler tarafından katabolize edilen kollajen ve elastindir. Arterin fizyolojik esnekliği ve sertliği, bu proteinlerin dinamik yapım-yıkım sürecinin dengeli bir şekilde sürdürülmesiyle sağlanmaktadır. Ancak inflamasyon, bu dengenin bozulmasındaki temel mekanizma olup, aşırı anormal kollajen üretimine ve elastin kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. Media tabakasındaki düz kas hücreleri, aşırı üretilen ve düzensiz dağılım gösteren hiyalinize kollajenle yer değiştirmekte, normal elastik doku içeriği azalmakta ve sonuç olarak arter elastikiyeti ve kompliyansı azalırken arteriyel stiffness artmaktadır (280, 281).

Arteriyel sertliği artmış olan damar duvarının histopatolojik incelemesinde; intima tabakasında sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, mononükleer hücreler ve makrofajların oluşturduğu belirgin bir inflamasyon izlenmekte ve ayrıca artmış MMP' ler, TGF- β , düz kas hücre infiltrasyonu, dizilimi bozulmuş anormal endotel hücreleri, artmış kollajen ve deforme olmuş kırılğan elastin molekülleri gözlenmektedir. Kollajen ve elastin dengesinin bozulmasında rol oynayan faktörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla aterosklerotik plak gelişmesine neden olmaktadır (282, 283).

Aort ve büyük arterler, viskoelastik yapıları sayesinde, sol ventrikülün sistolde pompaladığı kanın yarısından fazlasını depolayarak diyastolde perifere göndermektedir. Sol ventrikül ve aorta, birbirine bağımlı sistolik ve diyastolik pompaları oluşturarak intermittan olarak kan pompalanmasını sağlamak ve dolayısıyla kan akım devamlılığını sağlayarak periferik doku ve organların perfüzyonunu gerçekleştirmektedir. Bu mekanizma "windkessel fenomeni" olarak bilinmektedir. Sağlıklı bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşmakta ve periferden yansıyor diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonları oluşturmaktadır. Böylece diyastol sırasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir düzeyde tutularak koroner perfüzyon desteklenmektedir (284, 285).

Arteriyel sertliğin artması sonucu hem sol ventrikül ve aort aracılığıyla senkronize çalışan sistolik-diyastolik pompa fonksiyonu bozulmakta hem de sertliği artan arterlerde kan akım hızı artmaktadır. Dolayısıyla nabız dalgası perifere daha hızlı ulaşmakta ve daha erken yansımakta, birbirlerine çok daha hızlı hareket eden bu iki dalganın karşılaşması sistolik fazın başına kaymakta ve aortun sistolde depolayabileceği kan volümü azalmaktadır. Tüm bu patolojik süreçlerin sonucu olarak santral sistolik kan basıncında ve ortalama arteriyel basınçta artış, diyastolik kan basıncında azalma ve dolayısıyla nabız basıncında artış izlenmekte, sol ventrikül ard yükünün artışına bağlı olarak miyokardiyal hipertrofi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişebilmekte ve diyastolik kan basıncının azalması, diyastol süresinin kısalması ve miyokard metabolizmasının artması sonucu koroner perfüzyon bozularak iskemi gelişmektedir (284-286).

2.3.6.3.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Yaş, cinsiyet, obezite, genetik özellikler gibi fizyolojik faktörler, beslenme, egzersiz, sigara, alkol, gibi çevresel faktörler ve KAH, PAH, SVH gibi ASCVD' ler, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, DM, HT, metabolik sendrom gibi birçok hastalık arteriyel sertlikle ilişkilidir (287).

Tablo 2.3. Arteriyel Sertliği Etkileyen Parametreler

1. Yaş	2. Cinsiyet
3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri	4. Beslenme ve yaşam tarzı
<ul style="list-style-type: none"> a. Hipertansiyon b. Koroner arter hastalığı c. Periferik arter hastalığı d. Kalp yetmezliği e. Kardiyak sendrom X f. Endotel disfonksiyonu 	<ul style="list-style-type: none"> a. Yüksek oranda tuz tüketimi b. Obezite c. Sigara d. Kafein e. Kronik alkol tüketimi f. Sedanter yaşam
5. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar	6. Diğer nedenler
<ul style="list-style-type: none"> a. Diabetes mellitus b. Bozulmuş glikoz toleransı c. Dislipidemi d. Metabolik sendrom e. Hipotiroidizm f. Hiperhomosisteinemi 	<ul style="list-style-type: none"> a. Genetik b. Menapoz c. İnflamasyon d. Son dönem böbrek yetmezliği e. Uyku apne sendromu f. Ailesel aterosklerotik hastalık

2.3.6.3.4. Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel stiffness; TTE, MRG, IVUS ve anjiyografi gibi tetkiklerle direkt olarak, stroke volüm/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı (PWV), nabız kontur analizi ve total kompliyans tespiti ile indirekt olarak değerlendirilebilmektedir. Arteriyel nabız dalgası kaydı ve analizi, USG ve MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri gelişene kadar invaziv olarak yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin öneminin anlaşılması ve bu yeni noninvaziv yöntemlerin geçerliliğinin kanıtlanması, rutin muayene esnasında dahi noninvaziv yöntemlerle arteriyel sertlik değerlendirilmesine olanak sağlayarak kullanımlarını yaygınlaştırmıştır (288, 289).

Klinik olarak arteriyel stiffnes analizi, arteriyel sertlik tespiti (bölgesel/lokal/sistemik) ve refleksiyon dalgası (yansıyan nabız dalgası) analizi şeklinde birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içermektedir. Sistemik arteriyel stiffness, sadece dolaşım örneklerinden saptanabilirken, bölgesel ve lokal arteriyel sertlik ise arteriyel sistem boyunca farklı lokalizasyonlardan direkt ve noninvaziv yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Refleksiyon dalgası analizi ise noninvaziv olarak periferik bir arterden (genellikle karotis, radyal ve brakial) nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içermektedir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerinin (basınç, distansiyon, doppler vs.) değerlendirilmesini sağlayan çok sayıda noninvaziv cihaz bulunmaktadır (288, 289).

Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

Basınç dalga formları, özelleşmiş cihazlarla eş zamanlı şekilde otomatik olarak kaydedilebilmektedir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa), deri üzerine uygulanan mekanotransdüserler kullanılmakta ve eş zamanlı kaydedilen dalgalar arasındaki algoritma korelasyonu ile geçiş süresi belirlenmektedir. Bu yöntemle karotis-femoral, karotis-brakial ve femoral-dorsalis pedis gibi üç ana arteriyel bölge değerlendirilebilmektedir. SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avustralya) ve hayfi aplanasyon tonometresi (Millar, Houston, TX USA) ise basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçmekte ve eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal arterdeki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız geçiş süresi hesaplanabilmektedir (290).

Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi

Arteriyel tamponlama fonksiyonuna en fazla katkıyı yapması ve aortik nabız dalga hızının (PWV) farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda sonuçların bağımsız prediktörü olarak saptanması nedeniyle, arteriyel sertliğin bölgesel değerlendirilmesinde en sık aorta kullanılmaktadır. Ayrıca bütün arteriyel lokalizasyonlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel arteriyel stiffness değerlendirmesi için kullanılan yöntem PWV ölçümüdür (291).

Arteriyel lokal sertlik, iki boyutlu vasküler USG ile belirlenebilmekte, ancak video imaj analizi kullanıldığı için diyastolde ve atım esnasında arter çapını ideal şekilde değerlendirmek zor olmaktadır. Buna karşın TTE ile diyastol sonundaki ve atım esnasındaki çap değişiklikleri kolaylıkla ölçülebilmektedir. Bu nedenle ekokardiyografik aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümleriyle hesaplanabilen aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite, arteriyel stiffness değerlendirilmesinde önerilmektedir (289).

Osilometrik Yöntemle Değerlendirme

Arteriograf ile yapılan ölçümün temelinde, üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensör, yüksek çözünürlük ve doğruluk kabiliyeti olan osilometri ile bağlantıya geçince, oluşan zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler, kızılötesi aracılığıyla bilgisayara aktararak daha detaylı analiz yapılabilmektedir. Arteriyograf ile aynı anda kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, ortalama arteriyel basınç, çevresel direnç, $AIx@75$ (75/dk kalp atım hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi) ve nabız dalga hızı (PWV) gibi çok sayıda parametre ölçülebilmektedir. Bu yöntem noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir olması ve kolay kullanımı nedeniyle günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (290, 292).

2.3.6.3.5. Parametreler

Arteriyel stiffness değerlendirilmesinde farklı parametreler belirlenmiştir. İnvaziv ölçümlerin maliyetinin yüksek ve uygulanmasının zor olması nedeniyle noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Noninvaziv yöntemlerle elde edilen parametrelerin invaziv ölçümlerle benzer olduğu saptanmıştır. Günümüzde çeşitli noninvaziv cihazlarla elde edilen nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi (AIx) en sık kullanılan

parametreler olup, PWV ve Aix' in yüksek saptanması arteriyel sertlik artışını göstermektedir (292, 293).

Tablo 2.4. Arteriyel Sertliği Değerlendirmek İçin Kullanılan Çeşitli Parametreler (293)

Parametre	Tanım	Formül
Aortik strain (%)	Sistol ve diastoldeki aortik çap değişikliği	$[(AoS-AoD) / AoD] \times 100$
Arteriyel distensibilite ($cm^2 \cdot dyn^{-1} \cdot 10^{-3}$)	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi	$2 \times (\text{aortik strain} / NB)$
Arteriyel kompliyans (cm/mmHG)	Sabit damar uzunluğunda uygulanan basınçtaki mutlak çap değişimi	$(AoS-AoD) / NB$
Elastik Modulus (mmHG)	Bazal çapın %100 artması için gereken basınç	$[(NB \times AoD) / (AoS-AoD)] \times 100$
Nabız dalga hızı (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı	Uzaklık/zaman farkı
Augmentasyon indeksi (%)	Periferden geri gelen geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı	$[(P2-P1) / \text{Nabız basıncı}] \times 100$

AoS: Sistolik aortik çap, AoD: Diastolik aortik çap, NB: Nabız basıncı, P2: Geç sistolik basınç, P1: Erken sistolik basınç

Nabız Dalga Hızı (PWV, pulse wave velocity)

Ventrikül kontraksiyonuyla oluşan basınç, aort duvarı boyunca bir dalga olarak ilerlemektedir. Nabız dalga hızı (PWV), nabız geçiş zamanının bir türevi olup aortadan vasküler ağaca iletilen basınç dalgasının değişim hızıdır. Vasküler sistem, kapalı bir devre olduğu için sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşan nabız dalgasının hiç değişmeden bir noktadan başka bir noktaya iletimi mümkün olmayıp, dalgaların birbirini etkilemesi ve mevcut enerjinin aktarımı söz konusudur. Dolayısıyla PWV, vasküler yapı boyunca referans iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının bu mesafeyi kat etme süresine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Ölçümlerin yapıldığı bölgelerin transkutanöz olarak izdüğümleri arasındaki mesafenin, bu bölgelerdeki nabız dalga grafikleri arasındaki geçiş süresine bölünmesiyle elde edilmektedir (292, 294-295).

Arteriyel sistemin her noktasında PWV aynı değildir. Yansıma bölgeleri, periferik bölgelere merkezi arterlerden daha yakın olduğu için PWV, periferik arterlerde daha yüksektir. PWV yaklaşık olarak asendan aortada 4-5 m/sn, abdominal aortada 5-6 m/sn, brakial arterlerde 7-8 m/sn ve iliofemoral arter düzeyinde 8-9 m/sn' dir. Arteriyel

stiffness ile PWV arasında korelasyon olup, arteriyel stiffness şiddeti arttıkça PWV değerlerinin de artması beklenmektedir (296).

PWV ölçümü, arteriyel stiffness değerlendirilmesinde kullanılan basit, güvenilir, noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olup, günümüzde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Aorta ve ilk dallarının, arter sertliğinin fizyopatolojik etkisinin çoğundan sorumlu olması nedeniyle, klinik açıdan en uygun değerlendirme aortik PWV' nin ölçümüdür (297).

Augmentasyon İndeksi (AIx, güçlenme indeksi, artırma indeksi)

Arteriyel sistemde sol ventrikül ejeksiyonuyla aort kökünde nabız dalgası ortaya çıkmaktadır. Nabız dalgası veya diğer adıyla basınç dalgası, sistolle birlikte aort kökünde oluşan ve periferde doğru giden ileri dalga (erken sistol-P1) ve periferden yansıyıp aort köküne doğru gelen yansıyan dalga (geç sistol-P2) adı verilen iki dalga formunun birleşmesi ile oluşmaktadır. Yansıyan dalganın ileri yönlü dalga ile erken sistolik fazda birleşmesi, sistolik kan basıncını ve nabız basıncını artırmaktadır. Bu artış, yansıyan dalganın büyüklüğü ve ileri dalga ile yansıyan dalganın ne kadar erken karşılaştığıyla ilişkilidir. Augmentasyon indeksi (AIx), yüksek nabız basıncı ve sistolik kan basıncı değerlerinde, dalga yansımalarının rolünü kantifiye etmede yararlı bir parametredir (284, 295, 298).

Arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ileri yönlü dalga (P1) ile yansıyan dalganın (P2) amplitüdüleri arasındaki fark, augmentasyon basıncını oluşturmaktadır. Augmentasyon indeksi ise augmentasyon basıncının nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu elde edilen orandır. Dolayısıyla augmentasyon indeksi, aort nabız basıncında, yansıyan dalga nedeniyle oluşan artış yüzdesini ifade etmektedir (284, 295, 298-299).

$$AIx (\%) = [Augmentasyon\ basıncı\ (P2-P1) / Nabız\ basıncı] \times 100$$

Augmentasyon indeksi, mekanik strese sekonder arter duvarındaki elastik liflerin bozulması nedeniyle artmakta ve arteriyel stiffness için bir parametre olarak kullanılmaktadır. AIx, P2 değeri P1 değerinden küçük olduğunda negatif, periferik direncin artması nedeniyle P2 değerinin P1' den büyük olması durumunda ise pozitif olacaktır. AIx, arteriyel sertliğin yanı sıra küçük arter ve arteriyoller gibi rezistans damarların total periferik direncini de yansıtmaktadır. Total periferik direnç ne kadar küçük olursa AIx de o kadar küçük, ne kadar büyükse o kadar büyük olacaktır (276, 298).

Augmentasyon indeksi; yaş, cinsiyet, boy, kan basıncı, kalp hızı, PWV, yansıyan dalganın zamanlaması ve büyüklüğü gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Kalp hızı AIX' i etkileyen önemli parametrelerden birisidir. Yapılan çalışmalarda kalp hızındaki her 10/dk artışın AIX değerlerinde %3,9' luk bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kalp hızının AIX üzerindeki etkisinden kaçınmak için Wilkinson ve ark., 75/dk kalp hızına göre normalize edilmiş AIX değerini, AIX@75'in kullanımını önermişlerdir (284, 300-301).

$$AIX@75 = AIX - 0,39 \times (75 - \text{kalp hızı})$$

Nabız Basıncı

Nabız basıncı, sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasındaki farktır. Artmış arteriyel stiffness, iki farklı mekanizma ile nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Artmış arteriyel stiffness varlığında hem aortun tamponlama fonksiyonu bozulmakta hem de yansıyan dalga olması gerekenden daha hızlı gelip erken sistolde ileri yönlü dalga ile karşılaşarak pik sistolik kan basıncında artışa yol açmaktadır. Dolayısıyla sistolik kan basıncında artışa ve diyastolik kan basıncında azalmaya neden olmakta ve nabız basıncında artış görülmektedir (284, 302-303).

2.3.6.3.6. Klinik Önemi

Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve patolojilerin vasküler sistem üzerindeki etkisi, günümüze kadar çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin ve patolojilerin, vasküler sistemde neden oldukları yapısal değişiklikler sonucu arteriyel sertliğin arttığı ve kompliyansın azaldığı bildirilmiştir. Son zamanlarda ilgi büyük elastik arterlere kaymış olup, büyük elastik arterlerdeki stiffness artışının, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda DM, HT, HL, sigara kullanımı ve ileri yaş gibi ASCVD risk faktörlerinin, KAH, SVH ve PAH gibi ASCVD' lerin, ayrıca kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi patolojilerin varlığında, arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle aortik stiffness artışının, takip ve tedavi edilmesi gereken bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (304-309).

Büyük elastik arter sertliği, koroner aterosklerozun bir göstergesi ya da nedeni olabilmektedir. Ayrıca miyokardiyal kan akımı ile ihtiyacı arasındaki dengeyi bozarak koroner iskemi gelişmesinde rol oynamaktadır. Koroner arterlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilmekte ve basit bir ölçüm olan büyük elastik arteriyel sertlik değerlendirmesi, her iki bölgedeki aterosklerozu yansıtabilmektedir. Arter duvarındaki elastin ve kollajen yapısında oluşturduğu değişiklikler nedeniyle arteriyel

stiffness artışı ve ateroskleroz, genellikle birlikte izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik yük ile aortik stiffness arasında korelasyon tanımlanmış olup arteriyel sertliğin, kardiyovasküler olayları öngörmeye önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (310, 311).

Boutuyrie ve ark.'nın yaptığı, yaklaşık 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışmasında, büyük elastik arter sertliği ile KAH arasındaki ilişki, ilk kez gösterilmiştir. PWV'yi de içeren arteriyel stiffness parametreleri, invaziv koroner görüntüleme ile kanıtlanmış KAH olanlarda, KAH olmayan gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda da arteriyel stiffness ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Framingham çalışmasında ise esansiyel HT' si olan hastalarda artmış arteriyel sertliğin, aterosklerotik hastalık yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise aortası normal olup koroner anjiyografi ile kanıtlanmış KAH olan normotansif hastalarda aortik distensibilite, KAH olmayan ve sol ventrikül fonksiyonu normal olan aynı yaş grubundaki hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Stefanadis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise invaziv ve noninvaziv yöntemlerle elde edilen basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş ve aortik elastisitenin, KAH ve tekrarlayan koroner olaylar için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (312-316).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında, arteriyel stiffness artışının veya azalmış distensibilitenin, vasküler sistemin aterosklerotik tutulumunun bir göstergesi olduğu ve arteriyel sertliğin subklinik ateroskleroz belirteci olarak kardiyovasküler olayları öngörmeye önemli bir parametre olduğu bilinmektedir (317-319).

2.4. Diyastolik Fonksiyon

Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu normal olduğundan, kardiyak işlevin değerlendirilmesinde diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi, olmazsa olmaz bir adım olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kardiyak fonksiyonun tamamen normal denilebilmesi için sistolik fonksiyonun, miyokardiyal relaksasyonun ve istirahat ve egzersiz esnasındaki diyastolik doluş basınçlarının normal olduğunun gösterilmesi gerekmektedir (37).

Normal diyastolik fonksiyon, ventriküllerin hem istirahat halinde hem de egzersiz esnasında, anormal diyastolik basınç ve pulmoner venöz konjesyon olmadan dolmasına

izin vermektedir. Frank-Starling mekanizmasına göre yeterli diyastolik dolum da normal stroke volümü sağlamaktadır (37).

2.4.1. Diyastol Evreleri

İzovolümetrik relaksasyon, hızlı doluş, diyastaz ve atriyal kontraksiyon şeklinde 4 evreden oluşmaktadır. Bu süreçlerin bozulması sonucu diyastolik disfonksiyon meydana gelmektedir (320).

2.4.1.1. İzovolümetrik Relaksasyon Evresi

Ventriküler diyastolün ilk evresi olup aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu sırada ventriküler hacimde değişiklik olmadan ventrikül içi basınçta hızla azalma gerçekleşmektedir. Bu evredeki olaylar esas olarak miyokardiyal relaksasyona bağlıdır (320, 321).

2.4.1.2. Hızlı Doluş Evresi

Sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncından daha düşük seviyeye gelmesi sonucu mitral kapağın açılmasının akabinde kanın sol atriyumdan sol ventriküle doğru hızlı bir şekilde dolduğu fazdır. Hızlı doluş sırasında ventrikül içi basınç azalırken volüm artmakta ve bu evre, atriyum ile ventrikül basınçlarının eşitlenmesiyle sona ermektedir. Normalde ventrikül doluşunun %75-80' i bu evrede gerçekleşmektedir. Diyastolün bu fazı, miyokardın relaksasyonuna, kompliyansına ve viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Hızlı doluş evresi diyastaz evresi ile birlikte transmitral doppler akım kayıtlarında E dalgasını oluşturmaktadır (320, 321).

2.4.1.3. Diyastaz Evresi (Yavaş Doluş Fazı)

Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlendiği andan atriyum kontraksiyonuna kadar geçen süreç olarak tanımlanmaktadır. Ventriküler doluş pasif olarak devam etmekte ve normalde ventriküler doluşun yaklaşık %5' i bu evrede gerçekleşmektedir. Bu evredeki ventriküler doluş sol ventrikül kompliyansına bağlıdır (320, 321).

2.4.1.4. Atriyal Kontraksiyon Evresi

Diyastolün son fazı olup atriyum kontraksiyonu ile kanın ventriküle geçişi sağlanmaktadır. Normalde ventriküler doluşun %15-20' si bu evrede gerçekleşmektedir. Bu evre transmitral doppler akım kayıtlarında A dalgasını oluşturmaktadır. Diyastolün bu fazı

atriyal kontraksiyon gücüne, kısmen de sol ventrikül kompliyansı ve perikard etkisine bağlıdır (320, 321).

2.4.2. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesi

Sol ventrikül dolum basınçlarının saptanmasında altın standart yöntem kardiyak kateterizasyondur. Ancak yöntemin invaziv oluşu, her hastaya uygulanamaması ve takip açısından uygulanmasının zor olması, kullanım alanını kısıtlamaktadır. Günümüzde ekokardiyografi, diyastolik fonksiyonu değerlendirme ve dolum basınçlarını hesaplamadaki en iyi noninvaziv yöntemdir. Bu amaçla iki boyutlu, M-mod ve Doppler (kan akımı, doku ve renkli) ekokardiyografi yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde Doppler ekokardiyografi ile elde edilen bulguların invaziv yöntemlerle elde edilen bulgularla benzer olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla günümüzde klinik pratikte diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde noninvaziv, güvenilir ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografik parametreler sıklıkla kullanılmaktadır. Mitral inflow akım hızı, mitral annulus akım hızı, mitral inflow propagasyon hızı, pulmoner ven akım hızı, triküspit yetmezlik hızı ve sol atriyal hacim, ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan başlıca parametrelerdir (322, 323).

2.4.2.1. Mitral Inflow Akım Hızı

Kardiyak siklus boyunca elde edilen hız eğrisinin sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç gradientini yansıtması nedeniyle mitral inflow akım hızının Doppler ekokardiyografi kayıtları, diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Basınç farkı arttıkça ona karşılık gelen hız da artmakta, gradient azaldıkça karşılık gelen hız da azalmaktadır. Böylece mitral inflow akım hızı ve dalga morfolojileri incelenerek sol ventrikül dolumuna ait bilgi elde edilebilmektedir (324).

Diyastolik dolum, başlangıç olarak mitral inflow erken hızlı doluş dalgası pik hızı (E), atriyal kontraksiyona bağlı geç doluş dalgası pik hızı (A) ve E/A oranına göre sınıflandırılmaktadır. Doğru değerlendirme için Doppler akım kayıtlarının uygun şekilde yapılması gerekmektedir. Apikal dört boşluk görüntüde örneklem hacmi diyastolde mitral kapakçık uçlarının arasına yerleştirilerek PW (pulse wave) Doppler tekniği ile elde edilen en az üç değerlendirmenin ortalaması alınmalıdır. E ve A dalgalarının birleşmesine neden olan taşikardi ve birinci derece atriyoventriküler blok ve akım hızını değiştiren mitral kapak hastalığı gibi birçok durum varlığında mitral inflow akım hızı değerlendirilmesi

doğru şekilde yapılamamaktadır. Ayrıca atriyal kontraksiyona bağlı oluşan A dalgası, atriyal fibrilasyonda elde edilememektedir (324, 325).

