

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER EKTAZİSİ OLAN
HASTALARDA PLAZMA VİSKOZİTESİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR.HALİL BİLGİLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERTAN YETKİN

BOLU, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen Prof.Dr.Cihangir Uyan, Prof.Dr.Gülümser HEPER, Prof.Dr.Ertan YETKİN, Prof.Dr.Kubilay ŞENEN , Prof.Dr.Mehmet YAZICI, Doç.Dr.Hüseyin GÜNDÜZ ve Doç.Dr.Hüseyin ARINÇ hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Ertan YETKİN'e bir kez daha teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında viskozite analizlerini gerçekleştiren sayın Doç.Dr.Semra ÖZDEMİR ve Asistanına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm , kliniğimizde beraber emek harcadığımız, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyen, hemşire , sekreter ve sağlık personeli çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme ,babama , abime , kız kardeşime ve erkek kardeşime teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım.

Hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen hayat arkadaşım , sevgili eşim Emine Zeynep BİLGİLİ ye ve doğumu ile hayatımıza renk katan canım kızım Fatma İrem BİLGİLİ ye tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
■ TEŞEKKÜR	ii
■ İÇİNDEKİLER	iii
■ SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
■ ŞEKİLLER VE RESİMLER	v
■ TABLOLAR	vi
■ ÖZET	vii
■ ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KORONER ARTER EKTAZİSİ	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etyoloji	5
2.1.4 Patofizyoloji	7
2.1.5 Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik Özellikleri	8
2.1.6 Semptomatoloji	9
2.1.7 Tedavi	10
2.2 KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİ	11
2.2.1 Kan Reolojisine Etki Eden Fiziksel Faktörler	12
2.2.2 Kan Viskozitesi	14
2.2.3 Plazma Viskozitesi	15
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1 Olgu Seçimi	18
3.2 Çalışma dizaynı	18
3.3 İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMI	Vücut kitle indexi
BSA	Vücut yüzey alanı
CRP	C reaktif protein
CX	Sikümflex arter
DM	Diyabetes mellitus
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IVUS	Intravasküler ultrasound
KAE	Koroner arter ektazisi
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	Sol ana koroner arter
MBG	Miyokardiyal blush grade
MI	Miyokard infarktüsü
NO	Nitrik oksit
RCA	Sağ koroner arter
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
tPA	Doku plazminojen aktivatörü

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Resim 1. KAE'nin anjiyografik görünümü.

Resim:2 Koroner arter katmanları ve bu yapıyı oluşturan hücrelerin sematik görünümü

Sekil 1: Bir damar içinde akan visköz sıvının laminar akış diyagramı

Sekil 2: Viskoziteye etki eden faktörler

TABLÖLAR

Tablo 1. KAE etyolojisi

Tablo 2 : Hastaların Demografik Özellikleri ve analizi

Tablo 3: İstatistiksel sonuç

Tablo 4: Laboratuvar değerleri ve analizi

Tablo 5:İstatistiksel analiz

Tablo 6:İstatistiksel analiz

Tablo 7: Laboratuvar değerleri ve analizi

ÖZET

Dr.Halil BİLGİLİ . Koroner Arter Ektazisi Olan Hastalarda Plazma Viskozitesi
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kardiyoloji
Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu 2010.

Koroner arter ektazisi, doğuştan yada kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir. Kan viskozitesi, kanın akışa karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Kan viskozitesi, hematokrit, eritrosit agregasyonu, deformabilitesi ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir.

Bu çalışmada koroner arter hastalığında risk faktörü olarak kabul edilen plazma viskozitesinin koroner arter ektazili hastalarda bir farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi amaçladık. Kan veya plazma viskozitesi kanın akışkanlığı ve direncini gösteren parametrelerdir. Çalışmamızda kan viskozitesi ölçülmemiş, onun yerine yine kanın şekilsiz elamanlarından oluşan plasmasının viskozitesi, ölçülmüştür. Akışkanlık ve direnç ile ilgili bir parametre olduğu için KAE li hastaları KAH lı hastalarla karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Mart 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan rutin koroner anjiyografiler sırasında koroner arter ektazisi(24 hasta) ve koroner arter hastalığı(24 hasta) tespit edilen hastalar alındı. Yaş, cinsiyet, DM varlığı, hipertansiyon, sigara içiciliği gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve hastaların aldığı tedaviler sorgulandı. Tüm hastaların plazma viskozite düzeyleri ölçüldü.

Her iki grubumuzda viskozite değerleri karşılaştırıldı. Plazma viskozitesi KAH lı grupta 1.19 ± 0.7 , KAE li grupta 1.18 ± 0.8 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($P>0,05$)

Plazma viskozitesi iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olmakla birlikte, KAE hastalığı fizyopatolojisinde, nedensel bir rol oynamadığı söylenebilir. Ayrıca dökümente edilmiş yavaş koroner akım olayının yine plazma viskozitesi üzerine etkili olmadığı da dolaylı olarak çıkarılabilecek sonuçlardan biridir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazisi, plazma viskozitesi

ABSTRACT

Dr.Halil Bilgili. Plasma Viscosity in Patients with Coronary Ectasy
Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Medical Faculty, Cardiology
Department, Speciality Thesis, Bolu 2010.

Coronary artery ectasy is a congenital or acquired anomaly which is characterized by the localised or diffus enlargement of the whole or a part of epicardial coronary artery, 1.5 times greater than adjacent normal coronary artery. Blood viscosity describes the main resistance of the blood against the flow and this resistance is originates from frictional forces between plasma proteins and blood cells. Blood viscosity can be defined with haematocrit, eritrosit aggregation and deformability and plasma viscosity.

In this study we aimed to observe plasma viscosity of the patients with coronary artery ectasy, which is a important risk factor in coronary artery disease. Blood or plasma viscosity are the parameters that show the resistance and the fluidity of the blood. In our study, blood viscosity has not been calculated, instead of it, viscosityof the plasma, which is comprised by the amorphous elements of the blood, has been calculated. Because of plasma viscosity is a parameter about fluidity and resistance, we aimed to compare coronary artery ectasy patients with coronary artery disease patients.

24 coronary artery ectasy patients and 24 coronary artery disease patients, who were diagnosed during routin coronary angiography, have included the study. Age, sex, cardiovascular risk factors such as existence of DM, hypertension, smoking history and previous medication have been investigated. Plasma viscosity of all patients have been measured.

We compared viscosity rates of two groups. Plasma viscosity of coronary artery disease patients group was measured as 1.19 ± 0.7 , coronary artery ectasy patients group was measured as 1.18 ± 0.8 . There was no statistically significant difference between two groups ($P>0,05$). However plasma viscosity is a good known cardiovascular risk factor, one can say it does not play causal role in coronary artery ectasy. Beside this, one of the indirect results is documented slow coronary flow is not effective on plasma viscosity.

Key Words: Coronary artery ectasy, plasma viscosity

1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı dünya ile paralel olarak ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Bu oranın 2010 yılında 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000'e yakınının kardiyovasküler nedene bağlı olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir (1).

Koroner arter hastalarında tanı ve tedavide önemli bir yöntem olan koroner anjiyografi (KAG) artık bir çok merkezde uygulanabilmektedir. KAG'de darlık tanımlamaları dışında lokal veya diffüz olabilen damar genişlemeleri de izlenebilmektedir. Koroner arter ektazisi (KAE) olarak bilinen bu anjiyografik görünüm yapılan postmortem ve klinik çalışmalarda farklı bir patofizyolojik olayı işaret etmiştir. Koroner arter ektazisi, doğuştan yada kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (2-5). Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (2, 7-9). Eşlik eden koroner darlık sıklığı nedeniyle etiyopatogenezinde aterosklerozun olduğunu düşünen araştırmacılara rağmen, histolojik değerlendirmelerde mediya tabakasındaki musküloelastik yapının bozukluğu dikkat çekmektedir.

Etyolojide, hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler , %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları olduğu ileri sürülmektedir(4).

Ektazi patogenezinde temel nokta mediya tabakasının musküloelastik elementlerinin destrüksiyonu, kollajen ve elastin birikimi ve sonuçta damar duvarının toleransına incelmesidir (10). Mediya hasarı, damar duvarında intralüminar basıncın azalmış stres neden olarak sonuçta progresif dilatasyona ve ektazi gelişimine neden olur (5).

Ektazide anjiyografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülant akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (5, 62). Bu bulgular gecikmiş antegrad doluş ve drenaj (koroner yavaş akım), segmental geri akım(backflow) fenomeni (milking fenomeni), dilate koroner segmentlerde lokal radyoopak birikimi (stazis) olarak tanımlanır (5, 62).

Koroner dolaşım bozukluklarının reolojik faktörlerle ilişkisi günümüzde çoğu araştırmacının ilgisini çekmektedir. Koroner arter hastalıklarının %90 temelinde ateroskleroz yatmaktadır. Koroner damarların özellikle dallanma bölgelerinde subintimal yerleşimli aterom plakları bir yandan lümeni daraltırken öte yandan da kanın akış hızı ve şeklinde değişikliklere neden olmaktadır. Bunun yanında endotel ve trombosit kökenli çeşitli lokal ve metabolik faktörlerde kanın akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır.

