

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ



SAĞ KORONER ARTERİ KRONİK TOTAL TIKALI  
HASTALARIN REVASKÜLARİZASYON SONRASI SOL  
VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARA ETKİSİNİN İKİ  
BOYUTLU STRAİN VE STRAİN RATE İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ.

Kardiyoloji Klinik Şefi: Doç.Dr. M. Muhsin TÜRKMEN

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Elnur ALİZADE

İSTANBUL - 2011

## TEŞEKKÜR

Türkiye’de Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi alanında saygın hastanelerden olan Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma hastanesinde geçirdiğim 4 yıl hem düşünce hem de pratik hayatıma çok katkıda bulundu. Bundan dolayı, Sayın Başhekimimiz Doç. Dr. Ali Metin Esen’e, başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen Kardiyoloji Klinik Şefim Doç. Dr. M. Muhsin Türkmen olmak üzere;

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım Kardiyoloji Klinik Şefleri Doç. Dr. Cevat Kıırma, Doç. Dr. Mehmet Özkan, Doç. Dr. Cihangir Kaymaz, Doç. Dr. Nihal Özdemir’e

Kardiyoloji Şef Muavinlerimiz ve uzmanlarımıza, bizden önce hastanemizden uzman olarak mezun olan abi ve ablalarımıza, kardiyoloji kliniği asistan arkadaşlarıma,

Hastane hemşireleri, personeli ve tüm çalışanlarına,

En son, ama en önemlisi bu günlere gelmemde sonsuz emek sarf eden ve her şeyim olan **Anneme, Babama, Kardeşlerime, Eşime** ve varlığı ile beni hayata bağlayan **Oğluma**

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Elnur ALİZADE

İSTANBUL - 2011

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	2
1-ÖZET .....	3
2-GENEL BİLGİLER VE GİRİŞ .....	5
BÖLÜM 1.KORONER ARTER HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ .....	5
BÖLÜM 2.KRONİK TOTAL OKLÜZYONLAR .....	21
BÖLÜM 3.SOL VENTRİKÜLÜN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	33
3-ÇALIŞMA.....	51
MATERYAL VE METOD .....	51
BULGULAR .....	54
TARTIŞMA .....	64
SONUÇ .....	68
4-KAYNAKLAR .....	69

## 1- ÖZET:

Kronik total lezyonlar girişimsel kardiyolojide rekanalize edilmesi en zor ve en kompleks lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını etkileyen akut ve kronik iskemi süreci ilk önce ventrikülün longitudinal hareketini bozar. Dolayısıyla sağ koroner arteri total tıkalı hastaların revaskülarizasyondan sonra sol ventrikül sistolik global ve regional fonksiyonların değerlendirilmesinde longitudinal hareketin ( strain ve strain rate) değerlendirilmesi hastalık süreci, miyokard viabilitesi hakkında önemli bilgiler vereceğini düşünerek sol ventrikül fonksiyonlarını 2-D speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilmeyi amaçladı.

**MATERİAL VE METOD:** Hastanemiz anjio servisine başvuran, aşağıdaki kriterlere uyan, ardışık hastalardan çalışmaya katılmayı kabüleden 25 hasta çalışmaya dahil edildi. RCA % 100 tıkalı, aynı zamanda rentrop 2-3 kollateral doluş izlenen damarda (LAD/CX) kritik lezyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.25 hastanın hepsinin ya pozitif efor testi yada eforla anjinaları olduğu için canlılık araştırılması yapılmadı. İşlem öncesi transtotatik ekokardiyografi yapılan hastaların tamamında segment hareket( hipokinezi ve akinezi) kusuru izlendi ve bu segmentler daha çok RCA ‘nın beslediği miyokard segmentlerinde izlendi.

**BULGULAR:** Korelasyon analizinde bazale göre apikal 3 boşluktan alınan kayıtlarda delta strain (bazal – 1.ay) ile delta LV end-sistolik volüm index ( $r = - 0.42$ ,  $p=0.039$ ) ve end-diyastolik volüm index ( $r = - 0.49$ ,  $p=0.011$ ) anlamlı ters korelasyon saptandı. Aynı şekilde apikal 2 ve 4 boşluktan alınan parametrelerlede anlamlı korelasyon saptandı.