Diyastolik dolum paterni, deselerasyon zamanı (DT) ölçülerek daha ileri düzeyde değerlendirilebilmektedir. Deselerasyon zamanı, E dalgasının zirve noktasından sıfır noktasına ulaşması arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. Relaksasyon bozukluğunun baskın diyastolik disfonksiyon olduğu hastalarda, orta-geç diyastole kadar sol ventrikül basıncında yavaş ve sürekli bir azalma ile birlikte sol atriyum ve sol ventrikül basınçlarının eşitlenmesi daha uzun zaman alacağından DT uzamaktadır. DT, sağlıklı genç erişkinlerdeki gibi güçlü relaksasyon ve elastik recoile bağlı hızlı doluş varsa kısalmakta ve sol atriyum basıncında artma veya sol ventrikül kompliyansında azalma varsa uzamaktadır. Gözlemciler arası ölçüm farklılıkları nedeniyle ASE/EACVI (Amerikan Ekokardiyografi Derneği/ Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği), atriyal fibrilasyon ve mitral yetmezliği dışında DT değerlendirmesini güvenilir bulmamaktadır (322, 325).

İzovölümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ise aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmakta ve genellikle DT ile paralellik göstermektedir. İVRT, relaksasyon bozukluğunda uzamakta, hızlı relaksasyon veya doluş basınçlarının artışı ile kısalmaktadır (325).

2.4.2.2. Mitral Annulus Akım Hızı

Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen mitral annulus akım hızları, diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan temel ekokardiyografi parametrelerindedir. Mitral annulus hızları, apikal dört boşluk görüntüde örneklem hacmi mitral annulusun lateral ve septal (mediyal) kısmına yerleştirilerek doku Doppler tekniği ile elde edilmektedir. Normalde sistolik (s' veya Sm), erken diyastolik (e' veya Em) ve geç diyastolik (a' veya Am) annulus hızı şeklinde üç farklı hız kaydedilmektedir (326, 327).

E' hızı, dolum basınçlarını tahmin etmede ve diyastolik dolum paternlerini sınıflandırmada önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda miyokardiyal relaksasyonun invaziv parametreleri (tau) ile iyi korele olduğu gösterilmiştir. A' hızı ise sol atriyum fonksiyonları ile korele bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde egzersiz ve ön yük artışı ile transmitral gradient arttıka e' de artmakta, miyokardiyal relaksasyon bozukluğu olan kişilerde ise e' başlangıçta azalmakta ve ön yük artışı ile sağlıklı kişilerdeki kadar artmamaktadır. Bu nedenle e' azalması, diyastolik disfonksiyonun en erken göstergesi olup diyastolik disfonksiyonun tüm evrelerinde mevcuttur. Normalde lateral annulus e' hızı

septal e' hızından yüksektir. Bazı klinik durumlarda tek taraflı e' hızı kullanımı onaylansa da diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde, lateral ve septal mitral annulus e' ölçümlerinin ortalamasının kullanımı önerilmektedir (323, 327-330).

Mitral inflow E hızının, mitral annulus e' hızına oranı olan E/e', sol ventrikül dolum basıncını yansıtan, diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde kullanılan bir diğer önemli parametredir. E/e' değerinin 8' in altında olması normal dolum basıncını, 14' ün üzerinde olması ise artmış dolum basıncını göstermektedir. Pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) veya sol ventrikül dolum basıncı arttıkça, e' hızı azalmış seviyede kalıp mitral E hızı artacağından, E/e' artmaktadır (322, 328).

2.4.2.3. Mitral Inflow Propagasyon Hızı

Normal sol ventrikül relaksasyonu, kanın aktif emilimini sağlamak ve diyastolik intraventriküler gradient oluşturmaktadır. İntraventriküler basınç gradientinin olması da miyokardiyal relaksasyonda bölgesel farklılıklar olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kalpte apikal segment, en erken relaksasyon gösteren bölgedir (325, 331).

Mitral inflow propagasyon hızı (Vp), renkli M-mod Doppler yöntemi ile değerlendirilmektedir. Mitral inflow renkli M-mod Doppler inceleme, annulus bölgesinden apekse kadar renk kodlu ortalama hızların görüntülenmesini sağlamaktadır. Apikal dört boşluk görüntüde M-mod gösterge çizgisi mitral inflow kan akımı merkez bölgesine yerleştirilerek elde edilmektedir. Renkli akım başlangıcı en düşük nyquist limite ayarlanmalı ve mitral kapak düzleminden sol ventrikül apeksine doğru 4 cm distalde elde edilen ilk aliasing velositenin eğimi ölçülmelidir. Kan akımının mitral kapak düzleminden apekse doğru hareketine dayanmaktadır (325, 332).

Vp, miyokardiyal relaksasyonla ilişkili olup normalde 50 cm/sn veya daha fazladır. Mitral inflow E hızının mitral inflow propagasyon hızına oranının, E/Vp' nin, 1,5 ve üzerinde olması PCWP' nin 15'ten fazla olduğunu göstermektedir. Sol ventrikül kavitesi küçük olduğunda, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatide Vp yanlış olarak yüksek ölçülebilmektedir. Miyokardiyal relaksasyonu değerlendirmede mitral annulus e' hızına göre daha fazla değeri olmaması nedeniyle Vp' nin, diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir (325, 333).

2.4.2.4. Pulmoner Ven Akım Hızı

Pulmoner ven akım hızları, temelde ileri doğru iki sistolik hız (PVS1 ve PVS2), bir adet ileri diyastolik hız (PVd) ve atriyal kontraksiyona karşılık gelen geriye doğru atriyal ters akım hızı (PVa veya Ar) şeklinde dört adet dalgadan oluşmaktadır. Pulmoner ven akım hızları, apikal dört boşluk görüntüde pulmoner venin sol atriyumla birleştiği bölgenin hafif iç kısmına örneklem hacmi yerleştirilerek PW Doppler yöntemi ile elde edilmektedir (324, 325).

İlk sistolik ileri akım hızı olan PVS1, erken sistolde oluşmakta ve sol atriyum basıncı ile azalıp pulmoner venöz akımı sol atriyuma yönlendiren atriyal relaksasyonla ilişkilidir. İkinci sistolik ileri akım hızı olan PVS2 ise orta-geç sistolde oluşmakta ve pulmoner venöz basıncın artması ile şekillenmektedir. Normal atriyovenriküler iletimde sistolik bileşenler çok yakın olduğu için PVS1 genelde ayrı bir dalga olarak ayırt edilememekte ve tek sistolik hız izlenmektedir. Diyastoldeki ileri akım hızı olan PVd ise mitral kapağın açılması ve sol atriyum basıncının düşüşü ile oluşmaktadır. Atriyal kontraksiyona bağlı sol atriyum basıncındaki artış ise pulmoner venlerde ters akıma neden olarak PVa' yı oluşturmaktadır (324-325, 334).

Pulmoner venöz akımın diyastolik fazı mitral inflow erken diyastolik fazı ile benzer olup PVd ile mitral inflow E hızı koreledir. PVa ve süresi ise kalp hızı, diyastolik sol atriyum basıncı ve sol atriyum kompliyansı ile ilişkilidir. PVa' nın hem pik hızı hem de süresi, yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) ile artmaktadır (335).

Pulmoner ven akım hızı analizi, diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde mitral inflow akım hızı, mitral annulus akım hızı ve diğer ekokardiyografik parametrelerin yetersiz kaldığı durumlarda mitral akım hız paterni değerlendirmesini tamamlamaktadır. Bu durumlarda sinüs ritmi mevcutsa pulmoner ven sistolik ve diyastolik akım hızları oranı diyastolik dolum basınçlarını değerlendirmede yardımcı olmaktadır (Bozulmuş relaksasyonda $PVS2 \gg PVd$ ve restriktif dolumda $PVS2 \ll PVd$). AF hastalarında ise PVS1 görülmez ve PVS2, PVd' den küçüktür (322, 325).

2.4.2.5. Triküspit Yetmezlik Hızı

Triküspit yetmezlik (TR) hızı, ASE/EACVI' nın diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde önerdiği dört temel ekokardiyografik parametreden birisidir. Triküspit kapak üzerinde renkli Doppler ile akım yeri tespit edildikten sonra CW (continuous wave) Doppler tekniği ile elde edilmektedir (322, 325).

Sol ventrikül dolum basınçları yükseldiğinde sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) artmaktadır. Dolayısıyla sistolik pulmoner arter basıncı veya triküspit yetmezlik hızı normal ise diyastolik dolum basınçları da muhtemelen yüksek değildir. Triküspit yetmezlik hızının 2,8 m/s' den veya sPAB' ın 40 mmHG' dan fazla olması, artmış sol ventrikül dolum basıncı için spesifiktir (322, 325).

2.4.2.6. Sol Atriyal Hacim

Ekokardiyografik olarak belirlenen sol atriyal hacim, hemodinamik bir değişken olmamakla birlikte diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan temel parametrelerden birisidir. Sol atriyum boyutunda artış, kronik diyastolik disfonksiyonun nonspesifik morfolojik bir göstergesi olup hastalığın süresini ve ciddiyetini yansıtmaktadır (324).

Boşluk hacmi, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerden iki planlı yaklaşım kullanılarak elde edilmeli ve sol atriyum alanı, hacmin en büyük olduğu zaman, mitral kapak açılmadan hemen önce, sistol sonunda ölçülmelidir. Hacim hesaplaması için alan-uzunluk yöntemi ve Simpson yöntemi şeklinde iki yaklaşım bildirilmiştir. Alan-uzunluk yönteminde, boşluğun düzlemsel yüzölçümü ve mitral annulus düzeyinden boşluğun üst sınırına kadar olan uzaklığın ölçümü gerekmektedir. Alan ve uzunluk her iki pencereden değerlendirilerek hacmi elde etmek için birleştirilmektedir. Simpson yönteminde ise hacmin belirlenmesi için sadece iki pencereden boşluğun düzlemsel yüzölçümü gerekmektedir. Yüzölçüm alınırken pulmoner venler dışarda bırakılmalı ve sol atriyum alanı çizilirken mitral annulus alt sınır olarak kullanılmalıdır. Atriyum büyüklüğü ile vücut büyüklüğü arasındaki ilişki nedeniyle, sol atriyal hacmin vücut yüzey alanına göre düzeltilmesi ile elde edilen sol atriyum hacim indeksinin (LAVI, ml/m²) kullanılması önerilmektedir. LAVI' nın 34 ml/m²' den fazla olması sol ventrikül dolum basıncının artışını yansıtmaktadır (322, 324).

Sol atriyum hacmi, diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde tanı ve prognoz açısından değerli bir parametre olmasına karşın mitral kapak hastalığı ve AF gibi bazı klinik durumlarda da sol atriyal genişleme olabileceğinden diyastolik disfonksiyon için spesifik değildir (322, 324).

Çalışmamızda temel diyastolik fonksiyon parametreleri olan mitral inflow akım hızları ve mitral annulus akım hızlarını değerlendirdik.

2.4.3. Diyastolik Disfonksiyonun Sınıflandırılması

Diyastolik fonksiyon fiziyojisi ve her bir Doppler ekokardiyografi parametresinin hangi diyastolik değışkene ait olduğu anlaşıldıktan sonra, günümüzde neredeyse tüm hastalarda diyastolik fonksiyon veya dolum basınçları güvenilir şekilde değerlendirilmektedir. Diyastolik değışkenleri değerlendirmenin temel amacı, hastanın semptom ve prognozu ile korele olan dolum basınçlarını tahmin etmektir. Bu nedenle Mayo Klinik Ekokardiyografi Laboratuvarı, diyastolik dolum paternlerini veya diyastolik disfonksiyonu sınıflandırmak için bir evreleme sistemi önermektedir (325, 336-337):

Evre 1: Normal dolum basıncı ile birlikte bozulmuş relaksasyon

1a: Hafif artmış dolum basıncı ile birlikte bozulmuş relaksasyon

Evre 2: Hafif-orta artmış dolum basıncı ile birlikte psödonormal patern

Evre 3: Ciddi artmış dolum basıncı ile birlikte geri dönüşlü restriktif patern

Evre 4: Ciddi artmış dolum basıncı ile birlikte geri dönüşsüz restriktif patern

ASE/EACVI' nın 2016 tarihli önerilerinde ise evre 1a, evre 2' ye dahil edilmiş ve evre 3 ile 4, tek evre olarak evre 3 şeklinde değerlendirilmiştir (322).

2.4.3.1. Normal Diyastolik Dolum Paterni

Miyokardiyal relaksasyon, sol ventrikül kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyans, yaşla birlikte değışmekte ve dolayısıyla farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolum paternleri beklenmektedir. Sağlıklı genç bireylerde ise sol ventrikül elastik recoil güçlü ve miyokardiyal relaksasyon hızlı olduğu için diyastolik doluşun çoğu erken diyastolde tamamlanmakta ve atriyal kontraksiyonun küçük bir katkısı olmaktadır. Diyastolik fonksiyon değerlendirmesinin özgülüğünü sağlayabilmek için, normal değerler (septal $e' \geq 7$ cm/s, lateral $e' \geq 10$ cm/s, $E/e' \leq 14$ ortalama için, medyal için ≤ 15 , lateral için ≤ 13 , $E/A: 0,8-2$, $DT: 160-240$ ms, $\dot{IVRT}: 70-90$ ms, $LAVI \leq 34$ ml/m², TR hızı $\leq 2,8$ m/s) yaşlı sağlıklı popülasyon temel alınarak belirlenmiştir (322, 325).

2.4.3.2. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon (Hafif Disfonksiyon)

Düşük veya normal dolum basıncı ile birlikte bozulmuş miyokardiyal relaksasyon mevcuttur. Kronik kalp hastalıklarının neredeyse tamamında başlangıç anormallik, diyastolik dolumun yavaşlaması veya miyokardiyal relaksasyonun bozulmasıdır. Sol

ventrikül hipertrofisi, hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal iskemi, bozulmuş relaksasyona sebep olan kardiyak klinik durumlardan bazılarıdır (325).

Bozulmuş relaksasyon nedeniyle mitral annulus e' hızı azalmaktadır (septal e' < 7 cm/s ve lateral e' < 10 cm/s). Mitral inflow E hızı azalmakta, A hızı artmakta, DT uzamakta ve E/A ≤ 0,8 olarak saptanmaktadır. Sıklıkla mitral inflow E hızı ≤ 50 cm/s ve E/e' < 8 olarak saptanmaktadır. Evre 1 diyastolik disfonksiyon tanısı için bu parametreler yeterli olup ek parametre gerekmemektedir. LAVI ve TR hızı ise genellikle normaldir. PVd' de, mitral inflow E hızı ile paralel olarak azalma ve PVs' de kompensatuar artış (PVs >> PVd) izlenmektedir (322, 325).

Mayo Klinik tarafından evre 1a diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilen alt grupta ise E/A ≤ 0,8 ve genellikle mitral inflow E hızı 50 cm/s' den yüksektir. Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon nedeniyle mitral annulus e' hızı düşük ve E/e' > 14 olarak saptanmaktadır. Bu evrede, evre 1 mitral inflow hız paterni ile birlikte hafif artmış dolum basıncı mevcuttur. Bu gruptaki hastaların prognozlarının evre 2 diyastolik disfonksiyonla benzer olduğunun gösterilmesi üzerine ASE/EACVI, bu paterni evre 2 olarak değerlendirmiştir (322, 325, 338).

2.4.3.3. Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Orta Disfonksiyon, Psödonormal Patern)

Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe mitral inflow akım paterni, normal diyastolik dolum paternine benzemektedir. Evre 2 diyastolik disfonksiyonda, bozulmuş miyokardiyal relaksasyon ile birlikte hafif-orta artmış dolum basıncı mevcuttur. Hafif-orta derecede artmış sol atriyum basıncı ile bozulmuş miyokardiyal relaksasyonun antagonist etkisinden dolayı normal dolum paternine benzer şekilde E/A oranı 0,8 ila 2 arasında ve DT 160 ila 240 ms arasında saptanmaktadır. Bu nedenle bu evre, psödonormal mitral akım dolum paterni olarak da adlandırılmaktadır (322, 325).

Evre 2 diyastolik disfonksiyonun tanısında ve normal dolum paterninden ayırımında kullanılan çeşitli yöntemler ve parametreler mevcuttur. Valsalva manevrası yaptırılması veya sublingual nitroglicerinin uygulanması ile ön yükün azaltılması sonucu, normal dolum paternine sahip sağlıklı bireylerde mitral inflow E ve A hızları benzer düzeyde azalmakta ve E/A oranında anlamlı değişiklik izlenmemektedir. Evre 2 diyastolik disfonksiyonda ise mitral inflow E hızında belirgin azalma ve E/A oranında %50 den fazla düşüş izlenmekte ve E/A oranı 0,8'in altına düşmektedir. Evre 2 diyastolik disfonksiyonda normal dolum

paterninden farklı olarak, L dalgası olarak adlandırılan mid-diyastolik mitral inflow akımı izlenmektedir. L dalgası, miyokardiyal relaksasyon belirgin olarak uzadığında ve sol atriyum basıncı arttığında, sol ventrikül basıncının erken diyastolik yükselişinin ardından mid-diyastolik düşüşüne bağlı izlenmekte ve mitral inflow akım hızı değerlendirilmesinin dışında mitral annulus ve pulmoner ven akım hızlarının incelenmesi esnasında da görülebilmektedir. Sol atriyum basıncının arttığı durumlarda LVEDP da yüksek olacağından, evre 2 disfonksiyonda normal dolum paterninden farklı olarak, mitral inflow A dalga süresi PVa süresinden daha kısadır. Normal diyastolik dolumda aktif miyokardiyal relaksasyon, sol ventrikül diyastolik dolumunu başlatmakta ve bu nedenle mitral annulus e' hızının başlangıcı, mitral inflow E hızının başlangıcının hemen öncesinde veya E hızı ile eş zamanlı olarak izlenmektedir. Sol atriyum basıncının yüksek olduğu durumlarda ise artan sol atriyum basıncı mitral kapağı açarak sol ventrikül doluşunu başlatmakta ve sonrasında miyokardiyal relaksasyon görülmektedir. Bu nedenle evre 2 diyastolik disfonksiyonda, mitral inflow E hızının başlangıcı, mitral annulus e' hızından daha önce gözlenmektedir. Ayrıca normal dolum paterninden farklı olarak evre 2 diyastolik disfonksiyonda, mitral annulus e' hızı düşük (septal<7 cm/s, lateral<10 cm/s), E/e' (ortalama>14, septal>15, lateral>13), TR hızı (>2,8 m/s) ve LAVI (>34 ml/m²) genelde yüksektir (322, 325, 339-342).

2.4.3.4. Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon (Ciddi Disfonksiyon, Restriktif Patern)

Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon ile birlikte ciddi artmış dolum basıncı mevcuttur. Restriktif dolum paterni olarak da bilinen bu evre, dekompanse sistolik kalp yetmezliği, ileri restriktif kardiyomiyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetmezliği ve restriktif perikardit gibi sol ventrikül kompliyansını ileri derecede azaltan veya sol atriyum basıncını belirgin olarak artıran klinik durumlarda görülmektedir (324, 325).

Artmış sol atriyum basıncına bağlı olarak IVRT kısalmakta ve mitral inflow E hızı artmaktadır. Kompliyansı belirgin azalmış olan sol ventrikülde erken diyastolik dolum, erken sol ventrikül diyastolik basıncında hızlı artışa ve sol atriyum ile sol ventrikül basınçlarında hızlı eşitlenme sonucu kısa DT' ye neden olmaktadır. Atriyal kontraksiyon, sol atriyum basıncını artırmakta, fakat sol ventrikül basıncı daha hızlı yükseldiğinden mitral inflow A hızı ve süresi kısalmaktadır. Dolayısıyla evre 3 diyastolik disfonksiyon, artmış E hızı ve azalmış A hızı ($E/A \geq 2$), kısa DT (<160 ms) ve kısa IVRT (<70 ms) ile karakterizedir. Ayrıca E/e' (ortalama>14, septal>15, lateral>13), TR hızı (>2,8 m/s) ve

LAVI (>34 ml/m²) artmıştır. ASE/EACVI kılavuzu, diyastolik disfonksiyonu olan hastaların E/A oranı 2 ve üzerinde ise ek parametreye gerek olmadan evre 3 olarak sınıflandırılmasını önermektedir (322, 324-325).

Ön yük azaltıcı medikal tedavi ve valsalva manevrasına bağlı olarak restriktif paternin evre 1 veya 2 paterne dönüşümü, dolum basınçlarının geri dönüşlü olduğunu göstermektedir. Ancak restriktif dolum paterni, medikal tedavi veya valsalva manevrası ile değişmese bile, valsalva manevrası yetersiz olabileceğinden ya da dolum basıncı valsalva manevrasından etkilenecek kadar yüksek olmayabileceğinden, geri dönüşlülük dışlanamamaktadır. Bu nedenle geri dönüşsüz restriktif patern olarak tanımlanan evre 4 diyastolik disfonksiyon, ASE/EACVI önerilerinde ayrı bir evre olarak değerlendirilmemiştir (322, 324-325).

Tablo 2.5. Diyastolik Dolum Paternleri (325)

Normal Diyastolik Dolum	Evre 1 Disfonksiyon
<ul style="list-style-type: none">- E/A = 0,8-2- e' ≥ 7 cm/s (septal), ≥ 10 cm/s (lateral)- E/e' ≤ 14 (ortalama), ≤ 15 (septal), ≤ 13 (lateral)- TR hızı ≤ 2,8 m/s- LAVI ≤ 34 ml/m²- IVRT = 70-90 ms, DT= 160-240 ms- PVS2 ≥ PVd (genç bireylerde PVS2<PVd olabilir)- Mitral A süresi ≥ PVa süresi	<ul style="list-style-type: none">- E/A ≤ 0,8 ve E ≤ 50 cm/s- e' < 7 cm/s (septal), < 10 cm/s (lateral)- E/e' ≤ 14 (ortalama), ≤ 15 (septal), ≤ 13 (lateral)- TR hızı ≤ 2,8 m/s- LAVI ≤ 34 ml/m² (genelde)- IVRT > 90 ms, DT > 240 ms- PVS2 >> PVd- Mitral A süresi ≥ veya < PVa (LVEDP' ye bağlı)
Evre 2 Disfonksiyon	Evre 3 Disfonksiyon
<ul style="list-style-type: none">- E/A = 0,8-2 veya < 0,8 ve E > 50 cm/s- e' < 7 cm/s (septal), < 10 cm/s (lateral)- E/e' >14 (ortalama), >15 (septal), >13 (lateral)- TR hızı > 2,8 m/s- LAVI > 34 ml/ m² (genelde)- IVRT = 70-90 ms, DT = 160-240 ms- PVS2 < PVd- Mitral A süresi < PVa süresi- Ön yük azalması ile (valsalva manevrası vs.) E/A<0,8	<ul style="list-style-type: none">- E/A ≥ 2- e' < 7 cm/s (septal), < 10 cm/s (lateral)- E/e' >14 (ortalama), >15 (septal), >13 (lateral)- TR hızı > 2,8 m/s- LAVI > 34 ml/ m² (genelde)- IVRT < 70 ms, DT < 160 ms- PVS2 << PVd- Mitral A süresi < PVa süresi- Ön yük azalması ile (valsalva manevrası vs.) evre 1 veya 2' ye dönüşüm varsa geri dönüşlü patern

TR: triküspit regürjitasyon (yetmezlik), LAVI: sol atriyum hacim indeksi, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı, DT: deselerasyon zamanı, LVEDP: sol ventrikül diyastol sonu basınç

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 04.09.2020 tarihli ve 2020/2807 sayılı kararı ile onayı alındıktan sonra, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Bildirgesi" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü.