Yüksek kan viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı epidemiyolojik çalışmalar ortaya koymuştur

Kan viskozitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki karmaşık, ancak viskozitenin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu açıktır. Yüksek kan viskozitesi olan kişilerin belirlenmesi hastalıkların önlenmesinde faydalı olacaktır.

Kan reolojisi ya da hemoreoloji, kan ve onu oluşturan elemanların (eritrositler, lökositler, trombositler ...) akış, adhezyon, agregasyon ve deformasyon davranışlarıyla ilgilenmektedir [91]. Kanın reolojik davranışı, klinik olarak pek çok patolojik durumu ilgilendirdiğinden hemoreolojik değişimler kardiyovasküler hastalıklarda da incelenmektedir. Mikrodolaşım üzerine etkileri sayesinde, hemoreolojik faktörler kardiyovasküler rahatsızlıkların patogenezinin uzun sürede sorumlu olmaktadır [92]

Kan viskozitesi, kanın akışa karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır [93]. Kan viskozitesi, hematokrit (hücrelerin hacim kesri), eritrosit agregasyonu (Düşük shear şartları altında), deformabilitesi (yüksek shear şartları altında) ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir [93,99].

GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER EKTAZİSİ

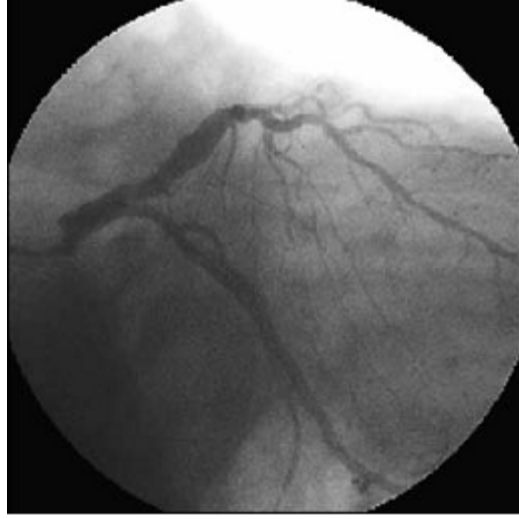
2.1.1 Tanım

Koroner arter ektazisi (KAE), doğuştan ya da kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (2-5). Stenotik KAH'nın eşlik etmediği koroner arter dilatasyonu izole KAE olarak tanımlanır (5, 6). Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (2, 7-9). İzole ektazi sıklığı ise %0.12-1.3 arasındadır (10).

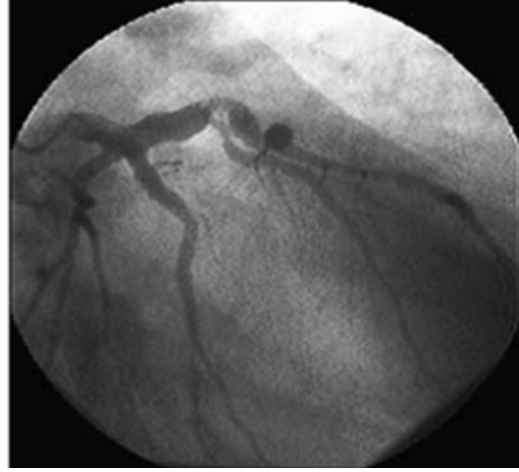
KAE sınıflamasında birçok tanımlama kullanılmaktadır (15). Ektazinin koroner arterdeki yaygınlığına göre fokal ve diffüz olarak tanımlanır (15). Koroner arterin tamamı ektazik ise diffüz, lokalize bir kısmı ektazik ise fokal olarak tanımlanır (15). Bir diğer sınıflama da sakküler ve fuziform ektazi tanımlaması olup sakküler ektazi transvers çapın, fuziform ektazi ise longitüdinale çapın daha büyük olduğu ektazilerdir (16). Diffüz koronaropati terimi de ciddi koroner arter darlığı olmaksızın, sol ön inen arter (LAD) ve sağ koroner arterde (RCA) birlikte diffüz fuziform genişlemeler için kullanılır (6).

KAE, koroner arter lümen çapına göre de 3'e ayrılır. 5 mm'nin altı küçük ektazi, 5-8 mm arası orta çapta ektazi ve 8 mm'nin üzeri ise dev ektazi olarak tanımlanır (17).

Markis ve ark. KAE'yi 4 gruba ayırmış olup, tip1; iki yada üç damarda diffüz ektazi, tip2; bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi, tip3; sadece bir damarda diffüz ektazi, tip4; lokalize yada segmental ektazi olarak tanımlanmıştır (5).



Resim :1 A: Tip I (Markiz ve ark)



B: Tip II (Markiz ve ark)

Bir başka tanımlama gerçek ve yalancı anevrizma şeklinde olup gerçek koroner anevrizma intima, medya ve adventisyayı içerirken, yalancı anevrizma adventisya veya perivasküler doku hasarı ile damar bütünlüğünün kaybı ile karakterizedir (15). Yalancı anevrizma anjiyografik olarak anevrizmatik dilatasyonla birlikte intravasküler ultrasound (IVUS) da rüptüre ve içi boşalmış plak tespit edilmesi ile tanımlanır ve bunlar tipik sakküler ektazilerdir (16, 18).

Tunick ve ark. fusiform genişlemeleri ektazi olarak değerlendirip, lokal olan sferik veya sakküler genişlemeler için diskret anevrizma ifadesini kullanmıştır (19).

RCA'nın proksimal ve orta segmentleri ektazinin en sık görüldüğü yerlerdir (2). Bunu sırasıyla sirkümfleks arter (Cx) ve LAD izler (2). Sol ana koroner arterde (LMCA) ektazi oldukça nadirdir (20). Giannoglou ve ark. 331 ektazili hastada damar tutulum oranları; RCA %44.4, Cx %24.8, LAD %24.5 ve LMCA %3.9 olarak tespit edilmiştir (21).

2.1.2 Epidemiyoloji

Hastaların çoğunun asemptomatik olması ve iskemik semptomlarla rutin koroner anjiyografi işlemi sırasında tespit edilmesi nedeniyle gerçek insidans net olarak bilinmemektedir (21). Yapılan farklı çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (2, 7-9). Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklı olmasından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. (3, 5, 7, 21).

Giannoglou ve ark. 10524 hastada koroner ektazi insidansını %2.7, izole KAE'i %0.35 olarak tespit etmiştir (21). Kruger ve ark 16341 anjiyografide insidansı %3.1 olarak belirtmiştir (6).

1125 koroner anjiyografinin incelendiği bir başka çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak bildirilmiştir (24,25). Bu çalışmada hastaların %88'inin erkek ve en sık tutulan koroner arterin RCA olduğu belirtilmiştir (23, 25).

Varol ve ark yaptığı epidemiyolojik çalışmada 11994 hastada izole KAE insidansı %4.6 olarak belirtilmiştir (26). Ülkemizde 3815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise izole KAE sıklığı %1.08 olarak bulunmuştur (28).

2.1.3 Etiyoloji

Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (7, 4) KAE patogenezinde daha az rol alabileceği düşünülmektedir (1).

A. Konjenital nedenler

1. Konjenital kalp hastalıkları 2. Arteriyovenöz malformasyonlar 3. Koroner fistüller
4. Genetik veya kalıtsal hastalıklar(Marfan sendromu, Nörofibromatozis tip 1, OD polikistik böbrek hastalığı, Herediter hemorajik telenjektazi, Ehlers-Danlos, Fibromusküler displazi)

B. Kazanılmış nedenler

1. Aterosklerozis 2. Kawasaki sendromu 3. Kimyasal ajanlar (Kokain, Herbisidler)
4. Konnektif doku hastalıkları(Sistemik lupus eritematozus , Behcet hastalığı ,Tekrarlayan polikondrit, Takayasu arteriti ,Poliarteritis nodoza, Ankilozan spondilit)
5. Enfeksiyonlar(Sifiliz, Mantarlar, Lyme hastalığı) 6. Travma 7. Iatrojenik(Direk koroner aterektomi , Balon anjioplasti veya stent) 8. İntrakoroner brakiterapi sonrası

Tablo 1. KAE etyolojisi

Konjenital olarak koroner arterler ile kalp boşlukları arasındaki ve koroner arterler ile diğer damarlar arasındaki anormal fistüller, artmış kan akımı sonucu koroner damar dilatasyonu ile anevrizma oluşumu ile sonuçlanır (31, 32).