Apikal 3 boşluktan alınan kayıtlarda delta strain rate ile end-sistolik volüm index ( $r = - 0.46$ ,  $p=0.022$ ) ve end-diyastolik volüm index ( $r = - 0.39$ ,  $p=0.049$ ) ile anlamlı korelasyon saptandı. (Diğer anlamlı korelasyonlar tablo.3 te özetlenmiştir). Ancak starin ve strain rate parametreleri ile delta SVEF ve delta miyokardiyal performans index arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**SONUÇ:** Sonuç olarak sağ koroner arteri kronik tıkalı olan hastaların revaskularizasyonu miyokard kontraktilitesini, miyokard longitudinal mekaniklerini ve sol ventrikül volümleri üzerine olumlu etki sağladığı gösterildi. Revaskularizasyon öncesi 2-D speckle tracking yöntemi ile bakılan ve azalmış strain ve starin rate değerleri disfonksiyonel ama canlı miyokard saptanan hastaların revaskularizasyon sonrası global ve regionel sol ventrikül fonksiyonlarının artışı ile ilişki bulunmuştur.



## 2- GENEL BİLGİLER VE GİRİŞ:

### BÖLÜM 1:

#### A) Kardiyovasküler hastalığın epidemiyolojisi:

Ateroskleroz komplikasyonları ile birlikte gelişmiş dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Birleşik devletlerde 60 milyon erişkin yıllık ölümlerin %12 sini oluşturan ve 128 milyar dolarlık yük getiren aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan yakınmaktadır. Hastalığın bu yıkıcı yüküne rağmen son on yılda uygun yaşam tarzı ve ilaçlar ile aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlatılabileceğini gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır.

Kardiyovasküler hastalığın mevcut epidemisinin orijini 1700'lerdeki endüstrileşme zamanına kadar uzatılabilir. Bundan büyük oranda sorumlu olan üç faktör: tütün ürünlerinin kullanımında artma, fiziksel aktivitede azalma ve diyetin yüksek yağ, kalori ve kolesterol içerir şekilde değişmesidir. Kardiyovasküler hastalıklardaki bu artış yirminci yüzyılda da devam ettiği fakat Framingham çalışmasında sigara içme, hipertansiyon, hiperkolesterolemiyi içeren düzeltilebilir risk faktörlerini saptanmasıyla azalmaya başlamıştır (1).

#### Ateroskleroz biyolojisi:

Geleneksel olarak, ateroskleroz esasen yaşlı kişileri etkileyen uzun yıllar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında mekanik etkiler ile semptomlara yol açan dejeneratif bir hastalık olarak görülmüştür. Yüksek riskli asemptomatik hastaların tanı ve tedavisine verilen önem azdır. Hastalık tedavisinde koroner anjiyoplasti ve baypas cerrahisi ile çoğunlukla büyük ve görülebilen semptomatik lezyonları hedefleyen girişimsel revaskülarizasyon yöntemleri baskın olmuştur.

Son zamanlarda, birçok nedene bağlı aterosklerozun patogenezi ve ilerlemesinin bu bozguna dönüşü değişmeye başlamıştır. Birincisi, aterosklerozun altında yatan patolojiyi tanımlama çalışmaları aterosklerotik plakların plaktaki ölümcül klinik olay riskini belirleyebilen hücre tipi ve kompozisyonu bakımından farklı olduğunu göstermiştir. İkincisi, son zamanlardaki epidemiyolojik çalışma Framingham çalışması sonuçlarının ötesinde ateroskleroz için birçok yeni potansiyel olarak düzeltilebilir risk faktörünü saptamıştır(2). Üçüncü ve en önemli sebep, çok sayıda büyük çapta çalışma ilaçların özellikle de HMG-CoA redüktaz inhibitörü statinlerin aterosklerozlu hastalarda aterosklerotik plak boyutunda etkileme yapmaya gerek duymaksızın klinik olayları azaltabileceğini göstermesidir. Bu deliller aterosklerozun geri dönüşümsüz ilerleyici bir hastalık olmaktan ziyade dinamik, inflamatuvar, tedavi ile düzeltilebilir bir hadise olduğunu göstermektedir. Ateroskleroz oluşumu ve ilerlemesini belirleyen hücresel ve moleküler etkileşimlerin anlaşılması onun etiyolojisindeki hücresel ve moleküler etkileşimleri hedefleyen yeni ilaçların geliştirilmesi olanağını sağlamıştır.