3.1. Hasta Verileri

Çalışmaya 14.09.2020-16.02.2021 tarihleri arasında kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve obstrüktif koroner arter hastalığı (majör epikardiyal koroner arterlerde >%50 darlık) saptanmayan 76 adet C-şekilli RCA ve 61 adet sigma (Σ)-şekilli RCA' ya sahip hasta olmak üzere toplamda 137 hasta onam vermek suretiyle alındı. Çalışmaya alınan hastalardan C-şekilli RCA grubunda olan 18 hasta (7 hastada atriyal fibrilasyon, 6 hastada sol dominant dolaşım, 3 hastada düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve 2 hastada majör kapak patolojisi mevcut) ve sigma-şekilli RCA grubunda olan 8 hasta (4 hastada atriyal fibrilasyon, 2 hastada düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, 1 hastada protez kapak ve 1 hastada majör kapak patolojisi mevcut) çalışmaya alınma kriterlerini karşılamaması veya dışlanma kriterlerine sahip olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 58 adet C-şekilli RCA ve 53 adet sigma-şekilli RCA' ya sahip hasta olmak üzere toplamda 111 hasta ile devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik özellikleri, kalp hızı, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), koroner anjiyografi endikasyonu (unstabil angina pectoris, miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitifliği, egzersiz stres testi pozitifliği), RCA morfolojisi (C-şekilli ya da sigma-şekilli), ek hastalıkları [koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım], sigara kullanım öyküsü, kullandıkları ilaçlar (Asetilsalisilik asit, varfarin, yeni kuşak oral antikoagülanlar, statin, ACEİ/ARB, Beta bloker, Kalsiyum kanal blokeri, diüretikler, oral antiyabetik, insülin) ve temel laboratuvar parametreleri (hemogram, eGFR, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, lipid paneli) değerlendirildi.

Transtoraksal ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu (LVEDÇ) ve sistol sonu çap (LVESÇ), interventriküler septum kalınlığı (İVS), posterior duvar kalınlığı (PWT),

aortik annulus çapı, sol atriyum çapı, asendan aort çapı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK), modifiye Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), mitral inflow E hızı ve A hızı, doku doppler inceleme ile mitral annulus septal ve lateral s' (Sm), e' (Em), a' (AM) hızları değerlendirildi ve E/e' ile E/A oranı hesaplandı. Karotis arter B-mod ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) değerlendirildi. Osilometrik kan basıncı ölçüm cihazıyla [24 saat PWA (nabız dalga analizi) monitör] nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı, zSistol, zDiyastol, yansıtma büyüklüğü, çevresel direnç, AIx@75 (75/dk kalp atım hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi) ve nabız dalga hızı (PWV) değerlendirildi.

Elde edilen demografik özellikler, klinik bulgular, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, laboratuvar parametreleri, aort sertliği parametreleri, ekokardiyografik ve ultrasonografik bulgular C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda karşılaştırıldı.

Obstrüktif KAH (majör epikardiyal koroner arterlerde >%50 darlık), koroner revaskülarizasyon öyküsü, sol dominant dolaşım, AF varlığı, EF<%50 olması, majör kapak patolojisi (ciddi darlık veya yetmezlik), protez kapak varlığı, pacemaker varlığı, serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü, KBY (GFR<30 ml/dk/1,73 m²), operatörler arası ölçüm değişkenliği >%5 olması, aktif enfeksiyon, immünsupresif tedavi almak ve konnektif doku hastalığı öyküsü gibi durumlar dışlanma kriterleri arasında yer aldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

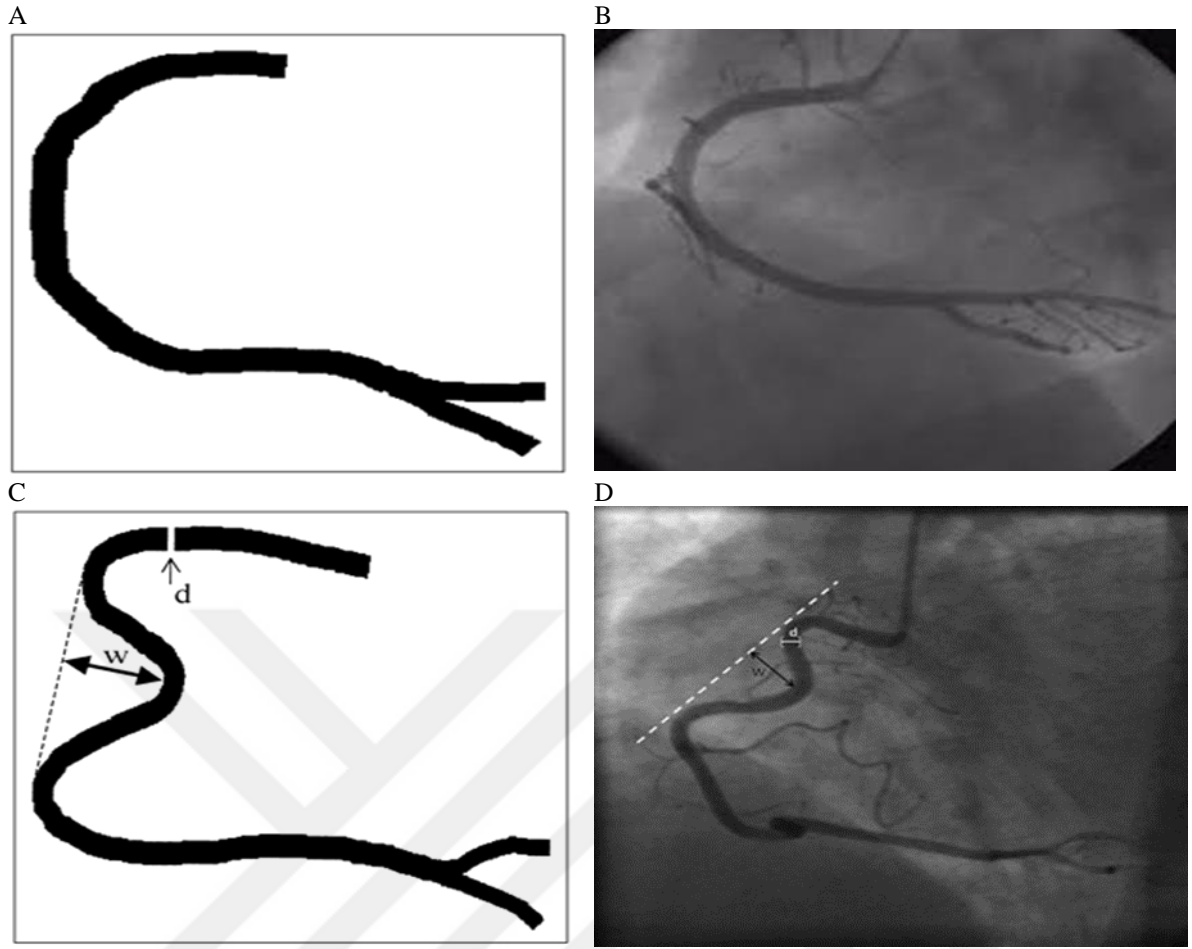
Çalışmaya Alınma Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	
18-80 yaş aralığında olmak	Obstrüktif KAH varlığı	Pacemaker varlığı
Çalışma için onamı olmak	Koroner revaskülarizasyon öyküsü	Operatörler arası >%5 ölçüm değişkenliği
Obstrüktif KAH bulunmaması	Sol dominant dolaşım	KBY (GFR<30 ml/dk/1,73 m ²)
Sinüs ritminde olmak	Atriyal fibrilasyon	Serebrovasküler hastalık öyküsü
EF≥%50 olması	EF<%50 olması	Aktif enfeksiyon
	Majör kapak patolojisi	İmmünsupresif tedavi almak
	Protez kapak varlığı	Konnektif doku hastalığı

3.2. Koroner Anjiyografik Değerlendirme

Hastaların koroner anjiyografileri, onamları alındıktan sonra, deneyimli kardiyologlar tarafından, kliniğimiz anjiyografi laboratuvarında, “Philips Allura Xper FD20” ve “General Electric İnnova 2100” marka cihazlarda standart teknikler kullanılarak yapıldı. Operatörün tercihinine ve hastaların klinik özelliklerine göre radyal veya femoral arter kullanılarak işlem gerçekleştirildi. Kontrast madde olarak noniyonik ajanlar kullanıldı.

Standart olarak her koroner anjiyografi işleminde, sol koroner arterleri görüntülemek için RAO (sağ anterior oblik) kaudal, RAO kranial, LAO (sol anterior oblik) kranial ve LAO kaudal projeksiyonlar, RCA’ yı görüntülemek için ise LAO ve RAO kranial projeksiyonlar alındı. Mevcut projeksiyonlar ile görüntüleme yetersiz kaldığında ise ilave modifiye projeksiyonlar alındı. RCA morfolojisinin değerlendirilmesi için ise kalp döngüsünün diyastol sonu sırasında, temel LAO projeksiyonda, genellikle kraniyokaudal açılanma olmaksızın 25° ila 35° arasında görüntü alındı.

Koroner anjiyografi görüntüleri, koroner lezyon ciddiyetinin ve RCA morfolojisinin belirlenmesi açısından iki deneyimli kardiyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Herhangi bir majör epikardiyal koroner arterde %50’ den fazla darlık saptanması obstrüktif KAH şeklinde değerlendirilerek çalışma dışı bırakıldı. Nonobstrüktif KAH (majör epikardiyal koroner arterlerde \leq %50 darlık) olan veya koroner anjiyografide herhangi bir lezyon saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra RCA morfolojisini belirlemek için, temel LAO projeksiyonda kraniyokaudal açılanma olmaksızın 25° ila 35° arasında elde edilen görüntüde; anjiyografi cihazlarının ölçüm programı yardımıyla RCA’ nın en lateral iki noktası arasına bir çizgi çizilerek, bu çizgi ile arter arasındaki en uzun dikey genişlik olan eğri genişliği ve RCA’ nın maksimum çapı ölçüldü. Eğri genişliği, maksimum arter çapından daha büyük olan arterler sigma-şekilli RCA, sadece bir lateral noktası olan veya sigma-şekilli RCA kriterlerini karşılamayan diğer anatomik varyasyonlar ise C-şekilli RCA olarak değerlendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. C-şekilli (A, B) ve sigma-şekilli RCA' nın (C, D) illüstrasyonu ve anjiyografi görüntüsü (13, 35)

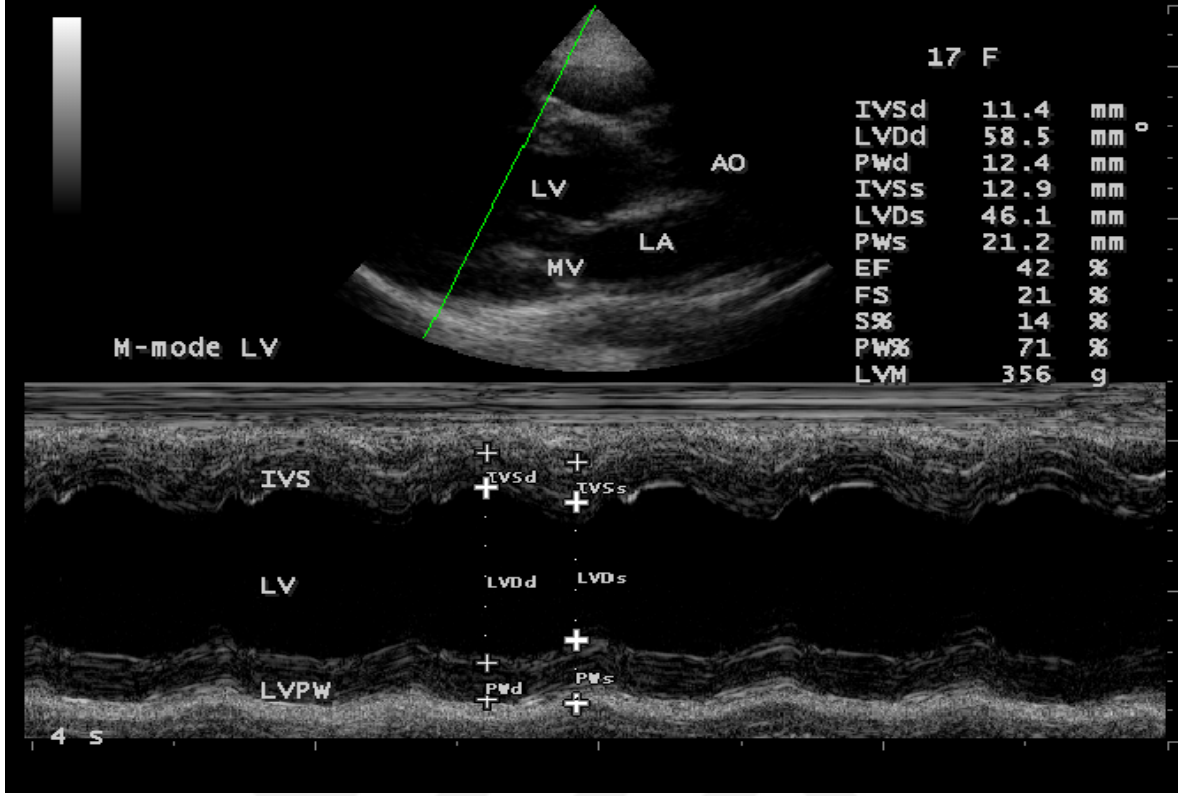
d: RCA' nın maksimum çapı, w: eğri genişliği

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalara sol lateral dekübit pozisyonda iken General Electric Vivid T8 kardiyovasküler ultrason sistemi (GE Healthcare, Jiangsu, China) ve 1,3-4,0 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografi ölçümleri, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile RCA morfolojisini bilmeyen iki deneyimli kardiyolog tarafından alındı. Ekokardiyografik olarak ölçülen mitral inflow akım hızları, mitral annulus akım hızları ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) değerlerinde operatörler arası değişkenlik $>5\%$ ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Ölçümlerdeki değişkenlik $\leq 5\%$ ise aritmetik ortalaması alındı.

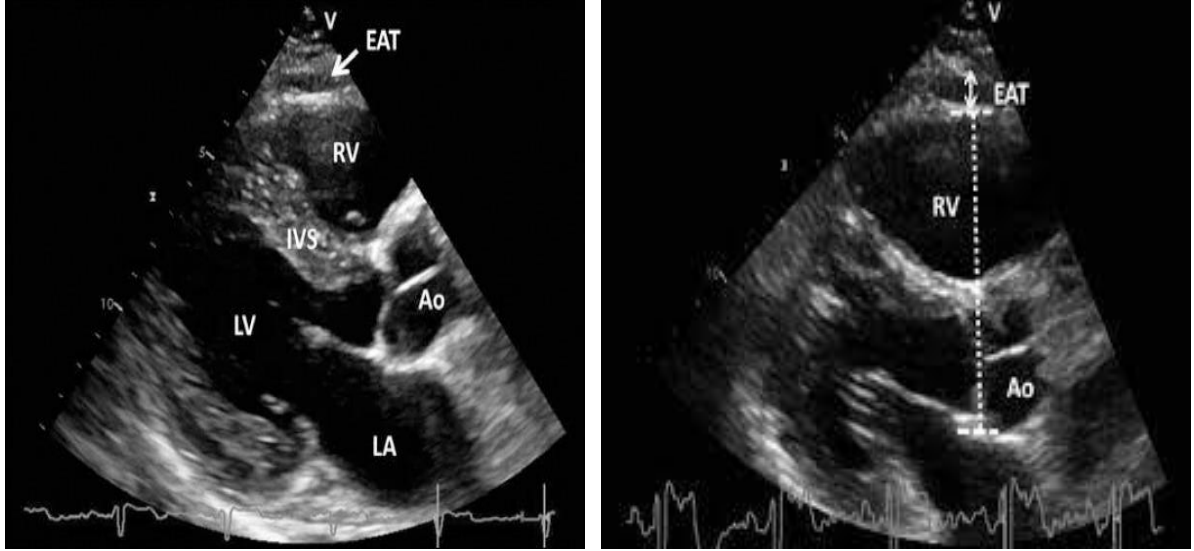
Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin kılavuzunda yer alan standart teknik ve görüntülere uygun olacak şekilde değerlendirme yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B) ve apikal uzun eksen görüntüleri

elde edildi. Parasternal uzun ekseninde papiller kas seviyesinde M-mod görüntülemeyle; sol ventrikül diyastol sonu (LVEDÇ) ve sistol sonu çap (LVESÇ), interventriküler septum kalınlığı (İVS) ve posterior duvar kalınlığı (PWT) ölçüldü (Şekil 3.2). Parasternal uzun eksen görüntüde sağ ventrikül serbest duvarı ile visseral perikard arasındaki ekolüsen alan epikardiyal yağ dokusu (EYD) olarak belirlendi. Sağ ventrikülün midventriküler serbest duvarı ile aortik annulusa dik olarak çizilen hat üzerinde, sağ ventrikül ile visseral perikard arasındaki ekolüsen alanın kalınlığı diyastol sonunda ölçülerek epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) elde edildi ve en az üç değerlendirmenin ortalaması alındı (Şekil 3.3). AP4B görüntüde modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül diyastol sonu volüm (EDV), sistol sonu volüm (ESV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı (Şekil 3.4). AP4B görüntüde örneklem hacmi mitral kapakçık uçlarının arasında 1 cm distale yerleştirilerek PW (pulse wave) Doppler tekniği ile mitral inflow erken hızlı doluş dalgası pik hızı (E) ve atriyal kontraksiyona bağlı geç doluş dalgası pik hızı (A) elde edildi ve en az üç değerlendirmenin ortalaması alındı (Şekil 3.5). Mitral inflow E ve A hızları kullanılarak E/A oranı hesaplandı. Yine AP4B görüntüde örneklem hacmi mitral annulusun lateral ve septal (mediyal) kısmına yerleştirilerek PW Doku Doppler tekniği ile sistolik annulus hızı (s' veya Sm), erken diyastolik annulus hızı (e' veya Em) ve geç diyastolik annulus hızı (a' veya Am) şeklinde lateral ve septal mitral annulus akım hızları elde edildi ve en az üç değerlendirmenin ortalaması alındı (Şekil 3.6). Mitral inflow E hızı ile lateral ve septal mitral annulus e' hızlarının aritmetik ortalaması kullanılarak E/e' (E/Em) hesaplandı.



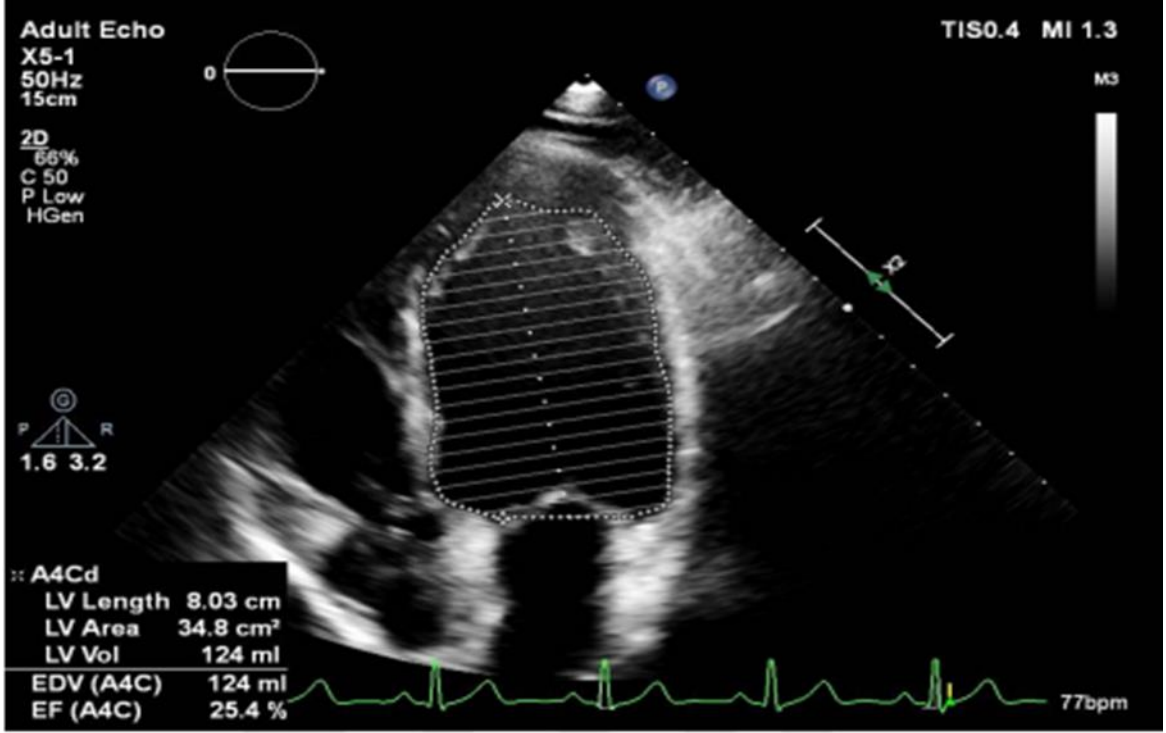
Şekil 3.2. Parasternal uzun eksende M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül çaplarının değerlendirilmesi

Ao: aort, LA: sol atriyum, MV: mitral kapak, LV: sol ventrikül, IVS: interventriküler septum, LVPW: sol ventrikül posterior duvar, LVDd: sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDs: sol ventrikül sistol sonu çap

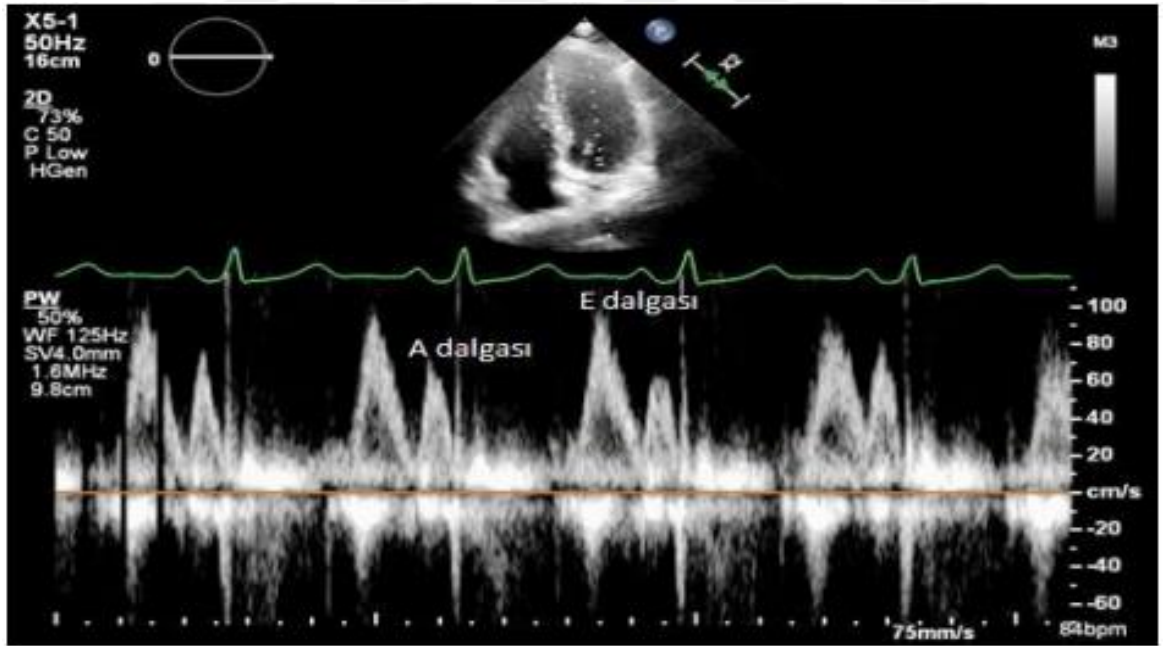


Şekil 3.3. Parasternal uzun eksende EYDK' nın değerlendirilmesi

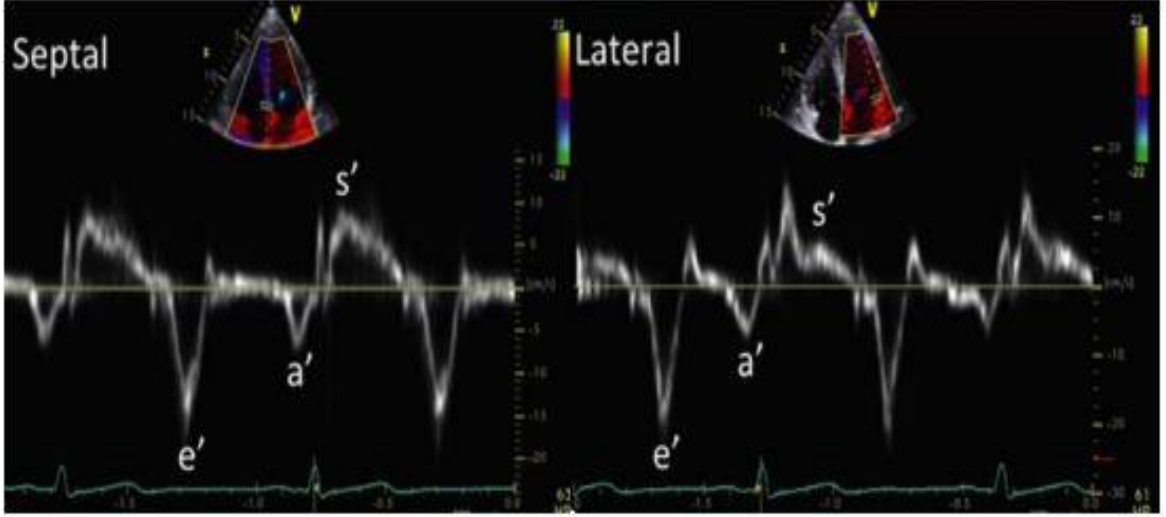
Ao: aort, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, IVS: interventriküler septum, RV: sağ ventrikül, EAT: epikardiyal yağ dokusu