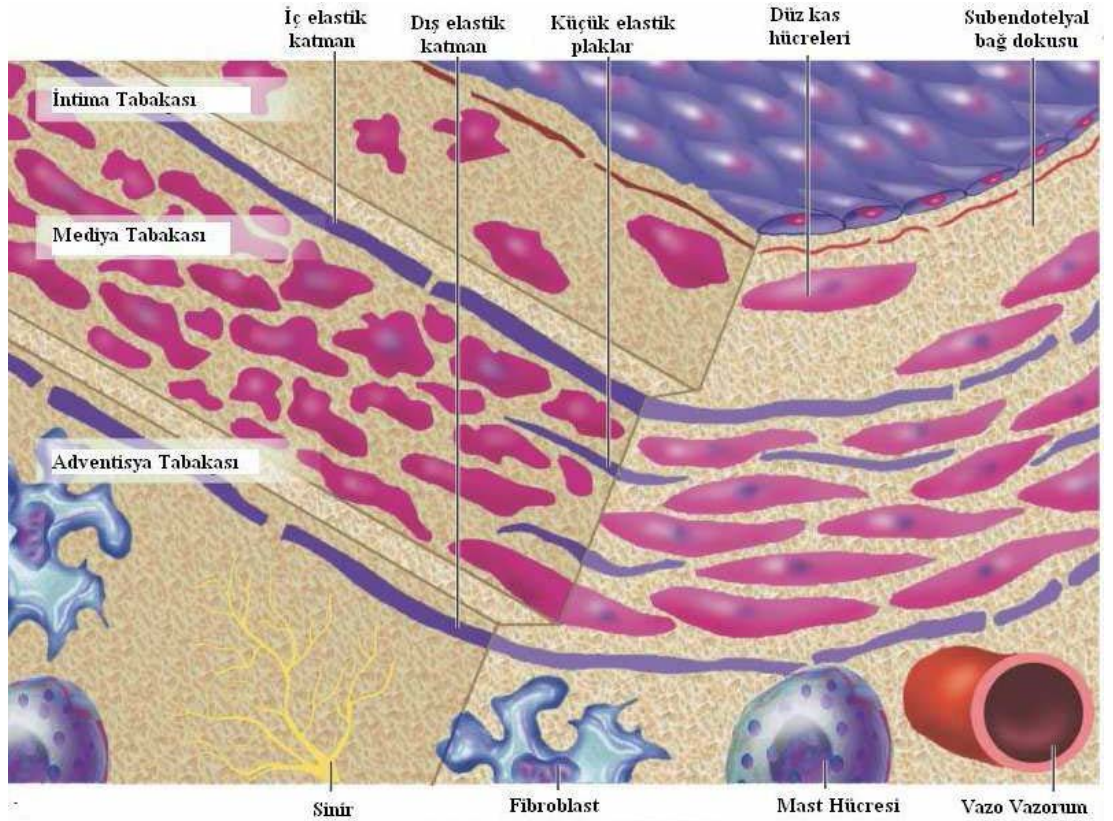
Genetik geçiş gösteren marfan sendromu, nörofibromatozis, polikistik böbrek hastalığı ve hemorajik telenjektaziler de konjenital nedenler arasında sayılabilir (10, 33, 34).

Poliarteritis nodoza, takayasu hastalığı, Kawasaki hastalığı ve Behcet hastalığı gibi sistemik inflamatuvar vaskülitler, skleroderma, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıkları, Ehler Danlos sendromu, marfan sendromu ve herediter hemorajik telenjektazi gibi herediter kollajen bozuklukları ateroskleroz dışı etyolojik nedenler arasındadır (35). Sifiliz ve mikotik hastalıklar da etyolojik nedenler arasındadır (6, 9).

KAE'nin, nadir nedenleri arasında koroner invaziv girişimler ve travma sayılmaktadır (10). Çok nadiren de herediter hemorajik telenjektazi (Osler-Weber-Rendu hastalığı) ve quartian malarya ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (36, 38).

2.1.4. Patofizyoloji

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter mediya tabakasının muskuloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Aterosklerozda; plak materyalinin mediya tabakasına yayılım ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. Darlık öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar mediya tabakasındaki incelmeye ve aterosklerotik yıkım başlayan damar duvarındaki artmış gerilim sonucunda progresif damar dilatasyonu olduğu ileri sürülmüştür (41). Ancak KAE gelişimi için koroner arter darlığı veya aterosklerozun bulunması şart değildir. Aterosklerotik olmayan KAE bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda temel histopatolojik değişiklikler, intima tabakasının sağlam olması ve damar duvarının zayıflaması ile sonuçlanan mediya tabakasının yaygın dejenerasyonu, düz kas hücrelerinin hyalinize kollajen doku ile yer değiştirmesi olduğudur (5).



Resim :2 Koroner arter katmanları ve bu yapıyı oluşturan hücrelerin sematikgörünümü (Braunwald's Heart Disease, 2008 basım syf-988)

KAE olusumunu açıklamaya yönelik yapılan diğerk çalışmalarda ise ateroskleroza bağlı ortaya çıkan endotelyal hasarın makrofajlar ve metalloproteinler gibi enflamatuvar mediyatörleri aktifleştirerek, damarın mediya tabakasında dejenerasyona yol açtığı, bu yapısal değişikliklerin de endotelden NO ve diğerk vazodilatör ajanların salınımına yol açarak, belli bir segmentte damar dilatasyonu oluşturduğunu saptamalarıdır (42). Markis ve arkadaşları tarafından bir vakanın postmortem incelemesinde ektazik segmentte yaygın hyalinizasyon, yağ birikimi, intima ve mediya tabakasının yıkımı, fokal kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama tespit edilmiştir. Mediya tabakasının kabaca sağlam olduğu alanlarda KAE'nin oluşmadığı saptanmıştır (5).

2.1.5 Koroner Arter Ektazisinin Anjiyografik zellikleri

Ektazilerin değerlendirilmesinde koroner anjiyografi ana görüntüleme yöntemidir (10). KAE'de anjiyografik bulgular genişlemiş koroner arter lümeninde akımın laminar özellikten türbülan akıma dönüşmesinin sekonder bulgularıdır (5). Bu bulgular geçikmiş antegrad doluş ve drenaj (koroner yavaş akım), segmental geriakım (backflow) fenomeni (milking fenomeni), dilate koroner segmentlerde lokal radyoopak birikimi (staz) olarak tanımlanır (5). Koroner akım ektazik segmentte stenotik hastalığın yokluğunda bile bozulmuştur (10).

KAE'li hastaların ektazik arterlerinin, ektazi olmayan arterleri veya kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, TIMI kare sayısı ve MBG, mikrovasküler perfüzyon bozukluğunu ngrdrecek düzeyde düşük bulunmuştur (43).

Papadakis ve ark. 173 ektazili hastayı değerlendirmiş, izole KAE'li hastalar stenotik KAH ile karşılaştırıldığında koroner flow velosite düşük bulunmuştur (44). Ek olarak MBG metodu ile değerlendirilen mikrovasküler perfüzyon sadece anormal TIMI akımı olanlarda değil normal TIMI 3 epikardiyal akımı olan ektazik hastaların %45'inde de bozulmuş olarak tespit edilmiştir (10,23).

Bir çalışmada, izole KAE'li olgularda hiperemik stimulusa yanıtın kontrol grubuna göre oldukça azalmış olduğu ve bunun sonucunda koroner akım rezervinin dşmş olduğu kantitatif olarak gösterilmiştir (28). KAH'da koroner akım rezervi değerinin 2'den küçük olmasının yüksek sensivite ve spesifite değerleri ile miyokard

iskemisine neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (28). Yapılan çalışmada KAE grubunda bazal peak velocity 11.9 ± 5.0 cm/s, kontrol grubunda 15.9 ± 5.6 cm/s olarak bulunmuştur (28). İntrakoroner papaverin ile hiperemi sonrası KAE grubunda peak velosite 17.5 ± 7.4 cm/s, kontrol grubunda 41.5 ± 12.6 cm/s; koroner akım rezervi ise KAE grubunda 1.51 ± 0.31 , kontrol grubunda 2.67 ± 0.52 olarak saptanmıştır (28). Hamaoka ve ark KAE'li hastalarda koroner akım ve akım rezervini Dopler ile direk değerlendirmiş, modare ve geniş ektazili hastalarda önemli derecede düşük koroner akım rezervi ve sistolik, diastolik velositenin azalması ile düşük akım velositesi bulunmuştur (45)

2.1.6 Semptomatoloji

KAE genellikle asemptomatik olarak seyreder (3, 5, 6, 9, 56). Semptomatik olgular genellikle efor anginası şeklinde ortaya çıkmakla beraber kararsız angina ve miyokard infarktüsü (MI) ile de karşımıza çıkabilir (3, 5, 6, 9, 56). Semptomlar genellikle birlikte olan stenotik KAH'a bağlı olabileceği gibi ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonuna da sekonder olabilir (5, 10). Ayrıca ektazik segmentlerde gelişen trombüsler distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedir (5, 50). Tekrarlayan mikroemboli nedeni ile bozulmuş koroner perfüzyon, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme ; major koroner arterlerin total oklüzyonu, akut olarak gelişen ventriküler disfonksiyona sebep olabilmektedir (6, 44).

Ektazinin rüptürü, tamponad ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (30, 90). Bunun yanında sakküler ektaziler sağ atriyum, sol atriyum, vena kava inferiyor ve süperiyora bası yapabilir, pulmoner arter veya koroner sinüse fistül formasyonu ile karşımıza çıkabilir (30, 90).