### ***Arter Duvarı Anatomisi***

Sağlıklı arter duvarı üç histolojik tabaka içerir; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve interna bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamanın yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membranı çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. En küçük atardamarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler

ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise iletken arterler olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır.

### **Ateroskleroz;**

Büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını tutan, başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonu olan, esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan, makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonun olduğu fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3).

### **Ateroskleroz Epidemiyolojisi**

Ateroskleroz, insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenidir. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının infeksiyöz nedenlere bağlı ölüm hızını yakalayacağı öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu kabul edilmesine rağmen, bu tablo günümüzde değişmiştir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir(4). Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılarından karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenilebilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaşta erkeklerde akut miyokard enfarktüsü (AMI), aynı yaşta kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır.

Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Tüm popülasyonlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir(5).

### **Aterogeneze hücre roller ve bu sürecin başlaması:**

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazla kabul gören hipotez, endotel harabiyetinin ya da fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği hipotezidir.

### **Endotel hücreleri**

Endotel hücreleri antikoaglan ve antiinflamatuvar özellikleri ile damar sağlığının devam ettirilmesinde merkezi rol oynar. Bu özelliklerin çoğu nitrik oksit(NO) molekülü ile olur. NO endotel hücrelerinde NO sentaz enzimi (NOS) kontrolün de sentezlenir ve çok sayıda anti-aterosklerotik özelliklere sahiptir. 1- NO endotel hücrelerinde güçlü platelet agregasyon inhibitörü olarak davranır. 2- NO intersellüler adezyon molekülü( ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), P-selektin ve monosit kemoatraktan protein -1(MCP-1) gibi inflamasyonda rol oynayan maddeleri kodlayan genlerin ekspresiyonunu kaldırarak intimaya inflamatuvar hücre girişini azaltabilir.(6-7). NO'nun intimaya lipid girişini azaltabileceğine dair bazı kanıtlar vardır(8). Keza NO güçlü bir antiinflamatuvar moleküldür ve konsantrasyona bağlı olarak peroksinitritler gibi serbest oksijen radikallerinin temizleyicisi veya üreticisi olabilir(9). Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik veya hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır (10). Bu iki nedenle oluşur. Ya

endotel disfonksiyonuna bağlı NO üretiminde azalma ya da NO yıkımında artmaya bağlı olabilir. Çok sayıda aterosklerotik risk faktörü endotel fonksiyonlarında zayıflama ve NO elde edilebilirliğinde azalmaya yol açabilir. Bununla beraber artmış NO yıkımına yol açan artmış oksidatif stresin endotel disfonksiyonunun başlangıcında bir faktör olabilir (11). NO ve siperoksit ürünleri arasındaki artmış etkileşimin başka sonuçları da vardır. Bu reaksiyonun ürünü peroksinitrit(ONOO-) güçlü oksidan bir ajandır ve aterosklerotik lezyonlarda yüksek konsantrasyonda bulunur.

Aterosklerozun erken döneminde ortaya çıkan disfonksiyonunun diğer bir sonucu yüzye bağlı P-selktin, ICAM-1,VCAM-1 gibi adezyon molekülleri ve selketinlerin ekspresyonudur. Bu moleküller dolaşan inflamatuvar hücreleri cezp eder ve yakalar, onların subendotelial alana girişini kolaylaştırır( 10). Ateroskleroz gelişiminde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi bu moleküllerin ekspresyonunun olmadığı fare deneylerinde gösterilmiştir.

Belli bölgelerde ateroskleroza yatkınlık endotel fonksiyonlarındaki değişiklik ile açıklanabilir. Bu muhtemel lokal kan akış örneğinde değişimler tarafından özellikle de ICAM-1 ve endotelyal NOS'u kodlayan endotel hücre genlerinin ekspresyonunun etkileyebilen düşük akımlı durumlarda oluşturulur(12). Akım tipi de hücre morfolojisi üzerine direk etkiye sahip olabilir. Laminar akım alanlarında endotel hücreleri elipsoit biçimde olma eğlimindedir, türbülant akımın yapısal değişimi uyardığı yan dal noktaları ve kıvrımlı bölgelerde endotel hücreleri poligonal biçime doğru değişir(13). Böyle hücreler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterole karşı artmış permabiliteye sahiptir ve lezyon oluşumunu tetikleyebilir(14). Bu veriler aterosklerozda birincil olayın endotel disfonksiyonu olduğu fikri ile uyumludur. Endotel değişik nedenlerce hasarlanabilir ve bu endotel disfonksiyonuna yol açar, bilinmeyen mekanizmalar ile subendotelyal lipid birikir. Bu durumda endotelin normal hemostatik özellikleri bozulur, endotel inflamatuvar hücreleri ve trombositleri için daha adeziv olur, antikoagulan özelliklerini kaybeder ve NO biyoyararlanımı azalır.