Şekil 3.4. AP4B pencerede modifiye Simpson yöntemiyle EF değerlendirilmesi



Şekil 3.5. AP4B pencerede PW Doppler ile mitral inflow akım hızlarının değerlendirilmesi

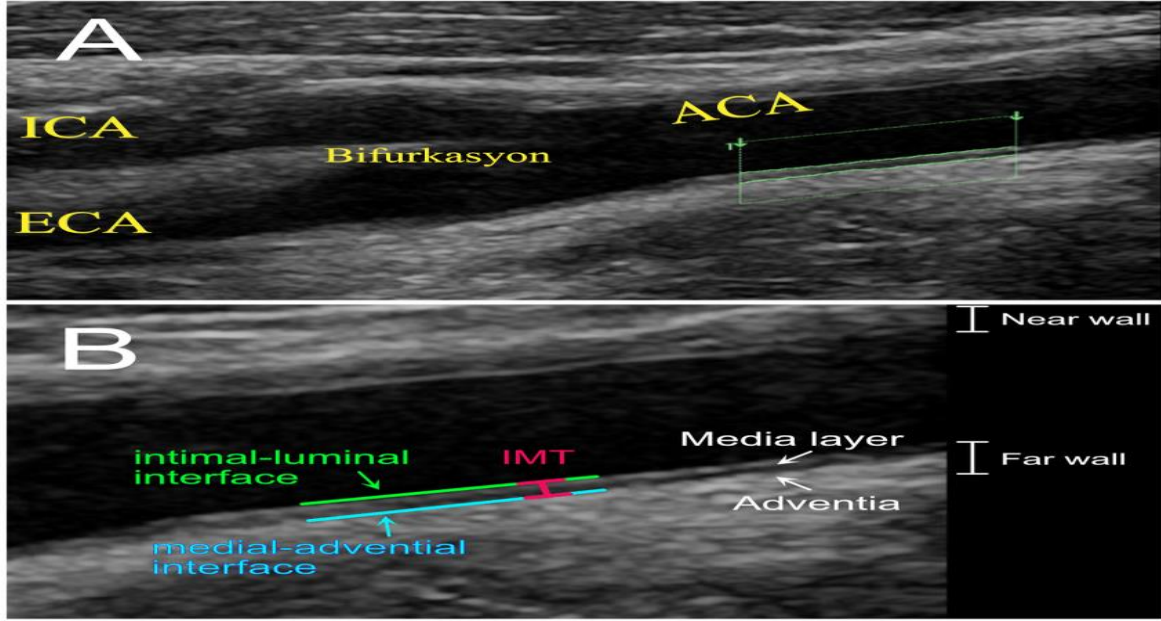


Şekil 3.6. AP4B pencerede PW Doku Doppler ile mitral annulus akım hızlarının değerlendirilmesi

3.4. Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların karotis intima-media kalınlığı (KİMK), hastalar supin pozisyonda, baş hiperekstansiyonda ve boyun değerlendirilen tarafın tersine doğru 30-45° açı verilmiş durumda iken General Electric Vivid T8 kardiyovasküler ultrason sistemi (GE Healthcare, Jiangsu, China) ve 4,0-13,0 MHz lineer bir transdüser kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile RCA morfolojisini bilmeyen deneyimli bir kardiyolog tarafından, Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin kılavuzunda yer alan standart teknik ve görüntülere uygun olacak şekilde yapıldı.

Her iki ana karotis arter (AKA) B-mod ultrasonografi ile değerlendirilerek, ön ve arka duvarda lümen-intima ve media-adventisya sınırlarının üst üste olduğu çift çizgi görünümü (double-line pattern) elde edildi. Ön ve arka duvarın birlikte görüldüğü longitudinal planda, lümen çapının en dar ve intima-media kalınlığının en geniş olduğu diyastol sırasında, her iki AKA' nın 1 cm' lik distal bölümünden ve arka AKA duvarından en az üç ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Çalışmada kullanılacak KİMK ise her iki AKA' dan elde edilen değerlerin ortalaması alınarak belirlendi.



Şekil 3.7. B-mod USG ile KİMK' in değerlendirilmesi

ICA: internal karotis arter, ECA: eksternal karotis arter, ACA: ana karotis arter, IMT: intima-media kalınlığı

3.5. Aort Sertliğinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalarda, aort sertliğinin dolaylı bir göstergesi olan PWV (nabız dalga hızı) ve AIX@75 (75/dk kalp atım hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi) gibi parametrelerin ölçümü için, kliniğimizde bulunan güvenilirliği kanıtlanmış, kullanıcıdan bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriyograf cihazı (Mobil-O-Graph 24h PWA Monitör, Stolberg/Germany) kullanıldı. Cihaz temel olarak tansiyon aletlerindeki benzeyen bir manşon, basınç algılamalarını yapabilen sensörler ve bu bilgileri işleyen bir bilgisayar programından oluşmaktadır.

Hastalardan, değerlendirme öncesi son 30 dakika içerisinde sigara ve kafeinli içecek içmemeleri istendi. Ölçüm öncesi hastalar en az 5 dakika dinlendirildi. Her birey için boy, kilo, cinsiyet ve doğum tarihi bilgileri cihazın programına girildi. Daha sonra hasta oturur pozisyonda iken kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon sağ brakiyal arter trasesine yerleştirildi. Yerleştirilen manşon kalp hizasında olacak şekilde cihaz ile en az 30 saniye aralıklarla ardışık üç ölçüm yapıldı. Cihaz kayıtlarından nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı, yansıtma büyüklüğü, zSistol, zDiyastol, çevresel direnç, AIX@75 ve PWV' nin üç ölçümdeki ortalamaları alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kullanılarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student-T testi ve normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. İki sayısal değişken arasındaki ilişki, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon analizi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Değişkenlerin sağ koroner arter morfolojisi üzerine etkisi Binary Lojistik Regresyon analizi ile incelendi. Parametrelerin sağ koroner arter morfolojisini tahmin etmedeki tanısal karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerin tamamında %95' lik güven aralığında çalışıldı ve $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya 14.09.2020-16.02.2021 tarihleri arasında kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmayan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan, tamamı gönüllülerden oluşan 58 adet (%52,30) C-şekilli RCA ve 53 adet (%47,70) sigma (Σ)-şekilli RCA' ya sahip hasta olmak üzere toplamda 111 hasta alındı. Hastaların %52,30'u (n=58) kadın ve %47,70'i (n=53) erkek olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması ise $57,82 \pm 11,66$ olarak tespit edildi. C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubundaki hastalar; temel demografik özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.

C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubundaki hastaların temel demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 4.1). Vücut kitle indeksi (VKİ), C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,042). Kalp hızı ise C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,027). Yaş, cinsiyet, koroner anjiyografi endikasyonu, sigara kullanımı ve komorbid hastalıklar (HT, DM, astım/KOAH, HL, PAF, KAH) açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubundaki hastalar, kullanılan ilaçlar (beta bloker, ASA, ACEİ/ARB, diüretik, KKB, OAD, statin, insülin, varfarin ve YOAK) açısından karşılaştırıldı ve her iki RCA morfolojisinde benzer bulundu (Tablo 4.2).

C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubundaki hastalar, temel laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lökosit, platelet, eGFR, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, HDL, VLDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit) açısından karşılaştırıldı ve değerlendirilen tüm laboratuvar parametreleri her iki RCA morfolojisinde benzer bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

	C-RCA (n=58)	Sigma RCA (n=53)	p
Cinsiyet			
Kadın	35 (60,30)	23 (43,40)	0,074*
Erkek	23 (39,70)	30 (56,60)	
Yaş (yıl)	58,47 ± 11,23	57,11 ± 12,18	0,499**
VKİ (kg/m²)	31,14 ± 4,94	29,23 ± 4,80	0,042***
Kalp Hızı (atım/dk)	73,06 ± 11,24	77,81 ± 11,06	0,027***
KAG endikasyonu			
USAP	46 (79,30)	41 (77,40)	
EST	4 (6,90)	4 (7,50)	0,969*
MPS	8 (13,80)	8 (15,10)	
Sigara n(%)	19 (32,80)	12 (22,60)	0,235*
HT n(%)	31 (53,40)	32 (60,40)	0,462*
DM n(%)	12 (20,70)	18 (34,00)	0,116*
Astım/KOAH n(%)	7 (12,10)	7 (13,20)	0,857*
HL n(%)	6 (10,30)	8 (15,10)	0,452*
PAF n(%)	6 (10,30)	4 (7,50)	0,745*****
KAH n(%)	0 (0,00)	2 (3,80)	0,226*****

VKİ: Vücut kitle indeksi, KAG: Koroner anjiyografi, USAP: Unstabil angina pectoris, EST: Egzersiz stres testi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HL: Hiperlipidemi, PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon, KAH: Koroner arter hastalığı.

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Pearson Ki-kare testi, **: Mann Whitney U testi, ***: Student's T testi, ****: Fisher's Exact testi

Tablo 4.2. Kullanılan İlaçların Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı

	C-RCA (n=58)	Sigma RCA (n=53)	p
Beta Bloker n(%)	30 (51,70)	25 (47,20)	0,632*
ASA n(%)	25 (43,10)	23 (43,40)	0,975*
ACEİ/ARB n(%)	25 (43,10)	21 (39,60)	0,710*
Diüretik n(%)	20 (34,50)	15 (28,30)	0,484*
KKB n(%)	14 (24,10)	12 (22,60)	0,852*
OAD n(%)	9 (15,50)	15 (28,30)	0,113*
Statin n(%)	6 (10,30)	9 (17,00)	0,307*
İnsülin n(%)	4 (6,90)	9 (17,00)	0,099*
YOAK n(%)	5 (8,60)	2 (3,80)	0,441**
Varfarin n(%)	1 (1,70)	0 (0,00)	1,000**

ASA: Asetilsalisilik asit, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin-II reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, OAD: Oral antidiyabetik, YOAK: Yeni kuşak oral antikoagülan
p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Pearson Ki-kare testi, **: Fisher's Exact testi

Tablo 4.3. Laboratuvar Parametrelerinin Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı

	C-RCA (n=58)	Sigma RCA (n=53)	p
Hemoglobin (g/dL)	13,70 (7,80-17,30)	13,60 (10,40-18,30)	0,128*
Hematokrit (%)	41,30 (26,20-52,50)	41,60 (31,30-53,60)	0,077*
Lökosit (10³/µL)	8,20 (3,50-19,80)	8,00 (4,20-16,80)	0,777*
Platelet (10³/µL)	285,10 ± 80,46	263,32 ± 85,16	0,169**
eGFR(ml/dk/1.73 m²)	81,90 ± 22,78	79,79 ± 18,68	0,598**
Üre (mg/dL)	29,40 (17,20-73,30)	32,40 (15,50-73,10)	0,658*
Kreatinin (mg/dL)	0,90 ± 0,25	0,95 ± 0,20	0,312**
Sodyum (mmol/L)	139,00 (133,00-144,00)	139,00 (129,00-144,00)	0,863*
Potasyum (mmol/L)	4,35 ± 0,41	4,28 ± 0,38	0,306**
CRP (mg/L)	3,00 (0,35-20,00)	3,00 (0,20-21,00)	0,753*
HDL (mg/dL)	45,79 ± 12,21	45,11 ± 12,24	0,770**
VLDL (mg/dL)	28,00 (9,00-63,00)	29,00 (8,00-79,00)	0,681*
LDL (mg/dL)	109,00 (60,00-238,00)	109,00 (17,00-182,00)	0,079*
T. Kolesterol (mg/dL)	196,51 ± 41,07	180,56 ± 44,52	0,052**
Trigliserit (mg/dL)	140,00 (48,00-315,00)	143,00 (40,00-1104,00)	0,684*

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, T. Kolesterol: Total kolesterol

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Mann Whitney U testi, **: Student's T testi

4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametreleri

C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubundaki hastalar; mitral inflow akım hızları ve mitral annulus akım hızlarını da içeren temel ekokardiyografik parametreler, karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve aort sertliği parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Temel ekokardiyografi parametrelerinden aortik annulus çapı, C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,003$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum kalınlığı (İVS), posterior duvar kalınlığı (PWT), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVESÇ), sol atriyum çapı (LA çap), asendan aort çapı ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) gibi diğer temel ekokardiyografik parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından yapılan karşılaştırmada da mitral inflow E hızı ve A hızı, E/A oranı, lateral ve septal mitral annulus e' hızları ve E/e' oranı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ise C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$).

Karotis arter B-mod ultrasonografi ile ölçülen KİMK, C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,005$).

Aortik stiffness ile ilgili temel parametrelerden nabız dalga hızı (PWV), C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,005$). Santral sistolik kan basıncı (sSKB), santral diyastolik kan basıncı (sDKB), santral ortalama arteriyel basınç (sOAB), santral nabız basıncı (sNB), çevresel direnç ve 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (AIx@75) gibi diğer aort sertliği parametreleri ise her iki RCA morfolojisinde benzer bulundu.

Tablo 4.4. Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin Sağ Koroner Arter Morfolojisine Göre Dağılımı

	C-RCA (n=58)	Sigma RCA (n=53)	p
<i>Ekokardiyografik Bulgular</i>			
EF (%)	60,00 (50,00-60,00)	60,00 (50,00-60,00)	0,842*
IVS (mm)	11,00 ± 1,22	10,73 ± 1,19	0,313*
PWT (mm)	10,12 ± 0,83	10,07 ± 0,95	0,621*
LVEDÇ (mm)	47,06 ± 3,20	46,86 ± 3,95	0,768**
LVESÇ (mm)	28,58 ± 3,86	29,37 ± 4,85	0,483*
Aort Çapı (mm)	27,53 ± 2,10	28,81 ± 2,38	0,003*
LA Çapı (mm)	36,60 ± 4,61	35,45 ± 4,55	0,189**
Asendan Aort Çapı (mm)	34,69 ± 3,32	35,41 ± 3,40	0,334*
sPAB (mmHg)	30,00 (20,00-55,00)	30,00 (22,00-55,00)	0,979*
Mitral E (cm/s)	73,60 ± 19,24	71,87 ± 15,17	0,712*
Mitral A (cm/s)	77,48 ± 16,42	76,77 ± 18,00	0,829**
E/A Oranı	0,98 ± 0,31	0,88 ± 0,26	0,955*
Lateral e' (cm/s)	10,62 ± 2,23	10,64 ± 2,52	0,981*
Septal e' (cm/s)	8,44 ± 1,56	8,47 ± 2,14	0,755*
E/e'	7,80 ± 2,01	7,70 ± 2,01	0,783*
EYDK (mm)	6,00 ± 1,40	5,13 ± 1,16	0,001*
<i>Karotis Ultrasonografi Bulguları</i>			
KİMK (mm)	0,67 ± 0,18	0,58 ± 0,13	0,005*
<i>Aort Sertliği Parametreleri</i>			
sSKB (mmHg)	124,28 ± 18,30	125,02 ± 15,18	0,745*
sDKB (mmHg)	75,64 ± 11,04	78,08 ± 9,25	0,213**
sOAB (mmHg)	97,41 ± 13,18	98,84 ± 10,18	0,529**
sNB (mmHg)	48,64 ± 14,32	46,94 ± 14,12	0,318*
Alx@75 (%)	25,50 ± 9,11	24,64 ± 8,70	0,614**
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	1,24 ± 0,14	1,20 ± 0,12	0,243*
PWV (m/s)	8,78 ± 1,13	8,06 ± 1,80	0,005*

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Mitral E: Mitral inflow E hızı, Mitral A: Mitral inflow A hızı, E/A Oranı: Mitral inflow E hızının A hızına oranı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, E/e': Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı, EYDK: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, PWV: Nabız dalga hızı

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Mann Whitney U testi, **: Student's T testi

4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları

C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grupları arasında anlamlı farklılık gösteren EYDK, KİMK ve PWV ile anlamlı farklılık göstermeyen diyastolik fonksiyon parametrelerinin temel demografi, ekokardiyografi, karotis ultrasonografi ve aort sertliği parametreleri ile ilişkisini değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı.

4.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların EYDK değerleri ile demografi, ekokardiyografi, karotis ultrasonografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.5).

Tüm hastaların EYDK ile VKİ arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,528$, $p<0,001$). Tüm hastaların EYDK ile sNB ($r=0,413$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde orta derecede, sSKB ($r=0,380$, $p<0,001$) arasında ise pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi. Tüm hastaların EYDK ile LA çapı ($r=0,219$, $p=0,021$), KİMK ($r=0,229$, $p=0,015$), sOAB ($r=0,269$, $p=0,004$), AIX@75 ($r=0,220$, $p=0,021$) ve PWV ($r=0,189$, $p=0,047$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların EYDK ile VKİ arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,602$, $p<0,001$). C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların EYDK ile sSKB ($r=0,516$, $p<0,001$), sOAB ($r=0,461$, $p<0,001$) ve sNB ($r=0,459$, $p=0,001$) arasında pozitif yönde orta derecede, LVEDÇ ($r=0,295$, $p=0,025$) arasında ise pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon tespit edildi.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların EYDK ile VKİ ($r=0,288$, $p=0,037$) ve EF ($r=0,290$, $p=0,035$) arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon izlendi.

Tablo 4.5. EYDK ile Demografi, Ekokardiyografi, Karotis Ultrasonografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	EYDK					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	0,116	0,227	0,037	0,782	0,150	0,283
VKİ (kg/m ²)	0,528	<0,001	0,602	<0,001	0,288	0,037
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,061	0,527	0,057	0,672	-0,013	0,929
EF (%)	0,085	0,374	-0,063	0,637	0,290	0,035
IVS (mm)	-0,033	0,727	0,051	0,704	-0,152	0,278
PWT (mm)	-0,014	0,881	0,120	0,371	-0,156	0,265
LVEDÇ (mm)	0,137	0,150	0,295	0,025	-0,049	0,728
LVESÇ (mm)	-0,076	0,431	0,047	0,727	-0,167	0,233
Aort Çapı (mm)	-0,062	0,519	0,087	0,518	-0,058	0,682
LA Çapı (mm)	0,219	0,021	0,227	0,086	0,146	0,296
Asendan Aort Çapı (mm)	-0,025	0,794	0,040	0,768	-0,047	0,741
sPAB (mmHg)	0,066	0,489	0,032	0,812	0,154	0,271
Mitral E (cm/s)	0,120	0,210	0,129	0,335	0,098	0,486
Mitral A (cm/s)	0,114	0,233	0,091	0,498	0,179	0,201
E/A Oranı	-0,018	0,849	-0,004	0,977	-0,077	0,585
Lateral e' (cm/s)	-0,038	0,694	0,055	0,681	-0,101	0,470
Septal e' (cm/s)	0,132	0,168	0,101	0,451	0,114	0,416
E/e'	0,089	0,353	0,073	0,588	0,114	0,416
KİMK (mm)	0,229	0,015	0,178	0,180	0,105	0,456
sSKB (mmHg)	0,380	<0,001	0,516	<0,001	0,188	0,176
sDKB (mmHg)	0,046	0,634	0,223	0,092	-0,123	0,379
sOAB (mmHg)	0,269	0,004	0,461	<0,001	0,043	0,759
sNB (mmHg)	0,413	<0,001	0,459	0,001	0,271	0,050
Alx@75 (%)	0,220	0,021	0,204	0,124	0,251	0,069
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	0,030	0,752	0,092	0,491	-0,097	0,489
PWV (m/s)	0,189	0,047	0,150	0,260	0,0	0,589

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Mitral E: Mitral inflow E hızı, Mitral A: Mitral inflow A hızı, E/A Oranı: Mitral inflow E hızının A hızına oranı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, E/e': Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı, EYDK: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, PWV: Nabız dalga hızı

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların KİMK değerleri ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.6).

Tüm hastaların KİMK ile yaş arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,468$, $p<0,001$). Tüm hastaların KİMK ile PWV arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,388$, $p<0,001$). Tüm hastaların KİMK ile LA çapı ($r=0,293$, $p=0,002$), asendan aort çapı ($r=0,294$, $p=0,002$), sSKB ($r=0,230$, $p=0,015$) ve sNB ($r=0,273$, $p=0,004$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile asendan aort çapı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,443$, $p=0,001$). C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile yaş ($r=0,389$, $p=0,003$) ve E/e' oranı ($r=0,302$, $p=0,021$) arasında pozitif yönde, LVESÇ ($r=-0,316$, $p=0,016$) arasında ise negatif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile PWV arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,612$, $p<0,001$). Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile yaş arasında ise pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,535$, $p<0,001$). Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile LA çapı ($r=0,344$, $p=0,012$) ve sNB ($r=0,341$, $p=0,012$) arasında pozitif yönde, mitral inflow E hızı ($r=-0,313$, $p=0,023$) arasında ise negatif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi. Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların KİMK ile sPAB arasında ise pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon belirlendi ($r=0,289$, $p=0,036$).

Tablo 4.6. KİMK ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	KİMK					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	0,468	<0,001	0,389	0,003	0,535	<0,001
VKİ (kg/m²)	0,144	0,132	0,184	0,166	0,043	0,762
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,150	0,117	-0,071	0,595	-0,145	0,301
EF (%)	0,145	0,130	0,255	0,054	-0,003	0,985
IVS (mm)	0,076	0,426	-0,044	0,740	0,177	0,204
PWT (mm)	0,032	0,735	0,014	0,916	0,017	0,904
LVEDÇ (mm)	0,060	0,534	0,003	0,983	0,079	0,575
LVESÇ (mm)	-0,176	0,065	-0,316	0,016	0,001	1,000
Aort Çapı (mm)	0,009	0,928	0,137	0,305	0,052	0,710
LA Çapı (mm)	0,293	0,002	0,175	0,189	0,344	0,012
Asendan Aort Çapı (mm)	0,294	0,002	0,443	0,001	0,182	0,191
sPAB (mmHg)	0,135	0,157	0,010	0,942	0,289	0,036
Mitral E (cm/s)	0,010	0,914	0,215	0,105	-0,313	0,023
Mitral A (cm/s)	0,070	0,468	0,098	0,463	0,036	0,800
E/A Oranı	-0,031	0,746	0,107	0,425	-0,206	0,140
Lateral e' (cm/s)	-0,126	0,189	-0,089	0,509	-0,167	0,233
Septal e' (cm/s)	-0,113	0,239	-0,050	0,708	-0,188	0,177
E/e'	0,171	0,073	0,302	0,021	0,005	0,971
sSKB (mmHg)	0,230	0,015	0,228	0,085	0,250	0,071
sDKB (mmHg)	0,029	0,761	0,194	0,144	-0,065	0,646
sOAB (mmHg)	0,158	0,097	0,233	0,078	0,095	0,500
sNB (mmHg)	0,273	0,004	0,141	0,292	0,341	0,012
Alx@75 (%)	0,050	0,604	0,154	0,248	-0,088	0,555
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,030	0,757	0,074	0,579	-0,258	0,063
PWV (m/s)	0,388	<0,001	0,070	0,600	0,612	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Mitral E: Mitral inflow E hızı, Mitral A: Mitral inflow A hızı, E/A Oranı: Mitral inflow E hızının A hızına oranı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, E/e': Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, PWV: Nabız dalga hızı
p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.3. Nabız Dalga Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların PWV değerleri ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.7).