Demopoulus ve ark. yaptığı çalışmada KAE'li hastalardaki angina pektoris sıklığını stenotik KAH olanlarla benzer olarak tespit etmişlerdir (25). Bir çalışmada 67 izole ektazi incelenmiş ve 25'inde (%37) geçirilmiş MI ve anjinal semptomlar tespit edilmiştir (6). Bhargava ve ark. yaptıklarının çalışmasında ise KAE saptanan hastaların %51'inde geçirilmiş MI bulgusu tespit edilmiştir (47).

2.1.7 Tedavi

Ektazi yönetimine genel yaklaşım etyolojiye (KAH, infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar), ilişkili semptomlara ve ektazinin komplikasyonlarına (fistül formasyonu, anevrizma içi trombus ve distal embolizasyon) bağlıdır (48).

KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir (49).

Aterosklerotik ektazilerde tedavi kararı birlikte olan KAH'ın ciddiyetine bağlıdır (49). Stenotik KAH'ın eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur (50). Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle β -bloker verilmesi önerilmektedir (6). Arteriyel spazm azaltmak içinde diltiazem önerilmektedir (51).

KAE; KAH'ın varyantı olarak değerlendirip ilk aşamada antiagregan tedavi için aspirinin yeterli olacağı önerilmektedir (11, 49, 51). Tiklopidin ve klopidoğrel gibi diğer antiagreganların, aspirin kullanmakta iken koroner olay geçiren veya aspirin alamayan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (11, 49, 51). Ektazinin çok ilerlediği, insitu tromboz ve distal embolizasyon riski olan hastalarda ise antikoagülan tedavi tercih edilebilir (11, 49, 51).

Aterosklerotik olmayan ektazik koroner arterler spazm, intimal hasar ve staz nedeniyle tromboza meyil oluşturduğundan, ektazi hastalarında kronik warfarin tedavisinin gerekli olabileceği ileri sürülmüştür (50). Warfarin ile aspirine kıyasla terapötik üstünlük gösterilememiştir (50). Ayrıca, antikoagülasyonun kanama riski oluşturduğunu da unutmamak gerekir (52).

Doğan ve ark. yaptığı bir çalışmada ise; trimetazidinin izole KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir (53).

KAE'li hastalarda egzersiz anginası olabilmesine rağmen tedavide nitratlar önerilmemektedir (10). Hatta nitrat tedavisi egzersize bağlı akut miyokard iskemisini agreve edebilmektedir (10).

Tıkayıcı KAH'ın eşlik etmediği vakalarda polytetrafluoroethylene (PTFE) kaplı greft stent, coil embolizasyon ve trombotik tıkama şeklinde perkütan girişimler alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (54, 55). Stent işleminin en önemli komplikasyonları yan dal oklüzyonu, inkomplet obliterasyon ve neointimal hiperplazi nedeni ile stent içi restenozdur (54, 55).

Cerrahi eksizyon, koroner bypass ile beraber ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (56). İzole KAE'li 17 hastanın değerlendirildiği bir seride bypass ile birlikte 2 hastada total ektazi rezeksiyonu, 9 hastada proksimal ligasyon, 7 hastada distal ligasyon, 3 hastada trombektomi, 7 hastada anevrizmektomi yapılmıştır (56).

2.2. KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Yüksek kan viskozitesinin ateroskleroz oluşumuyla sonuçlanan etkileri olduğu; hatta genel kabul görmüş risk faktörlerine kıyasla ateroskleroz ile daha kuvvetli bir ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek kan viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı epidemiyolojik çalışmalar ortaya koymuştur.(57,58)

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek kan viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını ortaya koymuştur.Örneğin; Edinburgh Arter Çalışması'nda, 45-59 yaş arasındaki 4860 sağlıklı erkek beş yıl süreyle izlenmiş,kan viskozitesi en yüksek olan %20'lik kesim ile en düşük olan %20'lik kesim karşılaştırılmıştır. Ölüm, akut miyokard infarktüsü, acil kardiyovasküler ameliyat gereği gibi majör kardiyovasküler olayların %55'inin yüksek viskozite grubunda görüldüğü, bu oranın düşük viskozite grubunda ise yalnızca %4 olduğu saptanmıştır (59).

Diğer yandan hipertansiyon, obezite, sigara alışkanlığı, yüksek LDL, düşük HDL kolesterol düzeyi ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalık riskini artıran etkenlerin , aynı zamanda kan viskozitesinide artırdığı saptanmıştır.(60,62)

Kan viskozitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki karmaşık, ancak viskozitenin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu açıktır. Yüksek kan viskozitesi olan kişilerin belirlenmesi hastalıkların önlenmesinde faydalı olacaktır.(63)

Kan reolojisi ya da hemoreoloji, kan ve onu oluşturan elemanların (eritrositler, lökositler, trombositler ...) akış, adhezyon, agregasyon ve deformasyon davranışlarıyla ilgilenmektedir [64]. Kanın reolojik davranışı, klinik olarak pek çok patolojik durumu ilgilendirdiğinden hemoreolojik değişimler kardiyovasküler hastalıklarda da incelenmektedir. Mikrodolaşım üzerine etkileri sayesinde, hemoreolojik faktörler kardiyovasküler rahatsızlıkların patogenezinin uzun sürede sorumlu olmaktadır [65]

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda uygulanan antitrombotik, antiagregant ve antikoagülant tedavilerde amaç kan dolaşımını kolaylaştırarak organ kanlanmasının artırılmasıdır. Bir organa giden kan akımının artırılabilmesi için ya kardiyak output'un artırılması ya da periferik direnç ve/veya total kan viskozitesinin azaltılması gereklidir [66,67].

Bu amaçla uygulanan ilaçlar kan viskozitesinde azalmaya ve kan akış hızında artışa neden olurlar. Ayrıca kardiyovasküler sisteme etkili olan diğer bir grup ilaç (antihipertansifler) periferik direncin azalmasına neden olur. Azalan kan viskozitesi ve periferik direnç nedeni ile kan akım hızının belirli bir değere yükselmesi, dolayısıyla shear rate'in artması ile oluşan yüksek shear rate durumu, hem trombosit aktivasyonunda (agregasyon ve adhezyon) bir artışa, hem de damar endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Böylece endotel fonksiyonlarında değişime, nitrik oksit (NO), prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi mediatörlerin salınımına yol açmaktadır [66].

2.2.1 Kan Reolojisine Etki Eden Fiziksel Faktörler

Kan akışı hızının bir bölümü, basınçla kanın arterlerden venlere taşınması ile, diğeri ise bunun aksine damar şartları ve kanın dolaşımdaki akış direnciyle ilişkilidir (71). Kan damarlarda Poiseuille yasasına göre akmaktadır (70,71).

Bu yasa su sekilde ifade edilmektedir:

$$Q = \frac{pD^4}{8Lh}$$

Q: Akış hızı(cm^3/sn)

DP: Basınç gradiyenti(dyn/cm^2)

r: Damar yarıçapı(cm)

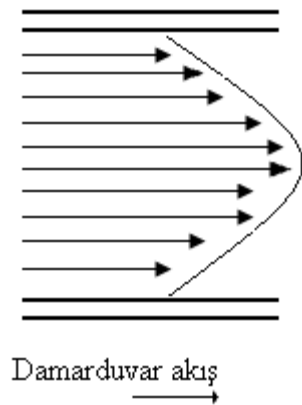
L:Damar uzunluğu(cm)

h: Viskozite(cp)

Sıvıların akışını engelleyen fiziksel terim viskozitedir (71). Viskozite, sıvı veya yarı sıvıların molekülleri arasındaki iç sürtünmeden dolayı akışa ve şekil değişikliklerine karşı gösterdikleri direnç olarak tarif edilmektedir(72). Kanın damarlardaki akışı normalde dar ve katı borulardaki sıvıların akımı gibi laminar niteliktedir. Kan damarı içinde, kan damarıyla temasta olan sonsuz incelikte denebilecek kadar ince bir kan tabakası hareket etmez. Bir sonraki tabaka düşük bir hıza sahiptir, bir sonraki tabaka ise daha hızlıdır. Bu böyle devam eder ve akımın merkezindeki tabakada hız en yüksektir (Sekil1).

Kanın akış hızı, damar yüzeyine yakın tabakalarda düşük, iç tabakalarda yüksektir (70). Kanın akış hızı, kritik bir değere ulaşınca kadar laminardır. Hız kritik değere ulaşınca akım türbülant hale geçmektedir. Türbülant akımda kan, damar boyunca düz bir şekilde dönüşler yaparak, enine akışlar gösterir (73).

Bir arterin daralması, o bölgede kan akımının hızını artırarak türbülansı açığa çıkarır ve buna bağlı olarak da daralmanın ilerisinde ses ortaya çıkabilir. Bu sesteki kan basıncı ölçümünde yararlanılır (69). Kan akımı normalde aortda türbülant, diğer damarlarda laminardır.