## **İnflamatuvar hücreler**

Dolaşımdaki LDL komşu endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinde pasif olarak diffüze olabilir. Ayrıca diğer lipid fraksiyonları da aterosklerozda önemli olabilir. Lipoprotein (a) LDL ile aynı temel moleküler yapıya sahiptir, disülfid bağı ile bağlı ilave apoprotein (a) içerir. Yüksek dercede aterojenik olduğu, LDL gibi arter duvarında biriktiği, fibrinolizi zayıflatığı ve düz kas hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Plak oluşumunda ilk basamak, aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal boşluğa geçmeleridir. Subendotelyal boşlukta lipoprotein birikimi ile lipoproteinlerin modifiye edilebilecekleri ve kümelenecekleri bir mikro çevre oluşur. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır; böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar. Modifikasyon enzimatik yollarla olabileceği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve VCAM-1 ekspresyonuna neden olur. VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. Modifiye olan lipoproteinler daha aterojenik hale gelirler. (15,16) Hiperkolesterolemi gibi pro-aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında, subendotelyal intima tabakasındaki kan kaynaklı lipidlerin birikimine ilaveten endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir.(17) Pro-inflamatuvar ve sitotoksik olan okside LDL, makrofaj çöpçü hücreleri tarafından tanınarak hücre içine alınır. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve *köpük hücre* oluşumu gözlenir. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ile metalloproteinazların yanısıra pro-koagulan doku faktörünü

de içeren çeşitlilikte, inflamatuvar sitokinleri üretir. (18,19) Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir.(20, 21) Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. İmmünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte B hücreleri insan plağında yer almamaktadır. Aynı şekilde, aterosklerotik arterleri çevreleyen tunika adventisyadaki inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri olmasına rağmen plağın kendisinde bu hücreler yok denilecek kadar azdır. Yine immünite ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki okside LDL'ye karşı oluşan oto-antikorların aterosklerozu olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek titrede gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Okside LDL gibi modifiye edilmiş lipoproteinler dışında, aterojenik substrat olarak aterosklerozu tetikleyen başka moleküller de gösterilmiş olup ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri bunlardan birkaçıdır(22). Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) vasıtasıyla immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar. Antijen- MHC sınıf2 kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarakotokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksisteyi artırır. İnsan aterosklerotik plağındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan bir çok çalışma sonucunda gösterilmiştir.(23) T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gamma (IFN- $\alpha$ )'dır. IFN- $\alpha$

major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur.(24) TNF- $\alpha$ , pro-koagulan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda aterosklerozu inhibe etmek amacıyla immün aktivitenin kontrolü ve baskılanması denenmiştir. Özellikle farelerin kullanıldığı bu çalışmalarda, interferon gama reseptörlerinin (IFN-  $\alpha$  ) bloke edilmesi sonucunda ateroskleroz inhibe edilmiştir.(25,26) Benzer şekilde Th-1 yolu genetik ya da farmakolojik olarak inhibe edildiğinde hastalığın ilerleyişi önlenmiştir. (27, 28, 29, 30) İmmün yolakların bloke edilmesi ve aterosklerozun inhibisyonu amacıyla kullanılan terapötik yaklaşımlardan bazıları poliklonal immünglobulinler ile inhibisyon, anti-CD40 antikollarının kullanılması ve okside LDL ile immünizasyon'dur.