Tüm hastaların PWV ölçümleri ile yaş arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,653$, $p<0,001$). Tüm hastaların PWV ölçümleri ile LA çapı ($r=0,416$, $p<0,001$) ve sNB ($r=0,486$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi. Tüm hastaların PWV değerleri ile sPAB ($r=0,307$, $p=0,001$) ve sSKB ($r=0,391$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Tüm hastaların PWV değerleri ile IVS ($r=0,208$, $p=0,028$), mitral inflow A hızı ($r=0,229$, $p=0,016$) ve sOAB ($r=0,227$, $p=0,016$) arasında pozitif yönde, E/A oranı ($r=-0,203$, $p=0,033$) ve lateral e' hızı ($r=-0,211$, $p=0,026$) arasında ise negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile yaş arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,611$, $p<0,001$). C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile LA çapı ($r=0,410$, $p<0,001$) ve sNB ($r=0,411$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu. C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile sPAB ($r=0,325$, $p=0,013$), mitral inflow A hızı ($r=0,324$, $p=0,013$), lateral e' hızı ($r=0,366$, $p=0,005$), E/e' ($r=0,313$, $p=0,017$), sSKB ($r=0,395$, $p=0,002$) ve sOAB ($r=0,346$, $p=0,008$) arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile yaş arasında pozitif yönde mükemmel düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,754$, $p<0,001$). Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile sSKB ($r=0,486$, $p<0,001$) ve sNB ($r=0,550$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile LA çapı ($r=0,396$, $p=0,003$) ve sPAB ($r=0,332$, $p=0,015$) arasında pozitif yönde, mitral inflow E hızı ($r=-0,332$, $p=0,015$) ve E/A oranı ($r=-0,395$, $p=0,003$) arasında ise negatif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu. Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların PWV değerleri ile asendan aort çapı arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon belirlendi ($r=0,293$, $p=0,033$).

Tablo 4.7. PWV ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	PWV					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	0,653	<0,001**	0,611	<0,001	0,754	<0,001
VKİ (kg/m ²)	0,032	0,139**	-0,107	0,424	0,073	0,602
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,080	0,405**	-0,066	0,623	-0,060	0,670
EF (%)	-0,156	0,102*	-0,250	0,059	-0,080	0,567
IVS (mm)	0,208	0,028*	0,235	0,076	0,169	0,227
PWT (mm)	0,124	0,195*	0,206	0,121	0,038	0,784
LVEDÇ (mm)	0,054	0,571*	0,045	0,736	0,049	0,729
LVESÇ (mm)	-0,012	0,900*	-0,039	0,774	0,003	0,981
Aort Çapı (mm)	-0,023	0,808*	0,033	0,803	0,029	0,835
LA Çapı (mm)	0,416	<0,001*	0,410	0,001	0,396	0,003
Asendan Aort Çapı (mm)	0,156	0,102*	0,098	0,465	0,293	0,033
sPAB (mmHg)	0,307	0,001*	0,325	0,013	0,332	0,015
Mitral E (cm/s)	-0,054	0,572*	0,143	0,285	-0,332	0,015
Mitral A (cm/s)	0,229	0,016*	0,324	0,013	0,227	0,102
E/A Oranı	-0,203	0,033*	-0,088	0,514	-0,395	0,003
Lateral e' (cm/s)	-0,211	0,026*	0,366	0,005	-0,189	0,176
Septal e' (cm/s)	-0,100	0,294*	0,001	0,998	-0,195	0,162
E/e'	0,119	0,215*	0,313	0,017	-0,004	0,977
sSKB (mmHg)	0,391	<0,001*	0,395	0,002	0,486	<0,001
sDKB (mmHg)	-0,021	0,827*	0,204	0,124	-0,103	0,463
sOAB (mmHg)	0,227	0,016*	0,346	0,008	0,200	0,151
sNB (mmHg)	0,486	<0,001*	0,411	0,001	0,550	<0,001
Alx@75 (%)	0,169	0,077	0,217	0,101	0,188	0,177
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,038	0,690*	0,146	0,273	-0,231	0,095

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Mitral E: Mitral inflow E hızı, Mitral A: Mitral inflow A hızı, E/A Oranı: Mitral inflow E hızının A hızına oranı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, E/e': Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi, PWV: Nabız dalga hızı

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi, **: Pearson Korelasyon testi

4.3.4. Mitral İnflo E Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların mitral inflow E hızı ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.8).

Tüm hastaların mitral inflow E hızı ile kalp hızı ($r=0,187$, $p=0,049$), lateral e' hızı ($r=0,217$, $p=0,022$) ve septal e' hızı ($r=0,242$, $p=0,010$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların mitral inflow E hızı ile lateral e' hızı ($r=0,294$, $p=0,025$) ve septal e' hızı ($r=0,287$, $p=0,029$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların mitral inflow E hızı ile IVS ($r=-0,348$, $p=0,011$) arasında negatif yönde düşük-orta düzeyde, aortik annulus çapı ($r=-0,298$, $p=0,030$) arasında ise negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.8. Mitral İnflow E Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

Parametreler	Mitral E					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	-0,047	0,628	0,076	0,570	-0,239	0,085
VKİ (kg/m ²)	-0,002	0,981	-0,046	0,733	0,007	0,960
Kalp Hızı (atım/dk)	0,187	0,049	-0,160	0,230	-0,235	0,090
EF (%)	-0,016	0,866	-0,161	0,227	0,169	0,227
IVS (mm)	-0,141	0,140	-0,025	0,854	-0,348	0,011
PWT (mm)	-0,081	0,397	0,011	0,936	-0,226	0,104
LVEDÇ (mm)	-0,111	0,247	-0,048	0,720	-0,191	0,170
LVESÇ (mm)	-0,133	0,163	-0,116	0,385	-0,133	0,341
Aort Çapı (mm)	-0,143	0,135	-0,053	0,692	-0,298	0,030
LA Çapı (mm)	-0,003	0,975	0,182	0,172	-0,241	0,083
Asendan Aort Çapı (mm)	-0,094	0,329	-0,080	0,551	-0,135	0,336
sPAB (mmHg)	0,076	0,430	0,116	0,386	0,041	0,773
Mitral A (cm/s)	0,145	0,130	0,131	0,326	0,147	0,292
Lateral e' (cm/s)	0,217	0,022	0,294	0,025	0,147	0,293
Septal e' (cm/s)	0,242	0,010	0,287	0,029	0,227	0,103
sSKB (mmHg)	-0,019	0,842	0,061	0,648	-0,163	0,243
sDKB (mmHg)	-0,046	0,635	-0,039	0,769	-0,056	0,689
sOAB (mmHg)	-0,061	0,522	-0,012	0,928	-0,119	0,397
sNB (mmHg)	0,052	0,586	0,129	0,335	-0,071	0,612
AIx@75 (%)	0,039	0,686	0,045	0,737	0,012	0,930
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,079	0,407	-0,093	0,486	-0,053	0,708

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Mitral E: Mitral inflow E hızı, Mitral A: Mitral inflow A hızı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, AIx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi
p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.5. E/A Oranının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların E/A oranı ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.9).

Tüm hastaların E/A oranı ile yaş (r=-0,309, p=0,001) arasında negatif yönde, lateral e' hızı (r=0,349, p<0,001) arasında ise pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı

korelasyon izlendi. Tüm hastaların E/A oranı ile septal e' hızı ($r=0,266$, $p=0,005$) arasında pozitif yönde, $Alx@75$ ölçümleri ($r=-0,208$, $p=0,029$) arasında ise negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/A oranı ile lateral e' hızı arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=-0,520$, $p<0,001$). C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/A oranı ile septal e' hızı arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon izlendi ($r=0,277$, $p=0,035$).

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/A oranı ile yaş ($r=-0,489$, $p<0,001$) arasında negatif yönde, lateral e' hızı ($r=0,427$, $p=0,001$) arasında ise pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı. Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/A oranı ile septal e' hızı arasında pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,329$, $p=0,016$). Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/A oranı ile PWT ($r=-0,281$, $p=0,042$) ve asendan aort çapı ($r=-0,298$, $p=0,030$) arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi.

Tablo 4.9. E/A Oranı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	E/A Oranı					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	-0,309	0,001	-0,178	0,182	-0,489	<0,001
VKİ (kg/m²)	-0,071	0,459	-0,021	0,874	-0,130	0,353
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,116	0,225	-0,129	0,334	-0,112	0,425
EF (%)	0,004	0,969	-0,108	0,418	0,132	0,346
IVS (mm)	-0,132	0,168	-0,044	0,745	-0,231	0,096
PWT (mm)	-0,110	0,250	0,017	0,898	-0,281	0,042
LVEDÇ (mm)	-0,010	0,914	0,107	0,426	-0,115	0,411
LVESÇ (mm)	0,009	0,924	0,054	0,687	-0,015	0,913
Aort Çapı (mm)	-0,119	0,212	-0,064	0,632	-0,201	0,148
LA Çapı (mm)	-0,063	0,511	0,076	0,569	-0,214	0,125
Asendan Aort Çapı (mm)	-0,155	0,104	-0,057	0,671	-0,298	0,030
sPAB (mmHg)	-0,072	0,451	0,021	0,878	-0,203	0,144
Lateral e' (cm/s)	0,349	<0,001	-0,520	<0,001	0,427	0,001
Septal e' (cm/s)	0,266	0,005	0,277	0,035	0,329	0,016
sSKB (mmHg)	-0,064	0,505	0,036	0,786	-0,218	0,117
sDKB (mmHg)	0,060	0,531	0,126	0,346	-0,016	0,909
sOAB (mmHg)	-0,013	0,896	0,064	0,631	-0,096	0,494
sNB (mmHg)	-0,097	0,309	-0,021	0,876	-0,218	0,117
Alx@75 (%)	-0,208	0,029	-0,181	0,173	-0,252	0,068
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,046	0,630	-0,060	0,653	-0,012	0,934

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, E/A Oranı: Mitral inflow E hızının A hızına oranı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi
p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.6. Lateral e' Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların lateral e' hızı ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.10).

Tüm hastaların lateral e' hızı ile yaş (r=-0,270, p=0,004), aortik annulus çapı (r=-0,219, p=0,021), LA çapı (r=-0,223, p=0,019), asendan aort çapı (r=-0,241, p=0,011),

sSKB ($r=-0,190$, $p=0,046$), sDKB ($r=-0,210$, $p=0,027$) ve sOAB ($r=-0,225$, $p=0,017$) arasında negatif yönde, septal e' hızı ($r=0,249$, $p=0,008$) arasında ise pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların lateral e' hızı ile yaş ($r=-0,297$, $p=0,024$), IVS ($r=-0,264$, $p=0,045$) ve aortik annulus çapı ($r=-0,298$, $p=0,023$) arasında negatif yönde, EF ($r=0,284$, $p=0,030$) arasında ise pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların lateral e' hızı ile asendan aort çapı ($r=-0,358$, $p=0,009$) arasında negatif yönde, septal e' hızı ($r=0,370$, $p=0,006$) arasında ise pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon izlendi. Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların lateral e' hızı ile yaş arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=-0,289$, $p=0,036$).

Tablo 4.10. Lateral e' Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	Lateral e'					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	-0,270	0,004	-0,297	0,024	-0,289	0,036
VKİ (kg/m²)	-0,046	0,635	0,119	0,374	-0,237	0,087
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,070	0,467	-0,167	0,211	0,026	0,855
EF (%)	0,176	0,065	0,284	0,030	0,056	0,692
IVS (mm)	-0,177	0,062	-0,264	0,045	-0,091	0,518
PWT (mm)	-0,091	0,344	-0,126	0,346	-0,059	0,674
LVEDÇ (mm)	-0,103	0,282	-0,108	0,419	-0,088	0,533
LVESÇ (mm)	-0,015	0,872	-0,014	0,918	0,013	0,928
Aort Çapı (mm)	-0,219	0,021	-0,298	0,023	-0,163	0,243
LA Çapı (mm)	-0,223	0,019	-0,214	0,107	-0,255	0,065
Asendan Aort Çapı (mm)	-0,241	0,011	-0,129	0,333	-0,358	0,009
sPAB (mmHg)	-0,043	0,653	-0,213	0,108	0,122	0,384
Septal e' (cm/s)	0,249	0,008	0,124	0,352	0,370	0,006
sSKB (mmHg)	-0,190	0,046	-0,212	0,109	-0,187	0,180
sDKB (mmHg)	-0,210	0,027	-0,226	0,088	-0,203	0,145
sOAB (mmHg)	-0,225	0,017	-0,228	0,085	-0,216	0,120
sNB (mmHg)	-0,107	0,264	-0,140	0,294	-0,089	0,525
Alx@75 (%)	-0,099	0,300	-0,189	0,154	-0,016	0,910
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,067	0,484	-0,182	0,173	0,041	0,773

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Lateral e': Lateral mitral annulus e' hızı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi

p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.7. Septal e' Hızının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların septal e' hızı ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.11).

Tüm hastaların septal e' hızı ile yaş arasında negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r=-0,324, p=0,001). Tüm hastaların septal e' hızı ile aortik

annulus çapı ($r=-0,195$, $p=0,040$) ve asendan aort çapı ($r=-0,195$, $p=0,040$) arasında negatif yonde düşük derecede anlamlı korelasyon saptandı.

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların septal e' hızı ile herhangi bir parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların septal e' hızı ile yaş arasında negatif yonde orta derecede anlamlı korelasyon izlendi ($r=-0,409$, $p=0,002$). Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların septal e' hızı ile LVEDÇ ($r=-0,328$, $p=0,016$) ve asendan aort çapı ($r=-0,329$, $p=0,016$) arasında negatif yonde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon saptandı.



Tablo 4.11. Septal e' Hızı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

<i>Parametreler</i>	Septal e'					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	-0,324	0,001	-0,220	0,097	-0,409	0,002
VKİ (kg/m²)	0,040	0,680	0,038	0,777	0,013	0,926
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,121	0,205	-0,144	0,280	-0,077	0,586
EF (%)	0,010	0,914	-0,048	0,723	0,062	0,661
IVS (mm)	-0,108	0,258	0,024	0,858	-0,231	0,096
PWT (mm)	-0,104	0,276	-0,013	0,923	-0,186	0,182
LVEDÇ (mm)	-0,146	0,127	0,063	0,636	-0,328	0,016
LVESÇ (mm)	-0,026	0,788	0,132	0,323	-0,160	0,253
Aort Çapı (mm)	-0,195	0,040	-0,023	0,865	-0,332	0,015
LA Çapı (mm)	-0,099	0,301	0,040	0,764	-0,224	0,107
Asendan Aort Çapı (mm)	-0,195	0,040	-0,079	0,556	-0,329	0,016
sPAB (mmHg)	-0,020	0,835	-0,017	0,898	-0,023	0,872
sSKB (mmHg)	-0,002	0,986	0,056	0,676	-0,102	0,467
sDKB (mmHg)	-0,036	0,707	0,038	0,776	-0,129	0,356
sOAB (mmHg)	-0,038	0,696	0,063	0,640	-0,144	0,302
sNB (mmHg)	0,033	0,733	0,041	0,761	0,019	0,895
Alx@75 (%)	0,052	0,588	-0,006	0,962	0,092	0,512
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	0,123	0,199	0,019	0,886	0,208	0,135

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, Septal e': Septal mitral annulus e' hızı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, Alx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi
p<0,05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.3.8. E/e' Oranının Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve C-şekilli RCA veya sigma-şekilli RCA grubunda olan hastaların E/e' oranı ile demografi, ekokardiyografi ve aort sertliği parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 4.12).

Tüm hastaların E/e' oranı ile yaş arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0,269, p=0,004).

C-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/e' oranı ile yaş ($r=0,302$, $p=0,021$) ve LA çapı ($r=0,310$, $p=0,018$) arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde, sNB ($r=0,261$, $p=0,047$) arasında ise pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon saptandı.

Sigma-şekilli RCA grubunda bulunan hastaların E/e' oranı ile asendan aort çapı arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,318$, $p=0,020$).

Tablo 4.12. E/e' Oranı ile Demografi, Ekokardiyografi ve Aort Sertliği Parametrelerinin İlişkisi

Parametreler	E/e' Oranı					
	Tüm Hastalar		C-RCA		Sigma RCA	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (yıl)	0,269	0,004	0,302	0,021	0,252	0,069
VKİ (kg/m ²)	0,038	0,692	-0,057	0,671	0,110	0,433
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,118	0,216	-0,118	0,379	-0,143	0,305
EF (%)	-0,055	0,565	-0,232	0,080	0,163	0,244
IVS (mm)	0,069	0,472	0,143	0,285	-0,010	0,941
PWT (mm)	0,016	0,869	0,079	0,558	-0,027	0,849
LVEDÇ (mm)	-0,003	0,977	-0,019	0,888	0,027	0,846
LVEŞÇ (mm)	-0,137	0,151	-0,183	0,169	-0,084	0,549
Aort Çapı (mm)	0,027	0,776	0,014	0,917	0,035	0,803
LA Çapı (mm)	0,176	0,064	0,310	0,018	0,066	0,640
Asendan Aort Çapı (mm)	0,146	0,127	0,025	0,852	0,318	0,020
sPAB (mmHg)	0,164	0,086	0,262	0,047	0,089	0,527
sSKB (mmHg)	0,103	0,282	0,198	0,136	0,003	0,980
sDKB (mmHg)	0,079	0,409	0,037	0,136	0,111	0,427
sOAB (mmHg)	0,090	0,350	0,103	0,442	0,081	0,565
sNB (mmHg)	0,113	0,238	0,261	0,047	-0,029	0,838
AIx@75 (%)	0,045	0,636	0,098	0,463	-0,010	0,946
Çevresel Direnç (mmHg/ml)	-0,066	0,489	-0,011	0,935	-0,146	0,298

VKİ: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEŞÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, E/e': Mitral inflow E hızının mitral annulus ortalama e' hızına oranı, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan Basıncı, sOAB: Santral ortalama arteriyel basınç, sNB: Santral nabız basıncı, AIx@75: 75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi

$p<0,05$ olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Spearman Korelasyon testi

4.4. Regresyon Analizi Sonuçları

Sağ koroner arter morfolojisi olarak C-şekilli RCA varlığını öngörmek için hastaların kalp hızı, aortik annulus çapı, EF, EYDK, KİMK ve PWV parametreleri ile kurulan modelde lojistik regresyon analizi yapıldı. Model uyumu iyiydi (Nagelkare R: 0,333). Yapılan analiz sonuçlarına göre C-şekilli RCA varlığı ile EYDK ($\beta=0,495$, $p=0,005$) ve KİMK' in ($\beta=3,517$, $p=0,013$) pozitif yönde, aortik annulus çapının ($\beta=-0,292$, $p=0,005$) ise negatif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre KİMK değerinin 1 birim artması C-şekilli RCA varlığını 3,51 kat artırmakta, EYDK değerinin 1 birim artması C-şekilli RCA varlığını 0,49 kat artırmakta, aortik annulus çapının 1 birim artması ise C-şekilli RCA varlığını 0,29 kat azaltmaktadır (Tablo 4.8).

Tablo 4.13. Sağ Koroner Arter Morfolojisini (C-şekilli RCA) Öngörmek İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi

	Beta	%95 GA	p*
Kalp Hızı (atım/dk)	-0,028	0,935-1,012	0,170
Aort Çapı (mm)	-0,292	0,607-0,917	0,005
EF (%)	-0,091	0,764-1,090	0,314
EYDK (mm)	0,495	1,159-2,325	0,005
KİMK (mm)	3,517	2,118-535,700	0,013
PWV (m/s)	0,161	0,857-1,612	0,317

GA: Güven aralığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EYDK: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, PWV: Nabız dalga hızı

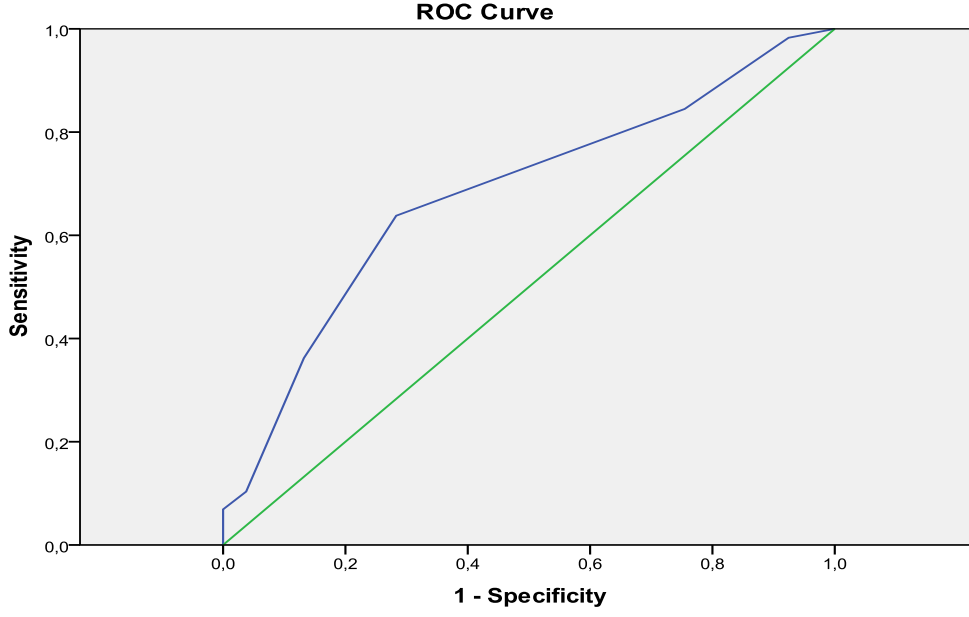
$p<0,05$ olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

*: Lojistik Regresyon analizi

4.5. ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

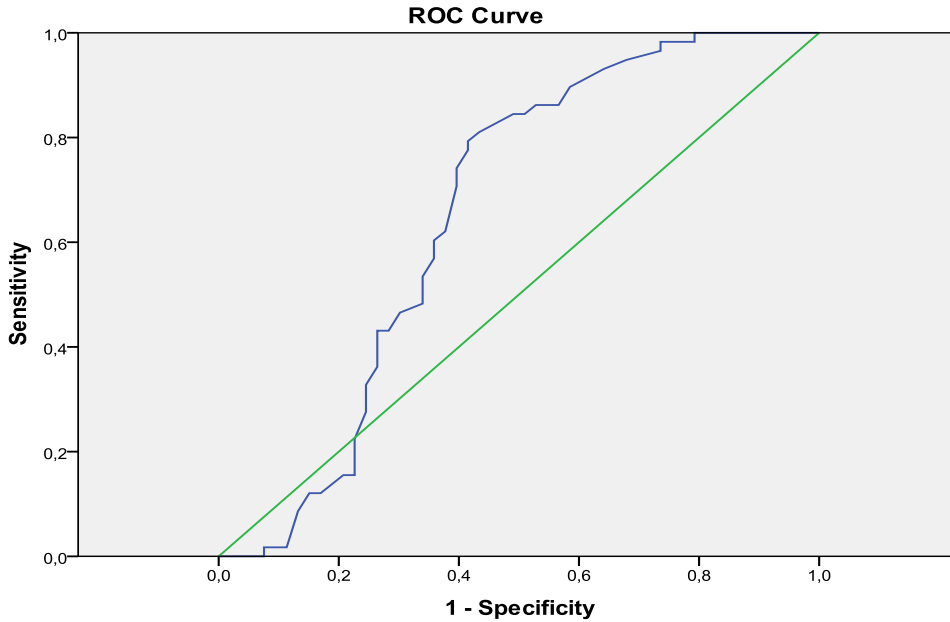
EYDK ve PWV' nin sağ koroner arter morfolojisini öngörme açısından tanısal güçlerinin değerlendirilmesi için ROC eğrisi analizi yapıldı.