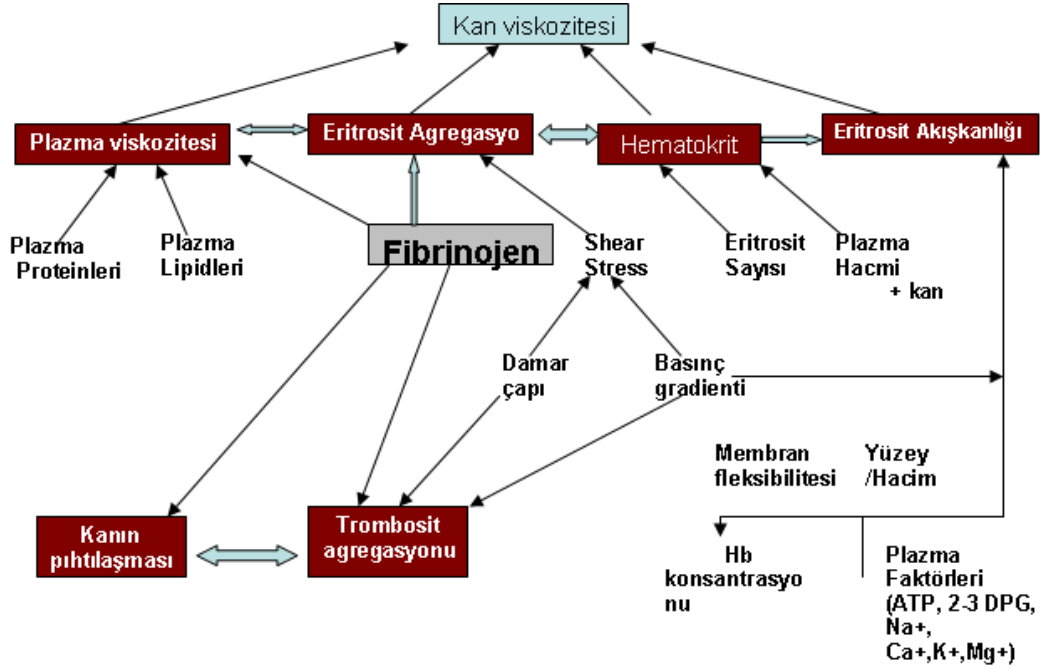
Sekil1: Bir damar içinde akan visköz sıvının laminar akış diyagramı

Kan akısı sırasında sıvı tabakalarının karşılıklı yer değistirebilmesi için gerekli olan kuvvete “shear stres”, bundan dolayı oluşan akıs hızında “shear rate” denilmektedir (68-74). Akışkanlar iki baslık altında sınıflandırılır; Newtonian ve Nonnewtonian akışkanlar. Newtonian akışkanlar shear stresten bağımsızdır. Nonnewtonian akışkanlarda shear stres ile shear rate arasındaki ilişki sabit değildir. Shear rate’ in artması ile viskozite azalmaktadır (75).

2.2.2 KAN VİSKOZİTESİ

Kan viskozitesi, kanın akışa karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır (66). Kan viskozitesi, hematokrit (hücrelerin hacim kesri), eritrosit agregasyonu (Düşük shear şartları altında), deformabilitesi (yüksek shear şartları altında) ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir (66)

Aynı fiziksel şartlar ele alındığında sıvılar arasındaki viskozite farkları, içerdikleri partiküllerin konsantrasyonları ve yapılarındaki değışikliklerden kaynaklanmaktadır. Saf suyun 20  C ’de viskozitesi 1 mPa.s (milipaskal  saniye), 37  C ’de tam kan viskozitesinin normal değeri 2-4 mPa.s ve plazma viskozitesinin normal değeri ise 1,5 mPa.s ’dır [78]. Kan viskozitesinde asıl etkili olan eleman eritrositlerdir [100]. Eritrosit sayısı ve büyüklüklerinin artması, özellikle venöz kanda CO₂ artması ile eritrositlerde Cl- göçmesi meydana gelmesi viskoziteyi artırmaktadır. Cl- göçmesiyle osmotik basınç artar ve bunu dengelemek için, eritrositler su alır ve şişerler, hacimleri büyür (Hamburgerin Cl- göçmesi) [76].



Sekil2: Viskoziteye etki eden faktörler

2.2.3 PLAZMA VİSKOZİTESİ

Plazma, ağırlığının yaklaşık %8 ini oluşturan dört temel protein tipini (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) içeren ve % 90'ı su olan seyreltik bir elektrolit solüsyonudur [77,78].

Fibrinojen kanın pıhtılaşmasından sorumlu bir proteindir. Bir antikoagülant olmadığında kan pıhtılaştığı zaman fibrinojen, fibrine polimerize olur [77].

Kendi içinde α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ globülin'e ayrılan [82] globülin, lipitler ve diğer suda çözünmüş olan maddeleri taşımaktadır. Aynı zamanda globülin, bakteri ve virüslerle mücadele eden antikorları içermektedir. Albümin, plazma proteinlerinin toplam kolloid osmotik basıncına katkıda bulunmaktadır ve su metabolizmasının dengesinde önemli rol oynamaktadır [77]. Lipoproteinler ise lipitlerin hücreye taşınmasında rol almaktadır[103]. Plazmanın içeriği plazma proteinlerinin varlığı haricinde intertisiyel sıvıyla hemen hemen aynıdır [77]. Bazı durumlarda plazma proteinlerinin miktarı değişir. Yaygın yanıklarda, plazma sıvısı dokulara sızdığı için plazma protein miktarı artar. Yine dehidratasyonda, diare gibi durumlarda su kaybına bağlı olarak plazma protein miktarı artar. Plazma protein miktarını azaltan hastalıklardan bazılarını ise şöyle sıralayabiliriz. Hemoraji, karaciğer sirozu, nefrit ve

nefrotik sendrom, uzun süren açlık, barsakta emilimin bozulduğu durumlarda hipoproteinemi durumu gelişebilmektedir [76].

Rotasyonel viskozimetreler kadar iyi olan kapiller viskozimetreler ile yapılan deneylerde memeli plazmasının Newtoniyen olmayan akışkan davranışında olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan literatürde yeralan çalışmaların bazıları ise plazmanın Newtoniyen bir akışkan olduğunu belirtmektedirler [77]. Sonuç olarak plazma Newtoniyen bir akışkandır ve şu ana kadar teknik artefaktlar nedeni ile Newtoniyen olmayan davranışta olduğu rapor edilmiştir.

Plazma, kandaki hücresel elemanlardan uzaklaştırılmış bir fazdır ve böylece plazma viskozitesindeki bir değişiklik, hematokrit ve hücresel elemanların özelliklerine bakılmaksızın direkt olarak kan viskozitesini etkilemektedir [73].

Plazma viskozitesini başlıca, eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir. Plazma viskozitesi aynı zamanda plazma lipit konsantrasyonuna da bağlı olmaktadır [83]. Arterlerde, trombositce zengin plazma, damar duvarı yakınlarında akarken eritrositler merkezde akmaktadırlar. Plazma viskozitesi paraproteinemi durumunda şiddetli olarak arttığında bir hiperviskozite sendromu sıkça görülmektedir [79]. Genelde plazma viskozitesinin seviyesi, hastalık süreçleri için spesifik olmayan iyi bir indikatördür ve akut faz reaksiyonlarıyla ilgili patofizyolojik şartlarda artar. Bu artış plazma protein içeriğiyle ilişkilidir. Fibrinojen, immunoglobülin gibi akut faz reaktanları hastalık süreçlerinde plazma viskozitesinin spesifik olmayan artışına neden olmaktadır [73]. Kan çok dar damarlarda aktığında görünür viskozluk katsayısı küçülmekte, akıcılığı ise artmaktadır. Bu olay akış sırasında tüpün çeperlerine yakın kesimlerinde, hücrelerin bulunmadığı saf bir plazma tabakasının oluşumu ile açıklanabilmektedir. Akış hızı artarsa eritrositlerin eksende toplanma olasılığı artmakta, bağlı viskozluk katsayısı daha da küçülmektedir.

Damar çeperine yakın daha çok plazma akımı olduğundan dik açı ile ayrılan yan dallarda eritrosit sayısı daha azdır. Plazma skimming denen, eritrosit bulunmayan plazma akışı anlamına da gelen bu olay, belli organ ve dokulardaki eritrositlerin fizyolojik olarak homojen olmayan dağılımıyla ve fonksiyonel olarak inaktif kapillerlerin varlığıyla ilişkili olmaktadır. Bu olay aynı zamanda kapillerlerde viskozitenin büyük damarlara göre % 25 daha düşük olmasına neden olur.

Eritrositlerin kılcal damarlara deforme olarak geçtikleri tek sıra akış denilen akışta ise iki eritrosit arasında kalan plazma sıvısının karışırıldığı ve dolayısıyla çeperlerden madde alışverişinin arttığı kabul edilmektedir [78, 80, 81]. Kenardaki hücresiz plazma tabakası, grup halinde eritrosit akışının olduğu bir mikrodamar da ki eritrositlerin eksensel göçü ile ve hatta tek sıra akışın olduğu kapillerlerdeki eritrosit deformasyonu ile oluşmaktadır. Bir dallanma noktasında akış durumu plazma 'skimming' i (eritrositsiz plazma akışı) sağlar [81].