### ***Lipid Çekirdek***

Lipid çekirdek, intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntılarında ve kolesterolden oluşan potansiyel boşluklardır. Ekstrasellüler lipidlerin bir kısmı doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı olan LDL kaynaklıdır.(31)Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplâzmasından salınır. Makrofajlar LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilirler, ancak artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.(32) Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1 (MCSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi, özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda bulunan TNF-  $\alpha$  ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir. Çekirdek içindeki makrofajların doku faktörü (TF) ekspresyon etmeleri de bu alanı arter lümenine maruz kaldığında trombojenik kılar.(33)

## ***Yağlı Çizgilenme ve Plak Oluşumu***

Kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu büyüme faktörleri düz kas hücreleri ve ortamdaki diğer hücreler tarafından salınır. Damar duvarında trombosit, fibrin ve trombin birikimi de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelyal aralığa göç etmeleri sonucunda lipid çekirdeği endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Buna fibröz başlık adı verilir. Proliferasyon, düz kas hücrelerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerce daha da uyarılmasıyla devam eder. Lipid çekirdek, fibröz başlık ile endotelyal yüzeyden ayrılmıştır. Ancak bu durum arter lümeninde daralmayla sonuçlanmıştır. Oluşan plaklar, IFN-  $\alpha$  yolu ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositleri içerir. Plaklarda bulunan CD40 (+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar.

### **B) Koroner arter hastalığı**

#### **Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri**

İnsan vücudundaki arterler damar duvarındaki yapısal farklılıklara bağlı olarak, elastik ve muskuler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elastik arterler genellikle büyük arterlerdir ve yapılarındaki elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Sistol sırasında genişleyen arterler, diyastol sırasında tekrar eski hallerine dönerek kan akımının devamlılığını sağlarlar. Elastik arterlere örnek olarak aorta, karotis ve iliak arterler gösterilebilir. Muskuler arterler, orta büyüklükteki damarlar olup, daha az düz kas hücresi içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır. Ancak elastik arterlerden farklı olarak metabolik ihtiyaçlar değiştiğinde buna cevap olarak damar capını otonom regülasyonla artırıp azaltabilmektedir. Muskuler arterlere örnek olarak koroner, brakial, femoral ve radial arterler verilebilir.

Koroner arterler iyi gelişmiş, uc tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur. İntima; iç kısımda endotel, dışta ise internal elastik lamina tarafından sınırlanır. Media; internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır. Adventisya ise eksternal elastik laminanın dışında kalan tabakadır.

Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstraselüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın iç yüzeyini döşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstraselüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında da önemli görevlere sahiptir. Yüzeyinde bulunan heparan sulfat sayesinde antitrombin III'un trombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir.

Trombus oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatorlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar. Media; neredeyse tamamen düz kas hücrelerince oluşturulan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakadır. Düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Diğer bir fonksiyonu da yukarıda belirtilen ekstraselüler matriks proteinlerini üretmektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Her katman arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3

bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir. Adventisya; gevşek konnektif dokudan meydana gelir ve arterlerin en dış tabakasını oluşturur. Fibroelastik doku, vasa vasorum ve sinir dokusunu içerir.

### **Koroner Arter Hastalığı**

Koroner Arter Hastalığı ( KAH) , endustrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya popülasyonunda ölüm nedenleri arasında KAH, 45 yaş altındakiler için ikinci, 45 yaş üstündekiler için ilk sırada yer alır. Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün gectikce artmaktadır. Tıkayıcı KAH'ı genellikle epikardiyal koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, myokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da aterom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromuskuler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir. Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pektoris) bulunur. Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard enfarktusu, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir.

### **Epidemiyoloji**

Framingham çalışması, KAH'nın klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH'ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılmadığı bir dönemde başlamıştır. KAH'nın önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış hastalıktan myokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu,

değiştirilebilir, önlenabilir risk faktorlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır. ABD’de 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin % 54’ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH’a bağlı bulunmuştur. Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, DM ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır.(34) Ülkemizde de ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasında; erişkin nüfusta KAH’nın %3,8, hastalığın klinik açıdan bulgu verdiği 60-69 yaşlarında ise %14’un üzeri sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. (35)Yine konu ile ilgili Turk Kardiyoloji Derneği (TKD)’nin yayınladığı verilere göre ülkemizde ateroskleroza bağlı ölümler (KAH ve inme) tüm ölümlerin %43’ünü oluşturmaktadır.

### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

Aterogenezin başlangıcında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale döndürülebilir. Genellikle, klinik olarak ateroskleroz tanısı konduğunda, primer tedavi yerine, sekonder tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenemez (36). Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır (36). Risk faktorlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktorler gibi). Bazen bir kaçını beraber bulunabilir: Metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi. Risk faktorleri, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yapılan şüpheli risk faktörleri ölçümlerinin ardından, KAH ‘nın ortaya çıkışıyla, bu ölçümlerin kıyaslanması esasına dayanır (37). Hastalık tanısı konduktan sonra, hastalığın gelişimi ve prognozuna

katkıda bulunan parametreler de risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörlerini ve önemlerini belirlemek üzere, “Framingham Study”(38), “the Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT) (39), “the Prospective Cardiovascular Munster” (PROCAM) (40), “Collaborative Trial on Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease” (41 ), “the Oslo Diet-Heart Study” (36 ), “the Stanford Coronary Risk Intervention Project” (SCRIP) (42 ) projeleri gerçekleştirilmiştir. Ancak, risk faktörlerinin yönetimiyle ilgili mevcut çalışmalar, hemen hemen daima tek faktörlü araştırmalardır.

## **Klasik Risk Faktörleri**

### **1. Yaş ve Cinsiyet:**

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk teşkil eder. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

### **2. Sigara**

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktus riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (26). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Hipertansif diyabetiklerde, sigara içme, oral kontraseptif kullanımı veya hiperkolesterolemiyle beraberse, risk daha da artmaktadır. Nikotin, katran, karbonmonoksit miktarı azaltılmış hafif sigaraların daha az zararlı olduğuna dair kanıt yoktur (43). Sigaranın bırakılması, sağlıklı veya miyokard enfarktus geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve üç beş yıl içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır (43). Çeşitli çalışmalarda, sigara içmenin plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığı, NO düzeyini azaltması nedeniyle aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler,

endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara tiryakisinde, lipid profilinde değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin, serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir (44).

### **3. Aile Hikayesi**

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce myokard enfarktusu veya ani ölümle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir (45). Lipid metabolizmasının tek gen mutasyonlarından etkilendiği bilinmektedir. Kompleks çoklu gen hastalıkları (hipertansiyon, DM, homosisteinemi gibi) KVH'lar için habercidir. Premature KVH için, pozitif aile hikayesi risk potansiyeli meydana getirmektedir (36).

### **4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite**

Obezite, özellikle gençlerde KVH için önemli bir primer risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup> üzerine çıktıkça, KAH riski artar. Obezite nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur. Abdominal obezite, insülin direnci ve KAH beraber görülmektedir. Bel çevresinin kadında 88, erkekte 94 cm. altında olması istenir (45). Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır (46).

### **5. Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci**

İnsülin direnci ve hiperinsulinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (47). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (48 ). Ayrıca insülin, lipoliz sırasında yağ hücrelerinin yağ asidi alım hızını belirleyen acilasyon uyarıcı protein, yağ asidi alımı ve birikimi süreçlerinin etkinliğini belirlemektedir (47). Kadınlarda diyabet, KAH riskini üç misli artırır. Bu risk, genç DM'lu hastalarda daha yüksektir. Metabolik regulasyonu kötü olan

tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda, "insulin growth factor-1" gibi büyüme faktörlerini artırır. Bu büyüme faktörleri hiperglisemi varlığında gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların fibromuskuler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır. Yine de, LDL kolesterol (LDL-C) düzeyleri normal kalabilir. Diyabetlide tipik lipid profili, artmış total trigliserid ve azalmış HDL kolesterol (HDL-C) ile karakterizedir. Bu profilin görülme nedeni, sıklıkla trigliseridden zengin lipoprotein (TGZLP) metabolizmasında anormallik ve LDL yapısının bozulmasıdır. Böylece, küçük yoğun LDL ("small dense LDL", sdLDL) partikülleri meydana gelir. Ayrıca, metabolik kontrolü kötü olan diyabetlide, serum lipoprotein (a) [ Lp (a)] düzeyleri de yükselir.

## **6. Hipertansiyon**

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salıverilen vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damarı zayıflatır. Bu arada, endotelde, yine aterojenik bir madde olan "endotelin" üretimi artar (49). Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indukler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımıyla ilişkilidir. Kan basıncının 130/85 mmHg. üzerinde olması istenmez (45).

## **7. Dislipidemi**

Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir (50). Yine LDL-C, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolun uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDLC, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. TGZLP'ler, sdLDL,

postprandiyal çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), şilomikronlar (SM)'da KAH için risk meydana getirirler. Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL-C düzeyleriyle beraber ise, önemli risk meydana getirir. Fakat henüz bu riskin derecesi dokumante edilememiştir.