ROC eğrisi analizinde (Şekil 4.1) 5,50 mm veya üzerindeki EYDK değerlerinin, RCA morfolojisi olarak sigma-şekilli RCA' ya göre C-şekilli RCA' yı %63,8 sensitivite ve %71,7 spesifite ile öngörebileceği gösterildi (AUC=0,680, $p=0,001$, güven aralığı=0,580-0,780).



Şekil 4.1. EYDK' nın ROC eğrisi analizi

ROC eğrisi analizinde (Şekil 4.2) 8,25 m/s veya üzerindeki PWV değerlerinin, RCA morfolojisi olarak sigma-şekilli RCA' ya göre C-şekilli RCA' yı %62,1 sensitivite ve %62,3 spesifite ile öngörebileceği gösterildi (AUC=0,656, p=0,005, güven aralığı=0,548-0,765).



Şekil 4.2. PWV' nin ROC eğrisi analizi

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH) başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Kişinin yaşam süresi ve hayat kalitesini etkilemesinin yanında ekonomik açıdan toplumsal maliyeti de yüksektir (1, 2).

Koroner arter hastalığının en sık sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz, uzun bir asemptomatik dönemi olan kronik, progresif ve inflamatuvar bir süreçtir. Günümüzde aterosklerozun, fetal gelişim döneminde başlayıp orta ve geç erişkin dönemde klinik bulgular gösteren progresif bir süreç olduğu bilinmektedir (7, 8). Risk faktörleri, aterosklerozun karmaşık sürecinin başlatılmasında ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, obezite, DM, HT ve dislipidemi günümüzde konvansiyonel risk faktörleri olarak kabul görmektedir. Ancak KAH başta olmak üzere aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) mevcut olan her hastada konvansiyonel risk faktörlerinin bulunmaması ve konvansiyonel risk faktörleri olan bazı hastalarda da ASCVD görülmemesi, konvansiyonel risk faktörlerinin ASCVD gelişimini açıklamakta yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu nedenle araştırmacılar tarafından geometrik risk faktörleri olarak tanımlanan yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Arteriyel geometrik özelliklerin, vasküler hemodinamiyi etkileyerek çeşitli bölgelerde farklı akım paternlerine neden olup ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür. Koroner arterlerin uzunluğunun, morfolojisinin ve tortuozitesinin aterosklerozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak geometrik risk faktörleri, geniş epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmamış olup genel kabulü için daha fazla sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır (12-34).

Sağ koroner arter (RCA), koroner anjiyografi görüntülerindeki geometrik özellikleri dikkate alınarak C-şekilli RCA ve sigma (Σ)-şekilli RCA olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. RCA morfolojisi ile ilgili şu ana kadar az sayıda çalışma mevcut olup, yapılan çalışmalarda C-şekilli RCA' nın aterosklerozla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (13-15). RCA morfolojisi ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma ise yapılmamıştır.

Sağ koroner arter morfolojisi ile ilgili literatürdeki ilk çalışma Dvir ve ark. tarafından 2003 yılında yapılmış olup, C-şekilli RCA' nın sigma-şekilli RCA' dan daha sık aterosklerozla ilişkili olduğu, C-şekilli RCA' nın proksimal ve orta bölgesinde

aterosklerotik lezyonların daha sık görüldüğü ve C-şekilli RCA' nın daha kısa olduğu bulunmuştur (13). Aynı grubun aynı hasta popülasyonu ile yaptığı daha önceki çalışmasında ise kısa bir RCA' nın ateroskleroz ile daha yakından ilişkili olduğunun bulunması, bu sonucu desteklemektedir (12). Demirbağ ve Yılmaz ise RCA şekli ile KAH' ın varlığı, yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, RCA' nın şeklinin diğer koroner arterlerin şekli ile ilişkili olduğunu, C-şekilli RCA' nın sadece RCA' da değil, diğer koroner arterlerde de KAH' ın varlığı, yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15). Arbel ve ark. tarafından, belirgin aterosklerotik lezyonu olmayan hastalarda, daha sonra yapılan bir çalışmada ise endotelial disfonksiyonun normal koroner arterler için ateroskleroz gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu göz önüne alınarak, RCA şekli ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. C-şekilli RCA grubunda, brakial arterde endotel bağımlı akım aracılı vazodilatasyon (FMD), sigma-şekilli RCA grubuna göre önemli ölçüde düşük saptanmış, brakial arter endotel fonksiyonunun koroner arter endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu da dikkate alınarak, literatürdeki bulguları destekleyecek şekilde C-şekilli RCA' nın aterogeneze eğilimli bir vasküler fenotip olduğu ileri sürülmüştür (14).

Tortuozitesi yüksek olan damarlar daha uzun olacağı için sigma-şekilli RCA' nın orta bölgesinde bulunan kıvrım nedeni ile C-şekilli RCA' ya göre daha uzun olabileceği düşünülmektedir (12). Uzun bir RCA' nın içindeki basıncın, uzunluğuyla orantılı olarak nispeten az olması, kompliyansının iyi olması ve dolayısıyla kardiyak döngü pulsasyonlarını daha iyi tolere etmesi, sigma-şekilli RCA' nın ateroskleroz ile daha az ilişkili olmasını desteklemektedir (12, 17). Ayrıca önceki bir çalışma, bir arteriyel segmentin alt ağacı ne kadar uzunsa, o segmentin çapının da o kadar geniş olduğu sonucuna varmıştır (82). Bu nedenle, belirtildiği gibi genellikle sigma-şekilli RCA'ya göre daha kısa olan C-şekilli RCA' nın daha küçük bir çapa sahip olacağı ve bunun da vasküler hemodinamiyi etkileyerek aterogenez riskini artıracığı düşünülmektedir (13).

Sağ koroner arter morfolojisi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye yönelik farklı bir hipotez ise C-şekilli RCA' nın morfolojik yapısının, aterosklerozun bir nedeni değil, bir sonucu olduğu ve bu morfolojinin, muhtemelen aterosklerozdan kaynaklanan artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu şeklindedir. Bu teoriye göre sigma-şekilli RCA' lar, ateroskleroza bağlı olarak zamanla C-şekilli RCA' ya dönüşmekte ve kısalmaktadır. Dvir ve ark. tarafından yapılan çalışmada, az sayıda hastada ve kısa bir aralıkta da olsa, hastaların koroner anjiyografileri karşılaştırıldığında, RCA uzunluğunda veya

morfolojisinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca literatürde şu ana kadar aterosklerotik hastalığa bağlı RCA morfolojisinde kayma veya kısalan bir RCA bildirilmemiştir (13, 14). Dolayısıyla günümüzde RCA morfolojisinin etiyojisi ve klinik önemi halen net olarak bilinmemektedir.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, obstrüktif KAH saptanmayan C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA' ya sahip olan hasta gruplarında; demografik özellikler, klinik bulgular, temel laboratuvar parametreleri, arteriyel sertlik parametreleri, karotis intima-media kalınlığı (KİMK), epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK), mitral inflow ve mitral annulus akım hızlarını da içeren ekokardiyografik bulgular karşılaştırılarak RCA morfolojisinin aterosklerotik belirteçlerle, dolayısıyla aterosklerozla ve kardiyak diyastolik fonksiyonlarla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. C-şekilli RCA grubunda aterosklerotik belirteçler, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış, kardiyak diyastolik fonksiyonlar ise her iki RCA morfolojisinde benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki RCA morfolojisinde yaş ve cinsiyet uyumu mevcuttur. DM, HT, KAH (nonobstrüktif), dislipidemi, PAF ve astım/KOAH gibi komorbid hastalıklar ve sigara kullanım öyküsü, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda literatürle uyumlu olacak şekilde benzer saptanmıştır (13-15, 35, 36). Bu sonuçlar, çalışmamızda değerlendirdiğimiz komorbid durumların, RCA morfolojisini belirleme açısından etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca hem ateroskleroz hem de diyastolik disfonksiyon etiyojisinde rol oynayan bu parametrelerin her iki RCA morfolojisinde farklılık göstermemesi, çalışmamızın sonuçlarının etkilenmemesi açısından önemlidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ancak yaptığımız korelasyon analizi, gruplar arasındaki VKİ farklılığının çalışmamızın ana parametrelerinin çoğunu etkilemediğini göstermiştir.

C-şekilli RCA ve sigma şekilli RCA gruplarında koroner anjiyografi endikasyonu açısından farklılık saptanmamış ve başta unstabil angina pektoris tanısı olmak üzere egzersiz stres testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitifliği nedeniyle koroner anjiyografi yapılmıştır. Temel laboratuvar parametreleri olan hemogram, kısa biyokimya (eGFR, üre, kreatinin, sodyum, potasyum), lipid profili ve CRP değerleri, daha önceki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde her iki RCA morfolojisinde benzer bulunmuştur (14-

15, 35-36). Kullanılan ilaçlar açısından da literatürle uyumlu olacak şekilde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (14).

Çalışmamızda temel ekokardiyografi parametrelerinden aortik annulus çapı, C-şekilli RCA grubunda, sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmış ve RCA morfolojisi olarak C-şekilli RCA varlığını öngörmek için yaptığımız lojistik regresyon analizi, aortik annulus çapının C-şekilli RCA varlığı ile negatif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum kalınlığı (IVS), posterior duvar kalınlığı (PWT), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVESÇ), sol atriyum çapı (LA çap), asendan aort çapı ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) gibi diğer temel ekokardiyografik parametreler ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Daha önce sadece bir çalışmada, yalnızca EF, ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş ve her iki RCA morfolojisinde benzer saptanmıştır (35). Literatürde diğer ekokardiyografik parametrelerin değerlendirildiği RCA morfolojisi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız, C-şekilli RCA ile sigma-şekilli RCA morfolojisinde temel ekokardiyografik parametrelerin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlar, RCA morfolojisinden kaynaklanan farklı koroner akım paternlerinin, kalp boşluklarının çoğunu, pulmoner arter basıncını ve kardiyak sistolik fonksiyonları etkilemediğini düşündürmektedir. Ancak literatürde benzer bir çalışma olmadığı da göz önüne alınarak, bulgularımızın desteklenmesi açısından RCA morfolojisinin aortik annulus çapına ve diğer kalp boşluklarına etkisinin ve ayrıca RCA morfolojisinin kardiyak sistolik fonksiyonlara ve pulmoner arter basıncına etkisinin değerlendirileceği daha kapsamlı farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısında EF' nin normal olması ve kliniğin diyastolik disfonksiyona bağlı oluşması nedeniyle kardiyak işlevin değerlendirilmesinde diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi, olmazsa olmaz bir adım olarak kabul edilmektedir. Günümüzde ileri yaş, KAH, HT, AF, DM, obezite ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi birçok komorbid durumun diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu bilinmekte, ancak azımsanmayacak kadar fazla diyastolik disfonksiyon olgusunda altta yatan herhangi bir neden bulunmamaktadır (37, 38). Diyastolik disfonksiyon etiyolojisinde aterosklerozun konvansiyonel risk faktörleriyle benzer risk faktörlerinin rol oynaması ve benzer şekilde bu risk faktörleriyle açıklanamayan olguların bulunması üzerine, koroner arterlerin geometrik özelliklerinin vasküler hemodinami üzerindeki etkileriyle tıpkı

ateroskleroz gibi diyastolik fonksiyonlara da etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bu açıdan çalışmamızda RCA morfolojisinin diyastolik fonksiyonlarla ilişkisini araştırmak için C-şekilli RCA ve sigma şekilli RCA grubunda mitral inflow akım hızı ile lateral ve septal mitral annulus akım hızları değerlendirilmiştir. Her iki RCA morfoljisinde; mitral inflow E hızı ve A hızı, E/A oranı, lateral ve septal mitral annulus e' hızları ve E/e' oranı açısından farklılık saptanmamış ve normal aralıkta bulunmuştur. Sol atriyum çapı, IVS ve PWT da benzer ve normal aralıkta saptanmıştır. Hem ateroskleroz hem de diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olan komorbid hastalıkların, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda anlamlı farklılık göstermemesi, sonuçlarımızın etkilenmemesi açısından önemlidir. Ayrıca C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkan VKİ' nin, sonuçlara etkisinin olup olmadığını belirlemek adına yaptığımız korelasyon analizi; tüm hasta grubunda, C-şekilli RCA grubunda ve sigma-şekilli RCA grubunda VKİ ile diyastolik fonksiyon parametreleri arasında düşük düzeyde dahi korelasyon olmadığını ve dolayısıyla sonuçlara etkisinin olmadığını göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar RCA morfolojisinin, mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonları etkilemediğini düşündürmektedir. Literatürde RCA morfoljisi ile diyastolik fonksiyonların ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmazken, koroner tortuyozite (KT) ile diyastolik fonksiyonların ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup, KT' nin sol ventrikül relaksasyon bozukluğu ve diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Turgut ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak, KT olan grupta IVS ve PWT yüksek, mitral inflow E hızı düşük, A hızı yüksek ve E/A oranı düşük saptanmış, KT' nin bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Mitral annulus akım hızı ve E/e' oranı ise değerlendirilmemiştir. Ancak bu çalışmada KT grubunda koroner arterlerin dağılımı ve dolayısıyla ne kadarının RCA tortuyozitesi nedeniyle çalışmaya alındığı belirtilmemiştir (343). Elamragy ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak, KT olan grupta mitral inflow E hızı düşük, A hızı yüksek, E/A oranı düşük, mitral annulus e' hızı düşük ve E/e' oranı yüksek saptanmış, KT' nin diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada KT grubunda HT ve dislipidemi anlamlı düzeyde fazla bulunmaktadır. Ayrıca önceki çalışmayla benzer şekilde KT grubunda koroner arterlerin dağılımı belirtilmemiştir (344). Doğduş ve ark., KT' nin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisinin 3D-speckle tracking ekokardiyografi (3D-STE) ile değerlendirilmesine odaklandıkları çalışmalarında,

konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen çalışmamızdaki parametreleri de değerlendirmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde, KT olan ve olmayan gruplarda; EF, İVS, PWT, sol atriyum çapı, mitral inflow E hızı ve A hızı, E/A oranı, lateral ve septal e' hızı açısından farklılık saptanmamıştır. 3D-STE ile değerlendirilen sol ventrikül global longitudinal strain (LV-GLS) ise KT olan grupta anlamlı düşük saptanmış, diğer 3D-STE parametreleri ise her iki grupta benzer bulunmuştur. KT' nin, sol ventrikül miyokardiyal deformasyon üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olup, subklinik sol ventrikül disfonksiyonuna neden olduğu ve subklinik disfonksiyonun daha hassas bir yöntem olan 3D-STE ile belirlenebileceği ileri sürülmüştür (345).

Çalışmamızın sonuçlarının, KT' nin diyastolik fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen bu çalışmalardan farklı olmasının çok sayıda nedeni olabilir. KT grubunda; sadece RCA tortuyozitesinin olmaması, ne kadarının tortuyoz RCA olduğunun bilinmemesi veya literatürle benzer şekilde düşük oranda tortuyoz RCA içermesi, diyastolik disfonksiyonla ilişkili olabilecek komorbid durumların anlamlı düzeyde yüksek olması, hasta sayısı ve hasta profilinin (yaş, cinsiyet vs.) çalışmamızdan farklı olması bu nedenlerden bazılarıdır. Ancak en önemli neden, KT ile sigma-şekilli RCA' nın birbirinin eş değeri olmamasıdır. Koroner arter tortuyozitesi, en az bir ana koroner arterde, koroner arterin ana trasesi boyunca hem sistol hem de diyastol sırasında, üç veya daha fazla, damar yönünde en az 45° lik açılanmanın-kıvrımının varlığı olarak tanımlanmaktadır (346). Bu çalışmalarda da bu tanıma göre hasta alınmıştır. Sigma-şekilli RCA ise RCA' nın en lateral iki noktası arasına çizilen çizgi ile arter arasındaki en uzun dikey genişlik olan eğri genişliği ve RCA' nın maksimum çapı ölçülerek tanımlanmaktadır. Eğri genişliği maksimum arter çapından daha büyük olan arterler sigma-şekilli RCA, sadece bir lateral noktası olan veya sigma-şekilli RCA kriterlerini karşılamayan diğer anatomik varyasyonlar ise C-şekilli RCA olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer bir deyişle sigma-şekilli RCA, en az arter genişliği kadar girintili bir arter olarak tanımlanmaktadır (13). Çalışmamızda da bu tanıma göre hasta grupları oluşturulmuştur. Dolayısıyla KT ile sigma-şekilli RCA, benzer özellikleri olmasına rağmen tanım, geometrik özellikler ve vasküler hemodinami üzerinde oluşturdukları etki açısından farklı olup tam olarak birbirinin karşılığı değildir. Bu nedenle RCA morfolojisinin kardiyak diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkisi KT' den farklı olabilir. KT' nin diyastolik fonksiyonla ilişkisini inceleyen bu çalışmalar, koroner arterlerin geometrik özelliklerinin diyastolik fonksiyonlara etkisinin olduğunu göstermesi

açısından önemli olmakla birlikte RCA' nın geometrik özelliklerinin diyastolik fonksiyonlara etkisinin olup olmadığının belirlenebilmesi açısından RCA morfolojisi ile diyastolik fonksiyonların ilişkisini inceleyen daha fazla sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD); visseral perikard ile miyokard arasında bulunan, adipositler, inflamatuvar hücreler ve ekstraselüler matriksten oluşan, salgıladığı adipokinlerle vazokrin ve parakrin yolla lokal ve sistemik etki oluşturan biyoaktif bir organdır. EYD proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinlerin yanı sıra antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgılamaktadır. Dolayısıyla EYD' nin hem kardiyoprotektif etkisi bulunmakta hem de inflamasyon ve ateroskleroz sürecinde rol oynamakta ve fizyolojik koşullarda bu fonksiyonlarını belirli bir denge içinde yürütmektedir. Fizyolojik koşullarda kardiyoprotektif etki gösteren EYD, patolojik koşullar altında ise dengenin inflamatuvar hücreler, proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinlere kaymasına bağlı olarak kardiyometabolik açıdan olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Anatomik olarak EYD ile miyokardı ayıran fasya benzeri herhangi bir yapı bulunmamakta ve EYD' nin perfüzyonu koroner arterler tarafından sağlanmaktadır. EYD' den salgılanan proinflamatuvar ve proaterojenik adipokinler, parakrin ya da vazokrin yolla koroner arterlere geçerek arter duvarındaki hücrelerle etkileşmekte ve aterojenik inflamasyona katkıda bulunmaktadır (240-242, 267-270).

EYD' nin, kardiyometabolik hastalıkların önemli bir göstergesi olan visseral yağ dokusu ile korelasyon gösterdiği ve kalbin etrafındaki özelleşmiş bir visseral yağ dokusu olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda EYD' nin, başta KAH ve metabolik sendrom olmak üzere DM, insülin direnci, HT, AF, dislipidemi, obezite, artmış sol ventrikül kütlesi ve diyastolik disfonksiyon gibi birçok kardiyometabolik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. KAH ve metabolik sendrom başta olmak üzere birçok kardiyometabolik hastalıkla ilgili yapılan çalışmada, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilen EYDK' nın, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (251-260). Ahn ve ark. tarafından yapılan 260' ında obstrüktif KAH olmak üzere toplamda 527 hastayı içeren çalışmada, ekokardiyografik olarak ölçülen EYDK' nın KAH ile ilişkisi incelenmiştir. EYDK' nın; KAH olan grupta KAH olmayan gruba göre daha fazla olduğu, abdominal visseral yağ dokusu ile korele olduğu ve KAH ile bağımsız olarak ilişkili bir parametre olduğu saptanmış, KAH riskinin değerlendirilmesinde, KAH yaygınlığının ve aktivitesinin tahmin edilmesinde ek bilgi sağlayabileceği ileri sürülmüştür (254). Eroğlu ve

ark. tarafından yapılan 100' ünde KAH mevcut olmak üzere toplamda 150 hastayı içeren çalışmada, ekokardiyografik olarak ölçülen EYDK' nın KAH' ın varlığı ve ciddiyeti ile ilişkisi incelenmiştir. EYDK; belirgin KAH olanlarda minimal KAH olanlara göre, minimal KAH olanlarda KAH olmayanlara göre ve ayrıca çok damar hastalığı olanlarda tek damar hastalığı olanlara göre yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla EYDK' nın; KAH' ın varlığı, şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu, KAH' ın öngörülmesi için konvansiyonel risk faktörlerine yardımcı olabilecek ek bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (253).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında, noninvaziv ve pratik bir tetkik olan TTE ile değerlendirilen EYDK' nın, önemli bir subklinik ateroskleroz belirteci olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda, RCA morfolojisinin aterosklerozla ilişkisini araştırmak için aterosklerotik belirteç olan EYDK, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda değerlendirilmiştir. EYDK, C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. RCA morfolojisi olarak C-şekilli RCA varlığını öngörmek için yaptığımız lojistik regresyon analizi, EYDK' nın C-şekilli RCA varlığı ile pozitif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. EYDK' nın RCA morfolojisini öngörme açısından tanısal gücünü değerlendirmek için yaptığımız ROC eğrisi analizi ise 5,50 mm veya üzerindeki EYDK değerlerinin, sigma-şekilli RCA' ya göre C-şekilli RCA' yı %63,8 sensitivite ve %71,7 spesifite ile öngörebileceğini göstermiştir. Aterosklerotik belirteç olan EYDK' nın, C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkması ve tanısal gücü yeterince yüksek olmasa da C-şekilli RCA varlığının bağımsız öngördürücüsü olması, literatürle uyumlu olacak şekilde C-şekilli RCA' nın sigma-şekilli RCA'ya göre aterosklerozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hem ateroskleroz hem de EYDK ile ilişkili olan komorbid hastalıkların, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda anlamlı farklılık göstermemesi, sonuçlarımızın etkilenmemesi açısından önemlidir. Ancak C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkan VKİ' nin, sonuçlara etkisinin olup olmadığını belirlemek adına yaptığımız korelasyon analizinde, EYDK ile VKİ arasında; tüm hasta grubunda pozitif yönde orta derecede, C-şekilli RCA grubunda pozitif yönde iyi derecede ve sigma-şekilli RCA grubunda pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır. Dolayısıyla elde ettiğimiz korelasyon analizi sonuçları, gruplar arasındaki VKİ farklılığının, EYDK ile ilgili sonuçlarımıza olumsuz etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda EYDK dışında değerlendirdiğimiz iki ateroskleroz belirteci ile ilgili sonuçların ikisinin de EYDK sonuçları ile benzer ve literatürle uyumlu

olacak şekilde saptanması ve bu iki ateroskleroz belirteci ile ilgili yaptığımız korelasyon analizinde, VKİ ile düşük düzeyde dahi korelasyon saptanmaması, EYDK ile ilgili sonuçlarımızın gruplar arasındaki VKİ farklılığına rağmen değerli olduğunu göstermektedir.