3. MATERİYAL VE METOD

Araştırmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Hastalara çalışma ayrıntılı olarak anlatılmış ve çalışmayı kabul ettiklerine dair onam alınmıştır.

3.1 Olgu Seçimi

Çalışmaya Mart 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan rutin koroner anjiyografiler sırasında koroner arter ektazisi ve koroner arter hastalığı tespit edilen hastalar alındı.

Koroner anjiyografiler sırasında koroner arter ektazisi (KAE epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının lokalize yada diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesi olarak kabul edildi) tespit edilen 24 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Kontrol grubu olarak da rutin koroner anjiyografi sırasında KAH lı (en az bir epikardiyal koroner arterde %50 darlık olan) tesbit edilen 24 hasta seçildi.

Çalışma ve kontrol gruplarında oral antikoagulan hastalar, hematolojik (Polisitemia vera, esansiyel trombositemi, trombositozlar, kronik hastalık anemisi, Heparin induced trombositopeni, Dissemine intravasküler koagülasyon, talasemi vb) veya onkolojik hastalık tanısı olanlar ,renal ve hepatolojik hastalık tanısı olanlar, atrial fibrilasyonu olan hastalar, akut koroner sendrom tanısını alan hastalar, akut enfeksiyonu veya bilinen kronik sistemik hastalığı olan hastalar (Romatoid artrit, SLE, otoimmün hastalıklar vb) çalışma dışında bırakıldı.

3.2 Çalışma Dizaynı

Çalışmaya KAE'li 24 hasta ve KAH'lı 24 hasta birey alındı. Tüm hastalar hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, geçirilmiş MI, KAH aile hikayesi ve kullandığı ilaçlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı.

Aile KAH hikayesi birinci derece yakınlarında erkek için <55 yaş, kadın için <65 yaşta KAH tespit edilme öyküsü olarak kabul edildi.

Hastaların kilo ve boy ölçümleri yapıldı . BMI ve BSA hesaplandı.

Hiperlipidemi öyküsü, antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamanda bakılan açlık lipid profilinin LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veya trigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi olarak kabul edildi.

Hastalar 30 dakika öncesinde kafeinli içecek ve sigara içmemeleri koşuluyla 15 dakika sessiz ortamda dinlendirilerek uygun boyutta manşon kullanılarak civalı sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçüldü. Korotkoff seslerinin güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşincisi diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Elde edilen kan basınçları sonucu 3 farklı ölçümde >140/90 olanlar veya antihipertansif kullananlar hipertansif olarak kabul edildi.

Her iki hasta grubunda da rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri yapıldı .(Hastaların hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, ortalama platelet volümüne, karaciğer fonksiyon testlerine, renal fonksiyon testlerine , total protein, albumin ve fibrinojen değerlerine hastanemiz laboratuvarında bakıldı.)

Hastaların koroner anjiyografileri Siemens Axiom Artis cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak iodixanol veya iohexol kullanıldı. Sol koroner sistem için en az 4, sağ koroner sistem için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi.

Hastalar kliniğe koroner anjiyografi için yatırıldı. İşlem öncesi rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri için venöz yoldan kan alındı. Plazma viskozitesi için aynı venöz yoldan EDTA lı tüpe 4 cc kan alındı. 30 dak beklendikten sonra EDTA lı tüp de 5000 rpm de 5 dak santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum ayrılıp -80 C’de ağzı kapalı olarak saklandı. Örnekler daha sonra toplu olarak çalışıldı.

Viskozite ölçümleri Harkness Viskozimetresi (Coulter Electronics LTD) ile . İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Istatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 16 istatistik (SPSS for Windows 16, Inc,Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler yüzde ve aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon seklinde sunuldu. Grupların yüzde, aritmetik ortalama ve standart deviasyonları için Compare Mean kullanıldı. Grupların sayıları parametrik istatistiğe uygun olmaması nedeniyle nonparametrik testler kullanıldı. Birbirinden bağımsız iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık siniri olarak $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 2 : Hastaların Demografik Özellikleri ve analizi

Değişken	KAH (n=24)	KAE (n=24)	P değeri
Yaş (yıl)	65±9.72	63±9.9	0.594
Erkek cinsiyet	%62.5	%70.8	0.545
Aile öyküsü	%29	%20.8	0.509
Sigara içiciliği	%50	%58	0.566
Hipertansiyon	%91	%75	0.125
Diabetes mellitus	%50	%25	0.580
Hiperlipidemi	%75	%37	0.010
Boy	168,29±5,782	170,58±5,413	0.192
Kilo	79,13±11,509	77,54±10.1	0.157
BMI	27,6±4,11	26,4±3,19	0.097
BSA	1,90±0,12	1,89±0.11	0.252

KAE grubuna yaş ortalaması 63 ±10 yıl olan 24 hasta alındı. Kontrol grubu olarak KAH grubuna yaş ortalaması 65±10 olan 24 hasta birey alındı. İki grup arasında yaş için istatistiksel fark yoktu. (p>0.05).

Gruplar cinsiyet açısından incelendiğinde Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. (p>0.05).

Dişabet oranı gruplar arasında KAE %25, KAH'da %52, Olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi .p:0.58 (P>0,05).

Her iki grup arasında boy ,kilo, BMI , BSA arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.05$).

Tablo 3: istatistiksel sonuç

Genel		boy	kilo	BMI	BSA
KAH	N	24	24	24	24
	Mean	168,29	79,13	27,6667	1,9067
	Std. Deviation	5,782	11,509	4,11526	,12853
Extazi	N	24	24	24	24
	Mean	170,58	77,54	26,4458	1,8979
	Std. Deviation	5,413	10,198	3,19415	,11905
Total	N	48	48	48	48
	Mean	169,44	78,33	27,0563	1,9023
	Std. Deviation	5,660	10,787	3,69605	,12263

KAH lı grupta 7 bireyde, KAE li grupta 5 bireyde aile öyküsü pozitifti.her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$).

Sigara içiciliğinde; KAH lı grupta 12 birey, KAE li grupta 14 birey sigara kullanıcısı olarak tesbit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.05$).

Hipertansiyon, KAH lı hastaların %91,7, etkazili hastaların % 75 inde mevcuttu her iki grup arasında istatikselsel olarak fark yoktu. ($p>0.05$).

Tablo 4: Laboratuvar değerleri ve analizi

Değişken	KAH (n=24)	KAE (n=24)	P değeri
Hgb	13,4±1,5	13,2±1,6	0.620
Mpv	7,82±0,94	7.86±1.27	0.972
Plt	286±86	242±64	0.117
Tkol	192±44	172±39	0.160
TRG	154±98	135±58	0.883
LDL	120±41	109±30	0.221
HDL	38±10	35±8	0.315
ÜRE	35±1.1	39±1.2	0.471
KRE	0.8±0.2	0.7±0.1	0.279

Hiperlipidemi açısından her iki grup arasında anlamlı fark tesbit edildi.
(P<0,05)

Tablo 5:İstatistiksel analiz

Genel		TKOL	TRG	LDL	HDL
KAH	N	24	24	24	24
	Mean	192,54	154,21	120,46	38,38
	Std. Deviation	44,284	98,407	41,409	10,282
Extazi	N	19	19	19	19
	Mean	172,53	135,63	109,84	35,16
	Std. Deviation	39,511	58,897	30,774	8,802
Total	N	43	43	43	43
	Mean	183,70	146,00	115,77	36,95
	Std. Deviation	42,943	82,927	37,058	9,680

Rbc, Hgb, Htc , Plt, Mpv değerleri açısından KAH grubu ve KAE grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 6:İstatistiksel analiz

Genel		RBC	HGB	HTC	MPV
KAH	N	24	24	24	24
	Mean	4,5958	13,4833	40,1625	7,8262
	Std. Deviation	,50665	1,57195	4,47144	,94717
Extazi	N	20	20	20	20
	Mean	4,4280	13,2300	38,8150	7,8605
	Std. Deviation	,51452	1,67806	4,51410	1,27876
Total	N	44	44	44	44
	Mean	4,5195	13,3682	39,5500	7,8418
	Std. Deviation	,51130	1,60693	4,48986	1,09668

Tablo 7: Laboratuvar değerleri ve analizi

Değişken	KAH (n=24)	KAE (n=24)	P değeri
TPROTEİN	7.02±0,5	6.8±0.5	0.309
ALBUMİN	4.1±0,36	4.06±0.3	0.103
FİBRONİJEN	404±100	391±113	0.612
VİSKOZİTE	1.19±0.07	1.18±0.07	0.363

Plazma viskozitesinde anlamlı olan total protein , albumin ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta anlamlı fark tesbit edilmedi. (P>0,05)

TABLO 8: İstatistiksel Analiz

Genel		TPRO	ALB	FIBRİNOJEN
KAH	N	24	24	24
	Mean	7,0208	4,1667	404,75
	Std. Deviation	,50646	,36435	100,988
extazi	N	19	19	20
	Mean	6,8632	4,0632	391,60
	Std. Deviation	,55699	,31835	113,307
Total	N	43	43	44
	Mean	6,9512	4,1209	398,77
	Std. Deviation	,52887	,34473	105,697

Plazma viskozitesi KAH lı grupta 1.19 ± 0.7 , KAE li grupta 1.18 ± 0.8 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamdı. ($P>0,05$)

Tablo 9:İstatiksel Analiz

Genel		VISKOSITE
KAH	N	24
	Mean	1,1996
	Std. Deviation	,07074
extazi	N	24
	Mean	1,1833
	Std. Deviation	,07905
Total	N	48
	Mean	1,1915
	Std. Deviation	,07466

KAE grubunda koronerlere göre hasta dağılımı LMCA : 1(%4.2) LAD: 14 (%58.3) , CX :9(%37.5) RCA : 14(%58.3)

5.TARTIŞMA

KAE doğuştan veya kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize yada diffüz olarak komsu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (2-5, 15). Yapılan farklı anjiyografik çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (2, 7-9).

Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler , %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (7, 4). Ateroskleroz en sık etyopatogenik faktör olup, ateroskleroz kanıtları olmadığında nonaterosklerotik ektazi olarak değerlendirilmelidir (29, 30). Bununla birlikte KAE patofizyolojisinde KAH'dan ayrılan ya da farklılık gösteren özelliklerinin bulunması, KAE patofizyolojisinde aterosklerozdan bağımsız süreçlerin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kan viskozitesi, kanın akışa karşı olan esas direncini ifade etmektedir ve bu direnç, kan akışı sırasında plazma proteinleri ve kan hücreleri arasındaki sürtünme etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır (66). Kan viskozitesi, hematokrit (hücrelerin hacim kesri), eritrosit agregasyonu (Düşük shear şartları altında), deformabilitesi (yüksek shear şartları altında) ve plazma viskozitesiyle tanımlanabilir (66)

Plazma, ağırlığının yaklaşık %8 ini oluşturan dört temel protein tipin (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) içeren ve % 90'ı su olan seyreltik bir elektrolit solüsyonudur [77,78].

Plazma viskozitesini başlıca, eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir. Plazma viskozitesi aynı zamanda plazma lipid konsantrasyonuna da bağlı olmaktadır [83]. Plazma viskozitesi paraproteinemi durumunda şiddetli olarak arttığında bir hiperviskozite sendromu sıkça görülmektedir [79]. Genelde plazma viskozitesinin seviyesi, hastalık süreçleri için spesifik olmayan iyi bir indikatördür ve akut faz reaksiyonlarıyla ilgili patofizyolojik şartlarda artar. Bu artış plazma protein içeriğiyle ilişkilidir. Fibrinojen, immunoglobülin gibi akut faz reaktanları hastalık süreçlerinde plazma viskozitesinin spesifik olmayan artışına neden olmaktadır [73].

Polistemi, hiperlipoproteinemi, hiperproteinemi, miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus, orak hücreli anemi, raynaud hastalığı, Waldenström makroglobulinemisi, paraproteinemi ve myelositer lösemi gibi birçok hastalıkta plazma viskozitesinin arttığı tespit edilmistir. Buna karşılık anemi ve afibrinojenemide plazma viskozitesi azalmaktadır (84-87). Viskozitedeki artış koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (62).

Yüksek kan ve plazma viskozitesinin ateroskleroz oluşumuyla sonuçlanan etkileri olduğu; hatta genel kabul görmüş risk faktörlerine kıyasla ateroskleroz ile daha kuvvetli bir ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek kan ve plazma viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı epidemiyolojik çalışmalar ortaya koymuştur.(57,58)

Bizde koroner arter hastalığında risk faktörü olarak kabul edilen plazma viskozitesinin koroner arter ektazili hastalarda bir farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi amaçladık.

Yüksek kan ve plazma viskozitesinin ateroskleroz oluşumuyla sonuçlanan etkileri olduğu; hatta genel kabul görmüş risk faktörlerine kıyasla ateroskleroz ile daha kuvvetli bir ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür.(57,58).

Plazma, ağırlığının yaklaşık %8 ini oluşturan dört temel protein tipin (fibrinojen, globülin, albümin, lipoprotein) içeren ve % 90'ı su olan seyreltik bir elektrolit solüsyonudur [77,78]. Plazma viskozitesini başlıca, eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir. Bizde çalışmamızda plazma viskozitesini etkileyen Fibrinojen düzeylerini değerlendirdik ve KAH lı ve KAE li grubumuzda fibrinojen değerleri açısından anlamlı fark tesbit edilmedi.

Plazma viskozitesini oluşturan albumun ve total protein düzeyleride değerlendirildi . Her iki grubumuz arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Yüksek kan ve plazma viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı epidemiyolojik çalışmalar ortaya koymuştur.(57,58).Her iki grubumuzda viskozite değerleri karşılaştırıldı. Plazma viskozitesi KAH lı grupta 1.19 ± 0.7 , KAE li grupta 1.18 ± 0.8 olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($P>0,05$)

Kan veya plasma viskozitesi kanın akışkanlığı ve direncini gösteren parametrelerdir. Çalışmamızda kan viskozitesi ölçülmemiş, onun yerine yine kanın şekilsiz elamanlarından oluşan plasmasının viskozitesi, ölçülmüştür. Akışkanlık ve direnç ile ilgili bir parametre olduğu için KAE li hastaları KAH lı hastalarla karşılaştırmayı amaçladık. KAE de doku düzeyindeki özellikle muskuloelastik yapılardaki değişiklikler dışında, çalışmalar göstermiştir ki , koroner kan akımı da azalmıştır.

Anjiyografik opak maddenin koroner arterde yavaş ilerlemesi, verilen opak maddenin stegnasonu veya stazisi bunun göstergeleridir. Yine TIMI frame sayısı esas alınarak yapılan çalışmalarda KAE li hastalarda yavaş akım varlığı gösterilmiştir. Çalışmamızda plasma viskozitesi KAH ve KAE olan hastalarda farklı bulunmamıştır. KAE fizyopatolojisinde özellikle inflamatuvar sürecin KAH lığı olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda inflamatuvar parametre olarak fibrinojen değerlerinin benzer çıkması inflamatuvar sürecin daha sessiz olması şeklinde açıklanabilir. Önceki çalışmalarda hsCRP ve adezyon molekülleri KAE li hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın en temel sonuçlarından biri azalmış koroner kan akımının plasma viskozitesi ile ilişkisinin olmamasıdır. Plasma viskozitesinde belirleyici olan plasma proteinleri ve fibrinojenin farklı çıkması da bu sonucu perçinlemiştir. Bu sonuç KAE de görülen yavaş kan akımının plasma içeriği ile ilgili değil daha çok damar vasomotor hareket regulasyonu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Bu amaçla yapılan çalışmalarda da KAE olan hastalarda endotel bağımlı fonksiyonların KAH lı olanlarla aynı düzeyde bozuk olmasına rağmen, endotelden bağımsız fonksiyonların yani media tabakasını gösteren vazodilatör kapasitenin daha bozuk olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Plasma viskozitesi iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olmakla birlikte, KAE hastalığı fizyopatolojisinde, nedensel bir rol oynamadığı söylenebilir. Ayrıca dökümente edilmiş yavaş koroner akım olayının yine plasma viskozitesi üzerine etkili olmadığı da dolaylı olarak çıkarılabilecek sonuçlardan biridir.

Çalışmamızın en temel sonuçlarından biri azalmış koroner kan akımının plasma viskozitesi ile ilişkisinin olmamasıdır. Plasma viskozitesinde belirleyici olan plasma proteinleri ve fibrinojenin farklı çıkmaması da bu sonucu perçinlemiştir.

Kan reolojisindeki değişikliklerin bir çok hastalığın patofizyolojisinde tespit edilen önemi, bu konuda birçok çalışmanın esin kaynağı olmuştur. Bizim çalışmamızın da bugüne kadar elde edilen bilgileri destekleyici ve bu alanda yeni fikirlerin oluşmasına yardımcı olmasını ümit etmekteyiz. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı bir çalışmanın daha kesin ve anlamlı sonuçlar elde etmek açısından faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000. 11-25.
2. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? Clin Res Cardiol 2007; 96: 331-339.
3. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, ve ark. Aneurysmal coronary artery disease. Circulation 1983; 67: 134-138.
4. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. Chest 1976; 69: 630-636.
5. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, ve ark. Clinical significance of coronary arterial ectasia. Am J Cardiol 1976; 37: 217-222.
6. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exerciseinduced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("Dilated Coronaropathy"). J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1461-1470.
7. Befeler B, Aranda MJ, Embi A, et al. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. Am J Med 1977; 62: 597-607.
8. Oliveros RA, Falsetti HL, Carroll RJ, Heinle RA, Ryan GF. Atherosclerotic coronary artery aneurysm: report of five cases and review of literature. Arch Intern Med 1974; 134: 1072-1076.
9. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. Br Heart J 1985; 54: 392-5.
10. Chrissoheris MP, Donohue TJ, Young RS, Ghantous A. Coronary Artery Aneurysms. Cardiol in Rev 2008; 16: 116-123.