Serum total kolesterol (TC) düzeyi arttıkça, KAH riskinin arttığı kabul edilmektedir. LDL-C düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH olanlarda LDL-C düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (45). Ancak, son klinik çalışmalarda, LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL-C düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir (36, 37, 38). "Framingham" Çalışması bulgularına göre, TG < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (51). Amerika'da KAH olanların %40'ında, Türkiye'de daha da geniş oranda, LDL-C normal, HDL-C'nin düşük olduğu yayınlanmıştır (40). Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum TG nin 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendromu vakalarında olduğu gibi), aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir (45). Metabolik sendromlu bireylerde, TG referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterojenik risk vardır.

## **8. Yeni Risk Faktörleri**

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan premature KAH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (Hiperhomosisteinemi, Lp(a) yüksekliği, BNP, high-sensitive C-reactive protein (HsCRP) yüksekliği, enfeksiyon, protrombotik faktörler, çözülebilir CD40 Ligand ilişkisi gibi) bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile KAH'nda regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır.

## BÖLÜM 2:

### **Kronik Total Oklüzyonlar**

AHA vasküler lezyonlar komitesi, ateroskleroz gelişim sürecini klinik ve histopatolojik olarak 5 faza ayırmıştır. Histopatolojik gelişim olarak plakların 6 tipi bulunmaktadır. Tip 5 plaklar ise kendi içinde 3 gruba ayrılmaktadır (52,53 ).( Şekil.1)

**Faz 1 (Erken Faz):** Tip I-III plakları kapsar. Lezyon küçüktür ve genellikle genç hastalarda izlenir. Lezyon gelişim aşamasındadır. İnflamatuar hücre infiltrasyonu vardır. Hücre dışı lipid çekirdek oluşumu devam etmekte olup fibröz kapsül tam gelişmemiştir.

**Faz 2 (İleri Faz):** Tip IV-Va lezyonları kapsar. Ateromatöz plak tam olarak gelişmiştir. Genellikle hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmazlar. Ancak inflamasyon derecesi yüksek olup rüptüre meyillidirler.

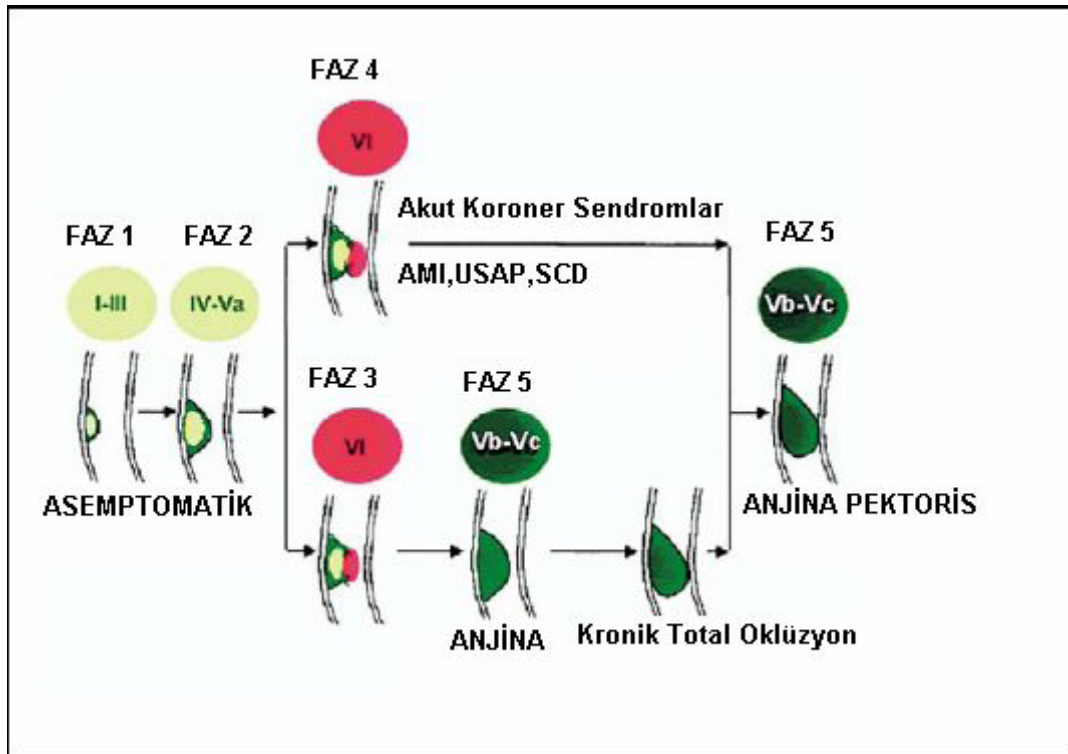
**Faz 3 (Komplike Faz):** Tip VI plakları kapsar. Tip VI plaklar tip IV ve Va plakların rüptürü veya erozyonu sonucu oluşur. Tıkayıcı olmayan lüminal trombus vardır. Bu fazda akut koroner sendrom nadiren gelişir. Daha çok asemptomatik rüptür-iyileşme atakları sonrası hızlı plak büyümesine neden olur. Plak rüptürü gelişen plakların üçte ikisi hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmayan asemptomatik plaklardır. Plak rüptürlerinin ancak üçte biri hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açan semptomatik plakların üzerinde gelişir.