Ateroskleroz, tüm arteriyel sistemi etkileyen diffüz bir patolojidir. Bazı arterler ateroskleroza yatkın olmasına karşın aterosklerozun lokal bir alana sınırlı kalması oldukça nadirdir. Bir arteriyel bölgede aterosklerotik değişikliklerin saptanmasının diğer arteriyel bölgelerde de ateroskleroz varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla herhangi bir arterdeki aterosklerotik değişiklikler, tüm arteriyel sistem hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Bu bağlamda, benzer laminar akım özelliğine sahip olmaları nedeniyle karotis arterdeki aterosklerotik değişikliklerin saptanması ile koroner arterler hakkında bilgi edinilebilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların klinik bulguları ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkmaktadır. Ancak erken dönemde arter duvarında çeşitli görüntüleme yöntemleri ile aterosklerotik değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu erken aterosklerotik değişikliklerden birisi intima-media kalınlığının (İMK) artışıdır. Bu bilgilerin ışığında günümüzde B-mod USG ile değerlendirilen KİMK, önemli bir subklinik ateroskleroz belirteci olarak kullanılmaktadır (209-215).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında KİMK artışının hem KAH ve serebrovasküler hastalık (SVH) gibi ASCVD ile hem de yaş, erkek cinsiyet, sigara, DM, HT, HL ve obezite gibi ASCVD risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (226). KİMK ile KAH arasındaki ilişkiyi gösteren önemli çalışmalardan birisi, bilinen inme ve KAH öyküsü olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişinin 6 ila 9 yıl arası takip edildiği ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) çalışmasıdır. KİMK 1 mm' nin üzerinde olan kişilerde yeni gelişen kardiyovasküler olay riski anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve KİMK' deki 0,19 mm artışın, ölüm ve miyokard infarktüsü riskinde %36 artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca KİMK' in; sigara, VKİ, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu ve popülasyondaki ASCVD risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi miyokard infarktüsü geçirme riski ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (227-229). 55 yaş üzerindeki 8000 kişinin ortalama 2,7 yıl takip edildiği Rotterdam çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başlangıç KİMK' in artmış miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğu ve KİMK' deki 0,163 mm' lik bir artışın miyokard infarktüsü görülme riskinde 1,43 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca KİMK' in yaş, erkek cinsiyet, VKİ, HT, total kolesterol ve DM ile pozitif, HDL ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (230). Amato

ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise bilinen KAH öyküsü veya KAH şüphesi olan 48 hastada KİMK ile intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile ölçülen koroner arter İMK arasında korelasyon saptanmıştır. KİMK 1 mm' nin üzerinde olan ve konvansiyonel koroner anjiyografide aterosklerotik plak saptanmayan hastalarda, IVUS ile değerlendirmede koroner İMK' nin artmış olduğu gösterilmiştir. Koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte pozitif remodeling olması, aterosklerotik değişikliklerin konvansiyonel koroner anjiyografi ile saptanmasını engellemektedir. Bu açıdan KİMK' in, koroner aterosklerozun erken dönemde tespit edilmesinde önemli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (235).

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, RCA morfolojisinin aterosklerozla ilişkisini araştırmak için aterosklerotik belirteç olan KİMK, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda değerlendirilmiştir. KİMK, C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. RCA morfolojisi olarak C-şekilli RCA varlığını öngörmek için yaptığımız lojistik regresyon analizi, KİMK' in C-şekilli RCA varlığı ile pozitif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda hem ateroskleroz hem de KİMK ile ilişkili olan yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin ve komorbid hastalıkların, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda anlamlı farklılık göstermemesi, sonuçlarımızın etkilenmemesi açısından önemlidir. Ayrıca KİMK ile ilişkili olan ve C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkan VKİ' nin, sonuçlara etkisinin olup olmadığını belirlemek adına yaptığımız korelasyon analizi; tüm hasta grubunda, C-şekilli RCA grubunda ve sigma-şekilli RCA grubunda VKİ ile KİMK arasında düşük düzeyde dahi korelasyon olmadığını ve dolayısıyla sonuçlara etkisinin olmadığını göstermiştir. Aterosklerotik belirteç olan KİMK' in, C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkması ve C-şekilli RCA varlığının bağımsız öngördürücüsü olması, literatürle uyumlu olacak şekilde C-şekilli RCA' nın sigma-şekilli RCA' ya göre aterosklerozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde RCA morfolojisi ile KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmazken, KT' nin KİMK ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcut olup, KT' nin KİMK ile ve dolayısıyla aterosklerozla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Davutoğlu ve ark. tarafından yapılan 58' inde KT olmak üzere toplamda 105 hastayı içeren çalışmada, KT' nin KİMK ve retinal arter tortuozitesi ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya koroner anjiyografide lezyon saptanmayan veya önemsiz koroner plak saptanan hastalar dahil edilmiştir. KT grubunda koroner arterlerin dağılımı ve

dolayısıyla ne kadarının RCA tortuyozitesi nedeniyle çalışmaya alındığı ise belirtilmemiştir. KT grubunda retinal arter tortuyozitesi daha yaygın gözlenmiş ve KİMK anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlardan hareketle KT' nin sistemik arteriyel tortuyozite ve subklinik aterosklerozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (347). Elamragy ve ark. tarafından yapılan 30' unda KT olmak üzere toplamda 60 adet hastayı içeren çalışmada ise KT' nin KİMK, KAH risk faktörleri ve diyastolik disfonksiyonla ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya obstrüktif KAH olanlar dahil edilmemiştir. Önceki çalışmayla benzer şekilde KT grubunda koroner arterlerin dağılımı belirtilmemiştir. KT grubunda; HT ve dislipidemi daha yaygın gözlenmiş ve KİMK anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlardan hareketle KT' nin aterosklerozla ve dislipidemi ve HT gibi KAH risk faktörleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (344). Bu sonuçların aksine KT' nin aterosklerozla negatif ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Li ve ark. tarafından yapılan 104 hastanın 121 koroner arterinin incelendiği çalışmada, KT ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ana koroner arterlerde tortuyoz olan ve tortuyoz olmayan segmentler koroner ateroskleroz görülme sıklığı açısından karşılaştırılmış ve koroner aterosklerotik stenoz prevalansı tortuyoz segmentte tortuyoz olmayan segmente göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlardan hareketle KT' nin, koroner aterosklerozla negatif ilişkili olduğu ve ateroskleroz için koruyucu bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (348). Çalışmamızın sonuçlarının, KT' nin KİMK ve aterosklerozla ilişkili olduğunu öne süren çalışmalardan farklı olmasının çok sayıda nedeni olabilir. KT grubunda; sadece RCA tortuyozitesinin olmaması, ne kadarının tortuyoz RCA olduğunun bilinmemesi, KİMK ile ilişkili olabilecek dislipidemi ve HT gibi komorbid hastalıkların anlamlı düzeyde yüksek olması, hasta sayısı ve hasta profilinin (yaş, cinsiyet vs.) çalışmamızdan farklı olması bu nedenlerden bazılarıdır. Ancak en önemli neden, KT ile sigma-şekilli RCA' nın birbirinin eş değeri olmamasıdır.

Arteriyel sertlik (stiffness), media tabakasındaki elastik doku kaybının neden olduğu damar duvarının sertliği ve bunun sonucunda arterin genişleme kabiliyetinin kaybıdır. Arteriyel sertlik artışındaki temel mekanizma, damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Arter duvarı, endotel ve düz kas hücrelerinin yanı sıra değişen oranlarda elastin, kollajen ve glikozaminoglikanları içeren ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan, esnekliğini, kompliyansını ve stabilizasyonu sağlayan temel bileşenler, matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından katabolize edilen kollajen ve elastindir. Arterin fizyolojik esnekliği ve sertliği, bu proteinlerin dinamik

yapım-yıkım sürecinin dengeli bir şekilde sürdürülmesiyle sağlanmaktadır. Ancak inflamasyon, bu dengenin bozulmasındaki temel mekanizma olup, aşırı anormal kollajen üretimine ve elastin kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. Media tabakasındaki düz kas hücreleri, aşırı üretilen ve düzensiz dağılım gösteren hiyalinize kollajenle yer değiştirmekte, normal elastik doku içeriği azalmakta ve sonuç olarak arter elastikiyeti ve kompliyansı azalırken arteriyel sertlik artmaktadır. Kollajen ve elastin dengesinin bozulmasında rol oynayan faktörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla aterosklerotik plak gelişmesine neden olmaktadır (280-283). Arter duvarındaki elastin ve kollajenin yapısında oluşturduğu değişiklikler nedeniyle arteriyel sertlik artışı ve ateroskleroz, genellikle birlikte izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik yük ile arteriyel sertlik arasında korelasyon tanımlanmış olup arteriyel sertliğin, kardiyovasküler olayları öngörmede önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (310, 311).

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde farklı parametreler belirlenmiş olup invaziv ölçümlerin maliyetinin yüksek ve uygulanmasının zor olması nedeniyle noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Noninvaziv yöntemlerle elde edilen parametrelerin de invaziv ölçümlerle benzer olduğu saptanmıştır. Arteriyel tamponlama fonksiyonuna en fazla katkıyı yapması ve aortik nabız dalga hızının (PWV) farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin bağımsız prediktörü olarak saptanması nedeniyle, arteriyel sertliğin bölgesel değerlendirilmesinde en sık aorta kullanılmaktadır. Bununla birlikte bütün arteriyel lokalizasyonlar değerlendirmede kullanılabilir. Günümüzde çeşitli noninvaziv cihazlarla elde edilen PWV, en sık kullanılan parametre olup, PWV' nin yüksek saptanması arteriyel sertlik artışını göstermektedir (291-293, 297).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve patolojilerin vasküler sistem üzerindeki etkisi, günümüze kadar çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin ve patolojilerin, vasküler sistemde neden oldukları yapısal değişiklikler sonucu arteriyel sertliğin arttığı ve kompliyansın azaldığı bildirilmiştir. Aorta gibi büyük elastik arterlerdeki sertlik artışının, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda DM, HT, HL, sigara kullanımı, erkek cinsiyet ve ileri yaş gibi ASCVD risk faktörlerinin, KAH, SVH ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi ASCVD' lerin, ayrıca kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi patolojilerin varlığında, arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir (304-309). Yamashina ve ark. tarafından yapılan aşikar ASCVD mevcut olmayıp yıllık sağlık taraması için başvuran 10828 kişiyi içeren çalışmada, arteriyel

sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan noninvaziv yöntemlerle elde edilen brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızının (baPWV), kardiyovasküler risk tahmin skorları ve aterosklerotik vasküler hasarın ciddiyeti ile ilişkisi araştırılmıştır. İnme veya KAH olanlarda, olmayanlara göre baPWV yüksek saptanmış ve baPWV' nin konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak hem Framingham hem de Pocock skoruyla korele olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle arteriyel sertliği yansıtan noninvaziv bir parametre olan baPWV' nin kardiyovasküler riskin ve aterosklerotik vasküler hasarın ciddiyetinin bir göstergesi olarak genel popülasyonun taranmasında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (349). Liu ve ark. tarafından yapılan 33' ünde obstrüktif KAH olmak üzere toplamda 63 hastayı içeren çalışmada ise baPWV' nin, endotel fonksiyonunu yansıtan brakiyal arterdeki FMD ve KAH ile ilişkisi araştırılmıştır. KAH olan grupta kontrol grubuna kıyasla baPWV yüksek ve FMD düşük saptanmış, yapılan lojistik regresyon analizinde ise KAH olan grupta baPWV ve FMD arasında negatif korelasyon olduğu ve dolayısıyla artmış baPWV' nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle baPWV' nin ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olan endotel fonksiyonunun klinik değerlendirilmesinde noninvaziv bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (350).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında, arteriyel sertlik artışının, vasküler sistemin aterosklerotik tutulumunun bir göstergesi olduğu ve arteriyel sertliğin subklinik ateroskleroz belirteci olarak kardiyovasküler olayları öngörmeye önemli bir parametre olduğu bilinmektedir (317-319). Bu doğrultuda çalışmamızda, RCA morfolojisinin aterosklerozla ilişkisini araştırmak için aterosklerotik belirteç olan arteriyel sertliğe yönelik elde ettiğimiz parametreler, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda karşılaştırılmıştır. Noninvaziv olarak brakiyal arter üzerinden osilometrik metotla ölçüm yapan PWA (nabız dalga analizi) monitör kullanarak elde ettiğimiz parametrelerden en değerlisi olan PWV, C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. $AIx@75$ (75/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi), santral sistolik kan basıncı (sSKB), santral diyastolik kan basıncı (sDKB), santral ortalama arteriyel basınç (sOAB), santral nabız basıncı (sNB) ve çevresel direnç ise her iki RCA morfolojisinde benzer bulunmuştur. RCA morfolojisi olarak C-şekilli RCA varlığını öngörmek için yaptığımız lojistik regresyon analizi, PWV' nin C-şekilli RCA varlığı ile pozitif yönde bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. PWV' nin RCA morfolojisini öngörme açısından tanısal gücünü

değerlendirmek için yaptığımız ROC eğrisi analizi ise 8,25 m/s veya üzerindeki PWV değerlerinin, sigma-şekilli RCA' ya göre C-şekilli RCA' yı %62,1 sensitivite ve %62,3 spesifite ile öngörebileceğini göstermiştir. Hem ateroskleroz hem de arteriyel sertlik ile ilişkili olan komorbid hastalıkların, C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda anlamlı farklılık göstermemesi, sonuçlarımızın etkilenmemesi açısından önemlidir. Ayrıca arteriyel sertlik ile ilişkili olan ve C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkan VKİ' nin, sonuçlara etkisinin olup olmadığını belirlemek adına yaptığımız korelasyon analizi; tüm hasta grubunda, C-şekilli RCA grubunda ve sigma-şekilli RCA grubunda VKİ ile PWV arasında düşük düzeyde dahi korelasyon olmadığını ve dolayısıyla sonuçlara etkisinin olmadığını göstermiştir. PWV ile yaş arasında ise tüm hasta grubunda ve C-şekilli RCA grubunda pozitif yönde iyi derecede ve sigma-şekilli RCA grubunda pozitif yönde mükemmel düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda her iki RCA morfolojisinde yaş uyumunun olması, literatürle uyumlu olacak şekilde PWV ile yaş arasında tespit edilen pozitif korelasyonun, sonuçları etkilemesini engellemektedir. Dolayısıyla arteriyel sertliği yansıtan PWV' nin, C-şekilli RCA grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkması ve tanısız gücü yeterince yüksek olmasa da C-şekilli RCA varlığının bağımsız öngördürücüsü olması, literatürle uyumlu olacak şekilde C-şekilli RCA' nın sigma-şekilli RCA'ya göre aterosklerozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Intrakoronar lokal kan akımının homojen olmaması ve endotelial "shear stress" (ESS, kayma gerilimi, kan akış gerilimi) gibi hemodinamik faktörlerin, aterosklerozun oluşumunda ve progresyonunda rol oynadığı bilinmektedir (351). Düşük ESS, endotelial gen ekspresyonunu düzenleyerek aterosklerotik vasküler endotelial fenotipi indüklemekte ve ateroskleroz oluşumuna neden olmaktadır (352-354). Yapılan çalışmalarda KT' nin, şiddetinden bağımsız olarak, yüksek ESS' ye sahip olduğu ve bu nedenle de ateroskleroza karşı koruyucu bir fenotip olduğu gösterilmiştir (355-356). C-şekilli RCA' nın proksimal-orta bölgesinde, reolojik modelin, iç duvar boyunca düşük ESS ve iç ve dış duvarlar arasında maksimum ESS farkı ile karakterize olan hemodinamik olarak özel bir bölgeye sahip olduğu ve bunun da aterosklerotik plak gelişimi için uygun bir mikro çevre oluşturduğu düşünülmektedir. Sigma-şekilli RCA' nın ise orta bölgesindeki tortuozite nedeni ile hemodinamik olarak farklı bir akım paterni oluşturduğu, yüksek ESS' ye sahip olduğu ve buna bağlı olarak aterosklerotik plak gelişimi için daha düşük bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (19-20, 83-86). Altıntaş ve ark.' nin, RCA oklüzyonuna bağlı akut miyokard infarktüsü ile başvuran ve perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda yapmış

oldukları çalışmada, C-şekilli RCA grubunda lezyon sıklığının proksimal ve orta bölgede anlamlı derecede fazla iken sigma-şekilli RCA grubunda lezyon lokalizasyonu açısından farklılığın saptanmaması, bu bulguyu desteklemektedir (36).

Çalışmamızda aterosklerotik belirteçler olan EYDK, KİMK ve arteriyel sertliği yansıtan PWV, C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve dolayısıyla literatürle uyumlu olacak şekilde C-şekilli RCA morfolojisinin aterosklerozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamız, literatürde daha önce değerlendirilmeyen üç farklı aterosklerotik belirtecin kullanılması ve değerlendirilen aterosklerotik belirteçlerin üçünün de C-şekilli RCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması açısından önem arz etmektedir. Dolayısıyla elde ettiğimiz sonuçlar C-şekilli RCA' nın, aterosklerozla ilişkili bir geometrik risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonlar ise C-şekilli RCA ve sigma-şekilli RCA grubunda benzer bulunmuş ve dolayısıyla RCA morfolojisinin diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamız, literatürde RCA morfolojisi ile diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma olmaması nedeniyle de önem arz etmektedir.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamız göreceli olarak az sayıda hasta içermektedir. Her ne kadar sonuçlarımız üzerinde belirgin etkisi olmasa da çalışma grupları arasında VKİ açısından farklılık mevcuttur.

Çalışmamızda, ASE/EACVI' nın diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde önermiş olduğu temel ekokardiyografik parametrelerden sadece mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızının değerlendirilmesi, triküspit yetmezlik hızı (TRV) ve sol atriyum hacim indeksi (LAVI) gibi diğer temel ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmemiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Çalışmamızda arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde, noninvaziv olarak brakial arter üzerinden osilometrik metotla ölçüm yapan PWA (nabız dalga analizi) monitör ile elde edilen parametreler kullanılmış, hasta konforu ve etik kaygılar ön planda tutularak arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olan invaziv aortik nabız dalga hızı (PWV) ölçümü yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğe yönelik noninvaziv

yöntemlerle elde edilen parametrelerin, invaziv ölçümlerle benzer olduğu saptanmış olsa da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilir.

Elde ettiğimiz sonuçların desteklenmesi ve daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilmesi açısından, çalışmamızda klinik takip yapılmaması ve uzun dönem takip verilerinin olmaması, çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda, aterosklerotik belirteçler olan EYDK, KİMK ve arteriyel sertliği yansıtan PWV, C-şekilli RCA grubunda sigma-şekilli RCA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca EYDK, KİMK ve PWV' nin, C-şekilli RCA varlığının bağımsız öngördürücüsü oldukları gösterilmiştir. Dolayısıyla C-şekilli RCA ateroskleroza yatkınlık oluşturan bir vasküler fenotip ve RCA morfolojisi bir geometrik risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle C-şekilli RCA morfolojisine sahip olan hastaların, ateroskleroz oluşumunu ve progresyonunu engellemek açısından, tıpkı konvansiyonel risk faktörleri gibi, gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile yönetilmesi ve yakın takip edilmesi gerekebilir. Ayrıca günümüzde konvansiyonel risk faktörlerini kullanarak kardiyovasküler riski değerlendiren Framingham ve SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sistemleri de dahil olmak üzere birçok skorumaya sistemine bir geometrik risk faktörü olarak RCA morfolojisinin dahil edilmesi, özellikle düşük ve orta kardiyovasküler riske sahip asemptomatik popülasyonda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinin iyileştirilmesi açısından faydalı olabilir. Literatürde C-şekilli RCA' nın aterosklerozla ilişkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma mevcut olup RCA morfolojisinin bir geometrik risk faktörü olarak genel kabulü için geniş popülasyonlarda, histopatolojik ve moleküler çalışmaları da içerecek şekilde daha kapsamlı farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda her iki RCA morfolojisinde; mitral inflow E hızı ve A hızı, E/A oranı, lateral ve septal mitral annulus e' hızları ve E/e' oranı açısından farklılık saptanmamış ve normal aralıkta bulunmuştur. Ayrıca sistolik fonksiyonlar da her iki RCA morfolojisinde benzer ve normal sınırlarda bulunmuştur. Dolayısıyla RCA morfolojisinin, mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızı gibi kardiyak diyastolik fonksiyonlar ve sistolik fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda temel diyastolik fonksiyon parametrelerinden sadece mitral inflow akım hızı ve mitral annulus akım hızının değerlendirilmesi ve literatürde RCA morfolojisinin kardiyak diyastolik fonksiyonlar ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma olmaması nedeniyle, RCA morfolojisinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisiyle ilgili, diğer temel diyastolik fonksiyon parametrelerinin ve subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde daha hassas olan 3D-STE gibi ileri incelemeler ile elde edilecek parametrelerin kullanılacağı geniş popülasyonlarda yapılacak daha kapsamlı farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12): e67-e492.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*. 2014; 35(42):2950-9.
3. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avci G, Örnek E. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *International journal of cardiology*. 1993; 39(1):23-31.
4. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, et al. Prevalence of Coronary Mortality and Morbidity in the Turkish Adult Risk Factor Study: 10-year Follow-up Suggests Coronary. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2001; 29(1):8-19.
5. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, Karadeniz FÖ, Karadeniz Y, et al. Turkish Adult Risk Factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43(4): 326-32
6. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, et al. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2017; 20-28.
7. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007; 58(5):513-22.
8. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115-26.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3):407-77.
10. Trogdon JG, Finkelstein EA, Nwaise IA, Tangka FK, Orenstein D. The economic burden of chronic cardiovascular disease for major insurers. *Health Promot Pract*. 2007; 8(3):234-42.
11. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(8):1246-54.
12. Dvir D, Kornowski R, Ben-Gal T, Berman M, Vidne B, et al. Relation of amounts of narrowing to the length of the right coronary artery. *Am J Cardiol*. 2002; 90(1):46-8.
13. Dvir D, Kornowski R, Gurevich J, Orlov B, Aravot D. Degrees of severe stenosis in sigma-shaped versus C-shaped right coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2003; 92(3):294-8.
14. Arbel Y, Dvir D, Feinberg MS, Beigel R, Shechter M. The association between right coronary artery morphology and endothelial function. *Int J Cardiol*. 2007; 115(1):19-23.
15. Demirbag R, Yilmaz R. Effects of the shape of coronary arteries on the presence, extent, and severity of their disease. *Heart Vessels*. 2005; 20(5):224-9.
16. Kronzon I, Deutsch P, Glassman E. Length of the left main coronary artery: its relation to the pattern of coronary arterial distribution. *Am J Cardiol*. 1974; 34(7):787-9.
17. Friedman MH, Deters OJ, Mark FF, Bargeron CB, Hutchins GM. Arterial geometry affects hemodynamics. A potential risk factor for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1983; 46(2):225-31.

18. Ding Z, Biggs T, Seed WA, Friedman MH. Influence of the geometry of the left main coronary artery bifurcation on the distribution of sudanophilia in the daughter vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(7):1356–60.
19. Kirpalani A, Park H, Butany J, Johnston KW, Ojha M. Velocity and wall shear stress patterns in the human right coronary artery. *J Biomech Eng* 1999; 121(4):370-5.
20. Myers JG, Moore JA, Ojha M, Johnston KW, Ethier CR. Factors influencing blood flow patterns in the human right coronary artery. *Ann Biomed Eng.* 2001; 29(2):109-20.
21. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(4):1348-59.
22. Friedman MH, Baker PB, Ding Z, Kuban BD. Relationship between the geometry and quantitative morphology of the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis.* 1996; 125(2):183–192.
23. Friedman MH, Brinkman AM, Qin JJ, Seed WA. Relation between coronary artery geometry and the distribution of early sudanophilic lesions. *Atherosclerosis.* 1993; 98(2):193–199.
24. Fisher M, Fieman S. Geometric factors of the bifurcation in carotid atherogenesis. *Stroke.* 1990; 21(2):267-71.
25. Nguyen ND, Haque AK. Effect of hemodynamic factors on atherosclerosis in the abdominal aorta. *Atherosclerosis.* 1990; 84(1):33-9.
26. Stehbens WE. The role of hemodynamics in the pathogenesis of atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975; 18(1):89-103.
27. Velican C. Hemodynamic stresses and atherosclerosis. *Med Interne.* 1978; 16(1):3-14.
28. Nerem RM, Cornhill JF. The role of fluid mechanics in atherogenesis. *J Biomech Eng.* 1980; 102(3):181.
29. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(10):2061-5.
30. Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1993; 115(4B):588-94.
31. Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1992; 114(3):274-82.
32. Ding Z, Friedman MH. Dynamics of human coronary arterial motion and its potential role in coronary atherogenesis. *J Biomech Eng.* 2000; 122(5):488-92.
33. Ding Z, Zhu H, Friedman MH. Coronary artery dynamics in vivo. *Ann Biomed Eng.* 2002; 30(4):419-29.
34. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999; 282(21):2035-42.
35. Güngör B, Alper AT, Ozcan KS, Ekmekçi A, Karadeniz FÖ, et al. Presence of sigma shaped right coronary artery is an indicator of poor prognosis in patients with inferior

myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84(6): 965-72.