11. Lin CT, Chen CW, Lin TK, Lin CL. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Med J* 2008; 20: 270-274.
12. Björk L. Ectasia of the coronary arteries. *Radiology* 1966; 87: 33-34.
13. Dübel HP, Gliech V, Borges A, et al. Images in cardiovascular medicine. Singular coronary artery aneurysm: imaging with coronary angiography versus 16-slice computed tomography, transesophageal echocardiography, and magnetic resonance tomography. *Circulation* 2005; 111: 12-13.
14. Packard M, Weehsler HF. Aneurysm of the coronary arteries. *Arch Intern Med* 1929; 43: 1-14.
15. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88: 365-370.
16. Aqel RA, Zoghbi GJ, Iskandrian A. Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography* 2004; 21: 175-182.
17. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 916-922.
18. Ge J, Liu F, Kearney P, et al. Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms. *Am Heart J* 1995; 130: 765-771.
19. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 279-282.
20. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease; angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 1985; 109: 785-791.

21. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, et al. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 98: 314-318.
22. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol* 2008; 130: 335-343.
23. Senen K, Yetkin E, Turhan H, et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame counts in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels* 2004; 19: 23-26.
24. Ilia R, Kafri C, Carmel S, et al. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86: 388-390.
25. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-141.
26. Varol E, Varol S, Tokgözlü A. Isparta ilinde koroner arter ektazisinin demografik özellikleri ve hastalığın bölgesel dağılımının coğrafi bilgi sistemleri ile gösterilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2009; 16: 11-15.
27. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 3-17.
28. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayın T, et al. İzole koroner arter ektazisinde azalmış koroner akım rezervi. *MN Kardiyoloji* 2001; 8: 161-167.
29. Chia HM, Tan KH, Jackson G. Non-atherosclerotic coronary artery aneurysms: two case reports. *Heart* 1997; 78: 613-616.
30. Tuncer C, Sokmen G, Sokmen A, Suner A. Diffuse coronary ectasia and intracoronary thrombus involving left circumflex coronary artery and presenting as acute coronary syndrome: report of two cases. *Int J Cardiol* 2008; 128: e25-e27.

31. Yamagishi M, Yasumura Y, Bando K. Images in cardiology. A giant aneurysm in coronary-pulmonary artery fistula associated with mural thrombus. *Heart* 2000; 84:364.
32. Katoh T, Zempo N, Minami Y, et al. Coronary arteriovenous fistulas with giant aneurysm: two case reports. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 470-472.
33. Onoda K, Tanaka K, Yuasa U, et al. Coronary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1374-1377.
34. Trevelyan J, Been M, Patel R. Multiple coronary aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and intravascular ultrasound of aneurysm. *Postgrad Med J* 2001; 77: 45- 47.
35. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 1026-1031.
36. Said S, El Gamal M, van der Werf T. Congenital and atherosclerotic (acquired) coronary artery aneurysms: coronary angiographic and morphologic observations in 10 patients. *Int J Angiol* 1998; 7: 206-210. 57
37. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995; 91: 1375-1380.
38. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 996-999.
39. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2: 12-16.
40. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–1375.
41. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575–583.

42. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1046–1051.
43. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J* 1975; 90: 153-158.
44. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1030-1032.
45. Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y, Sakata K. Evaluation of coronary flow velocity dynamics and flow reserve in patients with Kawasaki disease by means of a Doppler guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 833-840.
46. al-Harthi SS, Nouh MS, Arafa M, al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991; 30: 191-194.
47. Bhargava M, Kaul UA, Bhat A, Tyagi S, Khalilullah M. Prevalence and clinical significance of coronary artery ectasia (an angiographic study). *Indian Heart J* 1989; 41: 284-287.
48. Dralle JG, Turner C, Hsu J, Replogle RL. Coronary artery aneurysms after angioplasty and atherectomy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1030-1035.
49. Gziut AI, Gil RJ. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 741-746.
50. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542.
51. Koletis TM, Seferlis C, Galanis C. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 68-70.
52. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977; 39: 829-833.

53. Dogan A, Ozaydin M, Gedikli O, et al. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003; 44: 463-470.
54. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 326-330.
55. Clarke NR, Banning AP. Obliteration of a coronary artery aneurysm with a covered stent. *Heart* 2001; 86: 198.
56. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-1293.
57. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:587-96.
58. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, et al. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women:the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998;97:1467-73.
59. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83:836-44.
60. Bogar L. Hemorheology and hypertension: not “chicken or egg” but two chickens from similar eggs. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26:81-3.
61. Rampling MW. Haemorheological disturbances in hypertension:the influence of diabetes and smoking. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21:183-7.
62. de Simone G, Devereux RB, Chien S, et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81:107-17.
63. Kurabayashi H, Kubota K, Tamura, et al. A glass of water at midnight for possible prevention of cerebral infarction. *Stroke* 1991; 22:1326-7.
- 64) Baskurt, O. K., Meiselman, H.J.: Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 29,(5),435-50, 2003

- 65) Demiroğlu, H.: The Importance of erythrocyte aggregation in blood rheology: Considerations on the Pathophysiology of Thrombotic Disorders *Blood* 89,(11), 4236- 4242, 1997
- 66) Gordon, D.O.: Rheological influences on thrombosis. *Bailliere's clinical Haematology* 12,(3),435-449, 1999
- 67) Hanson, S.R., Sakariassen, K.S.: Blood flow and antithrombotic drug effects. *Am Heart J* 135,(5 Pt 2 Su),132-145 ,1998
- 68.Lowe G.D.O.Blood rheology in arterial disease.Clinical Science (71): 137-146,1986.
- 69.Guyton M.D.:Textbook of Medical Physiology,7. edition,1986.
- 70.Ganong W.F.:Tıbbi Fizyoloji,onaltıncı baskı,1994.
- 71-Ercan M.: Esansiyel hipertansiyonda hemoreolojik parametrelerdeki değişimlerin incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi,1993,İstanbul.
- 72.Terzioğlu M.,Yiğit G.,Oruç T.:Fizyoloji Ders kitabı,Cilt 2,1993, İstanbul.
- 73.Baskurt O.K.:Rheologic properties of blood.Doğa-Tr.J.of Medical Sciences 14:433-437,1990.
- 74.Karakoç Y.: DC elektrik akımı ile hiperhidrozis tedavisinde hemoreolojik değişimlerin incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.BiyofizikAnabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi,1993,İstanbul.
- 75.Mokken F.C. ,Kedaria M.,Henry C.P.,HardemanM.R.,Gelb A.W.: The clinical importance of erythrocyte dformability a hemorheological parameter. *Ann.Hematol.* 64:113-122,1992.

76) Yiğit, R.: Kardiyopulmoner ve Kan fizyolojisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 58-60, 2001

77) Chapter 3 Rheology of Blood

www.engineering.uiowa.edu/~bme155/rheologynotes.pdf 15.05.2006

78) Pehlivan, F.: Biyofizik, Hacettepe-Taş Kitapçılık Kırtasiye, Elektronik Ticaret Ltd. Şti., Ankara, 223- 250, 1997 Faculty of Drexel University, 1-49, December 2002

79) Reinhart, W.H.: Hemorheology: blood flow hematology. *Schweiz Med Woohenschr* 125,(9),387-95, 1995 (Abstract)

80) Temel Biyofizik Pratik Notları, Biyofizik Anabilim Dalı Yayını, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 6-8, 2003 100) Temel Biyofizik Pratik Notları, Biyofizik Anabilim Dalı Yayını, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 6-8, 2003

81) Mchedlishvili, G., Maeda, N.: Blood flow structure related to red cell flow: a determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Japanese Journal of Physiology* 51, 19–30, 2001

82) Montgomery, R., Conway, T.W., Spector, A.A., Chappell, D.: Biochemistry, çeviri editörü Altan, N., 6. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 46-50, 2000

83) Gapinska, A.M., Jaroszyk, F., Elikowski, W., Kubisz, L.: The effect of acetylsalicylic acid and acenocoumarin on rheological properties of blood studied on patients after myocardial infarction. *Current Topics in Biophysics* 28,(1),3-8, 2004

84. Leonhardt H, Bungert HJ, Plasma viskositat und portale hypertension bei bercirrhosekranken. *Klin Wschr* 1973; 51: 1043-49.

85. Ernst E, Matrai A, Schmölzl CH, Magyarosy I Dose-effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haematol* 1987;65:485-7.

86. Ernst E, Schmid WM, Baumann M, Matrai A, Cardiovascular risk factors and hemoreology. *Atherosclerosis* 1986; 59: 263-9.

87. Solerto SB, Fioravanti M, Patti AL, Fedele P, Ferrari E, Increased plasma apolipoprotein B levels and blood hyperviscosity in noninsulin dependent diabetic patients: role in the occurrence of arterial hypertension. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:341-9.

88. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.

89. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *American Heart Association Circulation*. 1998 May 12;97(18):1761-2.