36. Altıntaş MS, Ermis N, Cuglan B, Alturk, E, Ozdemir R. Influence of right coronary artery shape on TIMI frame count and lesion distribution. *Arch Cardiol Mex.* 2020; 91(4):475-9.

37. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998; 19(7):990-1003.

38. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4):263-71.

39. Luisada AA. *Cardiology: An Encyclopedia of the Cardiovascular system: Arteries, Veins and Lymphatic vessels of the heart.* McGraw-Hill Book Co. 1959; 85.

40. Sadler TW. *Langmans medical embryology.* Baltimore: Williams & Wilkins. 2004; 175-183.

41. Wada AM, Willet SG, Bader D. Coronary vessel development: a unique form of vasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(12):2138-45.

42. Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* WB Saunders. 2003; 329-60.

43. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation.* 1992; 85(1):391-405.

44. Shadwick, R.E., Mechanical design in arteries. *J Exp Biol.* 1999; 202(23):3305-13.

45. Soylu R, Canbilen A, Aktan M. *Temel Histoloji. Dolaşım sistemi histolojisi.* 1993; 255-256.

46. Gabella G. *Cardiovascular In: The Late Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy. ELBS 1995; 38: 1451-1576.*

47. Pons-Lladó G, Leta-Petracca R. *Atlas of non-invasive coronary angiography by multidetector computed tomography.* Springer Science & Business Media. 2007; 15-16.

48. Trivellato M, Angelini P, Leachman RD. Variations in coronary artery anatomy: Normal versus abnormal. *Cardiovasc Dis.* 1980; 7(4):357-70.

49. Ertaş FS, Oral D. *Koroner Anjiyografi. İn Kardiyoloji, Candan İsfendiyar, Oral Derviş (eds). Antip, Ankara. 2002; 13-15.*

50. Veltman CE, de Graaf FR, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Jukema JW, et al. Prognostic value of coronary vessel dominance in relation to significant coronary artery disease determined with non-invasive computed tomography coronary angiography. *Eur Heart J.* 2012; 33(11):1367-77.

51. Goldberg A, Southern DA, Galbraith PD, Traboulsi M, Knudtson ML, Ghali WA; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Coronary dominance and prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007; 154(6):1116-22.

52. Zipes D, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7. Edition. 2004; 431-36.
53. Waller Bruce F. Nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. In The Heart. Valentin Fuster, R Wayne Alexander, Robert A Rourke (eds). 11. Edition. 2004; 1175-81.
54. Yılmaz E, Meriç M. Anjiokardiyografi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Derg (Journal İnt Med Scien), Kalp görüntüleme yöntemleri özel sayısı. 2005; 42:1-13.
55. Nieman K, Rensing B, Munne A, van Geuns RJ, Pattynama P, et al. Three-dimensional coronary anatomy in contrast-enhanced multislice computed tomography. *Prev Cardiol*. 2002; 5(2):79-83.
56. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multidetector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques and anatomy. *Radiographics*. 2003; 23:111-25.
57. Popma JJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In Braunwald Heart Disease. Zipes, Libby, Bonow (eds). 7. Edition. 2005; 440-41.
58. Seshadri N, Bhatt D. Left Heart Catheterization. In Manuel of Cardiyovascular Medicine. Topol Eric J, Griffin Brian P (eds). Second ed. 2004; 738-63.
59. Vilallonga, JR. Anatomical variations of the coronary arteries: I. The most frequent variations. *Eur J Anat*. 2003;7(1):29-42.
60. Sundaram B, Patel S, Bogot N, Kazerooni EA. Anatomy and terminology for the interpretation and reporting of cardiac MDCT: part 1, Structured report, coronary calcium screening, and coronary artery anatomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(3):574-83.
61. Malouf JF, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Functional Anatomy of the Heart. Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). 11. Edition. 2004; 75-79.
62. Grossman W, Baim DS. Coronary angiography. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention. Grossman W, Baim DS (eds). 6. Edition. 2000; 232-239
63. Berger PB. Diagnostic Coronary Angiography and Ventriculography. In Mayo Clinic Cardiology Review. Murphy JG (eds). Second edition. 2000; 871- 880.
64. McAlpin WA. Heart and coronary arteries: an anatomical atlas for clinical diagnosis, radiological investigation, and surgical treatment. Springer-Verlag. 1975; 6:150-151.
65. Sonel A. Sonel Kardiyoloji. Ankara: Semih Ofset Basımevi. 2002; 4-7.
66. Kaplan A, Elhan A. Anatomi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2001: 19-21.
67. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Cardiac surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003; 22-28.
68. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975; 51(4): 5-40.
69. Levin DC, Beckmann CF, Garnic JD, Carey P, Bettmann MA. Frequency and clinical significance of failure to visualize the conus artery during coronary arteriography. *Circulation*. 1981; 63(4):833-7

70. Edwards BS, Edwards WD, Edwards JE. Aortic origin of conus coronary artery. Evidence of postnatal coronary development. *Br Heart J*. 1981; 45(5):555-8.
71. Miller SW. Normal angiographic anatomy and measurements. *Cardiac angiography* Boston, Mass: Little, Brown Library of Radiology. 1984; 51-71.
72. Schweiger MJ. Coronary angiography. In *Cardiac catheterization: concepts, techniques and applications*. Uretsky BF (ed). Malden, Mass: Blackwell Science. 1997; 196–260.
73. DiDio LJ, Lopes AC, Caetano AC, Prates JC. Variations of the origin of the artery of the sinoatrial node in normal human hearts. *Surg Radiol Anat*. 1995; 17(1):19-26.
74. Kızılkaya E. Coronary artery anatomy. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2011; 4:7-12.
75. Schlesinger MJ. Relation of anatomic pattern to pathologic conditions of coronary arteries. *Arch Path*. 1940; 30; 403-15.
76. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(6):1665-74.
77. Young PM, Gerber TC, Williamson EE, Julsrud PR, Herfkens RJ. Cardiac imaging: Part 2, normal, variant, and anomalous configurations of the coronary vasculature. *Am J Roentgenol*. 2011; 197(4):816–26.
78. Angelini P. Normal and anomalous coronary arteries: Definitions and classification. *American Heart Journal*. 1989; 117(2):418–34.
79. The Principal Investigators of CASS and Their Associates. The National Heart, Lung, Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*. 1981; 63(1):1-81.
80. Öztürk E, Duran C, Sönmez G, Sıldıroğlu HO, Velioglu M, et al. Arterial supply of the posterior interventricular sulcus: a CT coronary angiographic study. *Surg Radiol Anat*. 2011; 33(1):27-34.
81. Kalbefleisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am Heart J*. 1997; 94(2):183-8.
82. Zhou Y, Kassab GS, Molloy S. On the design of the coronary arterial tree: a generalization of Murray's law. *Phys Med Biol*. 1999; 44(12):2929-45.
83. Montenegro MR, Eggen DA. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab Invest*. 1968;18(5):586-93.
84. Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis*. 1982; 41(2-3):337-47.
85. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66(4):1045-66.
86. Ojha M, Leask RL, Butany J, Johnston KW. Distribution of intimal and medial thickening in the human right coronary artery: a study of 17 RCAs. *Atherosclerosis*. 2001; 158(1):147-53.
87. Alsancak Y, Gürbüz AS, Özçelik A, İçli A. Effect of Coronary Tortuosity on Exercise Stress Test. *Istanbul Medical Journal*. 2020; 21(6):408-12.
88. Zegers ES, Meursing BT, Zegers EB, Oude Ophuis AJ. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J*. 2007; 15(5):191-5.

89. Cortese F, Gesualdo M, Acquaviva T, Cortese C, Ciccone A, et al. Coronary Tortuosity: Normal Variant or Pathological Condition? A Case Report. *ICFJ*. 2016; 6:88-9.
90. Sho E, Nanjo H, Sho M, Kobayashi M, Komatsu M, et al. Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress. *J Vasc Surg*. 2004; 39(3):601-12.
91. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of coronary tortuosity on coronary blood supply: a patient-specific study. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64564.
92. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. *Hurst's The Heart*. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). 10. Edition. 2000; 1065-93.
93. Tavora F, Kutys R, Li L, Ripple M, Fowler D, et al. Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2010; 19(3): e61-e68.
94. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, et al. American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109(21):2617-25.
95. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917):868-74.
96. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. Willis MS, Homeister JW, Stone JR (eds). 2014; 221-37.
97. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet*. 1999; 353(2):5-9.
98. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, Grines CL, Griffin J, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(10):1895-900.
99. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92(3): 657-71.
100. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116(12):1268-75.
101. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223(5):405-18.
102. Tanrıverdi B, Tetik SŞ. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017; 21(1):1-9.
103. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48(3):149-51.
104. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232(4746):34-47.
105. Anderson JL, Ashwell CM, Smith SC, Shine R, Smith EC, et al. Atherosclerosis-susceptible and atherosclerosis-resistant pigeon aortic cells express different genes in vivo. *Poult Sci*. 2013; 92(10):2668-80.
106. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180(4093):1332-9.

107. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974; 71(4):1207-10.
108. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973; 70(6):1753-6.
109. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(7):508-19.
110. Rong JX, Shen L, Chang YH, Richters A, Hodis HN, et al. Cholesterol oxidation products induce vascular foam cell lesion formation in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(9):2179-88.
111. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, et al. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(4):605-16.
112. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase the atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320(14):915-24.
113. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002; 91(4):281-91.
114. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48-78.
115. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9): 1135-43.
116. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001; 104(2):191-6.
117. Heitzer T, Yla HS, Wild E, Luoma J, Drexler H. Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(2):499-505.
118. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(10):1652-9.
119. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med*. 1995(8); 332:512-21.
120. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104(22):2673-8.
121. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(3):631-8.
122. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation*. 1998; 98(1):17-24.
123. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1997; 79(12):17-23.

124. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Cardiol.* 1997; 30(2):325-33.
125. Vita JA, Loscalzo J. Shouldering the risk factor burden: Infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation.* 2002; 106(2):164-6.
126. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000; 102(9):994-9.
127. Öngen Z, Yılmaz Y, Kültürsay, H. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2(7):1-9.
128. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007; 116(16):1832-44.
129. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9(6):908-18.
130. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2001; 29(2):358-62.
131. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2005; 353(10):999-1007.
132. Khalil MF, Wagner WD, Goldberg IJ. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(12):2211-8.
133. Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8(5):246-52.
134. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7(5):269-73.
135. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis.* 1998; 139(2):205-22.
136. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7(5):269-73.
137. Kruth H.S. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13(5):483-8.
138. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention--and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(8):1536-40.
139. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9(5):441-8.
140. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr.* 1999; 19:123-39.
141. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88(6):1785-92.

142. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994; 344(8925):793-5.
143. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation*. 1996; 93(6):1185-93.
144. Libby P, Mann D, Zipes D, et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8. Edition. 2007; 2000-10.
145. Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol*. 2004;20 Suppl B:24B-28B.
146. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(5):842-51.
147. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998; 338(7):436-45.
148. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science*. 1991; 251(4995):788-91.
149. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170(2):191-203.
150. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*, 2003; 9(6):263-8.
151. Molenaar TJ, Twisk J, de Haas SA, Peterse N, Vogelaar BJ, et al., P-selectin as a candidate target in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(5):859-66.
152. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al., Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 2007; 117(1):185-94.
153. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*, 2006; 354(6):610-21.
154. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102(18):2165-8.
155. Frostegard, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013; 11:117.
156. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993; 69(5):377-381.
157. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14(5):437-45.
158. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, et al. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16(5):525-35.
159. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31(4): 386-93.
160. Wight TN, Merrilees MJ. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. *Circ Res*. 2004; 94(9):1158-67.

161. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J.* 1993; 69(1):30-37.
162. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(9):1553-8.
163. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med.* 2006; 12(9):1075-80.
164. Farugi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J.* 1993; 69(1):19-29.
165. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, et al. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis.* 1995; 114(1):45-54.
166. Pipp F, Heil M, Issbrücker K, Ziegelhoeffer T, Martin S, et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res.* 2003; 92(4):378-85.
167. Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(5):548-55.
168. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003; 349(24):2316-25.
169. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (eds). 10. Edition. 2002; 1095-1108.
170. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316(22):1371-5.
171. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002; 90(3):251-62.
172. Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(1):28-33.
173. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994; 330(20):1431-8.
174. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J.* 2003; 24(4):291-3.
175. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation.* 1994; 89(6):2570-7.
176. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 111(25):3481-8.
177. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1): III27-32.

178. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004; 25(12):1077-82.
179. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis*. 1999; 147:3-10.
180. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004; 90(12):1385-91.
181. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94(5):928-931.
182. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16):1685-95.
183. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(5):1262-75.
184. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16(5):285-92.
185. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Pathology*. 2010; 19(1):6-11.
186. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(8):C13-8.
187. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51(3):183-94.
188. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(7):1309-14.
189. Kültürsay H. Koroner kalp hastalığında yüksek risk kavramı (The concept of high risk in coronary artery disease). *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002; 2(1):61-4.
190. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*. 2012; 29(3):101-106.
191. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2002; 15(6):439-46.
192. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol*. 2006; 208(3):327-39.
193. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74.
194. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4):2126-46.

195. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(5):1177-8.
196. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(9):1512-31.
197. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7. Edition. 2005; 939-54.
198. Elisaf, M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17(1):18-26.
199. Amar J, Chamontin B. Cardiovascular risk factors, atherosclerosis and pulse pressure. *Adv Cardiol.* 2007; 44:212-22.
200. Thompson JB, Rivera JJ, Blumenthal RS, Danyi P. Primary prevention for patients with intermediate Framingham risk scores. *Curr Cardiol Rep.* 2006; 8(4):261-6.
201. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001; 285(19):2486-97.
202. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-421.
203. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001; 104(22):2746-53.
204. John JM, Bhatt DL. Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart J.* 2007; 59(1): 28-37.
205. Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığında Yeni Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji.* 2000; 13:8-11.
206. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(12):1164–79.
207. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, Chan SK, Kissinger KV, et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(5):849-54.
208. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13):1635-701.

209. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2001; 22(1):11-4.
210. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(1):14-22.
211. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3):56-65.
212. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74(6): 1399-406.
213. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10):18-21.
214. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, et al. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*. 2002; 9(2):77-81.
215. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001; 53(4):458-62.
216. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol*. 2002; 17(5):526-30.
217. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 50(5):397-404.
218. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13(4):482-6.
219. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2):93-111;189-90.
220. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5(5):280-8.
221. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999; 30(4):841-50.
222. Touboul PJ, Grobbee DE, den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2 Suppl):18-24.
223. Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6(1):20-6.
224. Stein JH. Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(6):686-9.

225. Hoskote SS, Joshi SR. Carotid intimomedial thickness- a noninvasive index of vascular health. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 577-8.
226. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236(5):567-73.
227. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(6):483-94.
228. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(5):478-87.
229. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(15):1600-7.
230. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96(5):1432-7.
231. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115(4):459-67.
232. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004; 35(12):2788-94.
233. Aminbakhsh, A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999; 22(4):149-57.
234. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer RH, Liu CR, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128(4):262-9.
235. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007; 28(17):2094-101.
236. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, et al. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101(1): E16-22.
237. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142: w13705.
238. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107(3):499-551.

239. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 144(5): 753-9.
240. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2(10):536-43.
241. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007; 153(6):907-17.
242. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(12):1311-9.
243. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol.* 1978; 66(2):579-85.
244. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004; 94(8):1084-7.
245. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16(4):887-92.
246. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003; 11(2):304-10.
247. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie.* 1989; 43(9):490-9.
248. Kessels K, Cramer MM, Velthuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart.* 2006; 92(7):962.
249. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007; 71(4):536-9.
250. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(2): e000582.
251. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11):5163-8.
252. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6300-2.
253. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19(3):211-7.
254. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart.* 2008; 94(3): e7.
255. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, et al; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on

- Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(9):715-25.
256. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views.* 2010; 11(3):103-8.
257. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9(12): e004378.
258. Austys D, Dobrovolskij A, Jablonskienė V, Dobrovolskij V, Valevičienė N, et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation and Essential Hypertension in Non-Obese Adults. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(8):456.
259. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014; 12(1):31-42.
260. Berg G, Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1127:131-43.
261. Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correction for through-plane motion using selective fat-only excitation. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20(6):953-60.
262. Gollasch M, Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25(12):647-53.
263. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9):3611-5.
264. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43(12):1651-4.
265. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids on vitro. *Int J Obes.* 1990; 14(12):1013-22.
266. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One.* 2013; 8(9): e74926.
267. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008; 40(7):442-5.
268. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108(20):2460-6.
269. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res.* 2009; 41(3):227-31.
270. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research.* 2009; 41(12):855-60.

271. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005; 29(6):251-5.
272. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(5):1443-50.
273. Vela D, Buja LM, Madjid M, Burke A, Naghavi M, et al. The role of periadventitial fat in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(3):481-7.
274. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 13(5):1.
275. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(2):268-74.
276. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(14):1511-22.
277. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(6):1289-95.
278. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(5):932-43.
279. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37(5):1236-41.
280. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116(7):148-304.
281. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng X, et al. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*. 2001;44(4):433-6.
282. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2(5):430-36.
283. Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(2):187-94.
284. Salvi P. Pulse Waves. How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure. 2. Edition. Springer Nature: Heidelberg, Germany. 2017; 217.
285. Gow BS. The influence of vascular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels. *Cardiovascular fluid Dynamics*. 1972; 2:65-110.
286. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107(1):139-46.
287. Breithaupt-Grögler K, Belz GG. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)*. 1999; 47(6):604-13.

288. Lehmann ED, Parker JR, Hopkins KD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure-corrected aortic distensibility measurements using pulse-wave-velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng.* 1993; 15(3):221-8.
289. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J.* 1992; 13(8):1040-5.
290. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* 2008; 26(10):2001-7.
291. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005; 45(4):592-6.
292. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM.* 2002; 95(2):67-74.
293. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* 1989; 80(6):1652-9.
294. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, Mayer O, Bruthans J, et al. Arterial stiffness parameters: how do they differ? *Atherosclerosis.* 2013; 231(2):359-64.
295. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin.* 2010; 31(10):1267-76.
296. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation.* 1985; 72(6):1257-69.
297. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27(21):2588-605.
298. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension.* 2005; 45(5):980-5.
299. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002; 15(5):426-44.
300. Tartièrè JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens.* 2006; 20(3):213-9.
301. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000; 525(1):263-70.
302. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract.* 2011; 2011:263585.
303. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96(1):308-15.

304. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamontopoulos L, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000; 21(5):390-6.
305. Hasegawa M, Nagao K, Kinoshita Y, Rodbard D, Asahina A. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology*. 1997; 88(2):147-51.
306. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89(3):247-53.
307. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990; 37(1):137-42.
308. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106(16):2085-90.
309. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2010; 138(2):112-8.
310. Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease. *Bull World Health Organ*. 1976; 53(5-6):585-96.
311. Levent E, Ozyürek AR, Ulger Z. Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents. *J Adolesc Health*. 2004; 34(4):339-43.
312. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39(1):10-5.
313. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, et al. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Pres*. 2004; 13(6):369-75.
314. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43(6):1239-45.
315. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3(6):495-500.
316. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987; 59(15):1300-4.
317. Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement*. *Circulation*. 1997; 96(12):4254-60.
318. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33(5):1111-7.
319. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002; 20(12):2407-14.

320. Berne RB, Levy MN. The cardiac pump. *Cardiovascular Physiology*. Kist K, Rudolph P (eds). St. Louis, Mosby Year Book Inc. 1991; 53.
321. Lorell BH. Significance of diastolic dysfunction of the heart. *Annu Rev Med*. 1991; 42:411-36.
322. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4):277-314.
323. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(6):1527-33.
324. Armstrong WF, Ryan T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum Ekokardiyografi*. 7. Edition. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011; 159-83.
325. Oh JK. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. *The Echo Manual*. Oh JK, Kane GC, Seward JB, Tajik AJ (eds). 4. Edition. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi. 2019; 163-99.
326. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(4):865-75.
327. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, et al., Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2):474-80.
328. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102(15):1788-94.
329. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(4):353-60.
330. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1):278-85.
331. Courtois M, Vered Z, Barzilai B, Ricciotti NA, Pérez JE, et al. The transmitral pressure-flow velocity relation. Effect of abrupt preload reduction. *Circulation*. 1988; 78(6):1459-68.
332. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1):201-8.
333. González-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Mata NS, González AG, et al. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15(10 Pt 2):1245-50.

334. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(6):1562-74.
335. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21(7):1687-96.
336. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10(3):246-70.
337. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(7):679-89.
338. Kuwaki H, Takeuchi M, Chien-Chia Wu V, Otani K, Nagata Y, et al. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of $E/A \leq 0.75$ and deceleration time >140 ms and $E/\epsilon' \geq 10$. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(8):749-58.
339. Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, Seward JB, et al. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17(5):428-31.
340. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tamai R, Niki T, et al. Interval from the onset of transmitral flow to annular velocity is a marker of LV filling pressure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(4):528-30.
341. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, et al. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(8):1463-70.
342. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(9):1590-7.
343. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Yilmaz BM, Ozyol A, et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007; 23(6):671-7.
344. Elamragy A, Yakoub S, AbdelGhany M, Ammar W. Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? *Egypt Heart J.* 2021; 73(1):34.
345. Dogdus M, Demir E, Cinar CS, Gurgun C. Coronary tortuosity affects left ventricular myocardial functions: a 3D-speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(4):627-32.
346. Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, Schaer GL, Palvas BW, et al. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for coronary interventions in the late 1990s. *Am J Cardiol.* 1998; 82(1):43-9.
347. Davutoglu V, Dogan A, Okumus S, Demir T, Tatar G, et al. Coronary artery tortuosity: comparison with retinal arteries and carotid intima-media thickness. *Kardiol Pol.* 2013;71(11):1121-8.

348. Li Y, Feng Y, Ma G, Shen C, Liu N. Coronary tortuosity is negatively correlated with coronary atherosclerosis. *J Int Med Res.* 2018; 46(12):5205-9.
349. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2003; 26(8):615-22.
350. Liu DH, Wang Y, Liao XX, Xu MG, Wang JM, et al. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is associated with impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2006; 119(22):1866-70.
351. Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol.* 2000; 15(6):430-40.
352. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2011; 124(7):779-88.
353. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Popma JJ, Sonka M, et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: an in vivo serial study. *Eur Heart J* 2007; 28: 705–710.
354. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(25):2379-93.
355. Li Y, Liu X, Li Z, Tong J, Feng Y, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary pressure and wall shear stress: an experimental study. *Mol Cell Biomech.* 2017; 14(4):213-19.
356. Vorobtsova N, Chiastra C, Stremmer MA, Sane DC, Migliavacca F, et al Effects of Vessel Tortuosity on Coronary Hemodynamics: An Idealized and Patient-Specific Computational Study. *Ann Biomed Eng* 2016; 44(7):2228–39.