**Faz 4 (Tromboze Faz):** Komplike tip VI plakları kapsar. Bu fazda total veya subtotal tıkayıcı trombus vardır ve akut koroner sendrom gelişmesine neden olur. Plak rüptürleri bu dönemde de asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik rüptürler faz 3'te olduğu gibi faz 5'e ilerleyebilir.

**Faz 5 (Kronik Total Oklüzyon):** Tip Vb-Vc lezyonları kapsar. Lezyonlar genellikle fibrotik veya kalsifiktir. Aterotrombozun son evresi olan kronik total oklüzyonu oluşturur. Kollateral gelişimi genellikle vardır. Oluşan kollateraller miyokardı ve dolayısıyla sol ventrikül sistolik

fonksiyonlarını korumaya yöneliktir. Klinik olarak sessiz olabilir veya stabil anjina atakları olabilir.

Aterotrombozun en sık nedeni plak rüptürü olmakla birlikte rüptür aynı zamanda neovaskülarizasyonla birlikte plağın hızlı büyümesine neden olur. Hemodinamik olarak anlamlı darlık oluşturan lezyonların histopatolojisinde eski rüptür-iyileşmeye ait bulgular sıklıkla izlenmektedir.



**Şekil 1:Aterotromboz Fazları ve Plak Büyümesi (Corti R, Fuster V, J Thromb Thrombolysis 2004)**

### **Giriş ve tanım:**

Kronik total oklüzyon, (KTO) terimi, girişimsel kardiyoloji alanında, genelde 1-3 aydan fazla bir süredir tamamen tıkalı olan (distal TI MI 0 akım) bir koroner arteri tanımlamakla birlikte, gerçek KTO' ların anjiyografik yada klinik kanıtlar dahilinde 3 ay ve daha uzun bir süredir tam tıkalı lezyonlar olduğu kabul edilmektedir. (54) Damarın distal kısmının tamamıyla görülemediği, az miktar da (TI MI 1) akım ile dolan "fonksiyonel oklüzyonlar" için de aynı terim kullanılmaktadır.(55)

Oklüzyon zamanını sınıflandırmada da mutlak bir konsensus sağlanamamış olmakla birlikte genellikle çalışmalarda oklüzyon süresi 12 saatden az olanlar akut, 12 saat ile 1 ay arasında olanlar subakut, 1 ay ile 3 ay arasında olanlar erken kronik ve 3 aydan fazla olanlar geç kronik şeklinde kategorize edilmektedir (56-57).

Katateter laboratuvarlarında ki olguların %5-15'ini oluşturan bu lezyonlar, perkütan koroner girişimlerin giderek gelişen teknolojisi ne karşın halen sorun oluşturma ya devam etmektedir.(55, 58) Öncelikle çözülmesi gereken sorun lezyonun geçilmesidir. Bununla birlikte işlem başarılı olsa bile yüksek restenoz oranları sorunun bir diğer yönüdür. Taze ve yumuşak trombüsten zengin akut koroner oklüzyonlarının aksine KTO' lar, farklı miktar ve yaşta organize trombüs ve aterosklerotik plak dokusu içermektedir. Bu tıkaçıcı doku, çoğunlukla zaman içinde kolesterol miktarının azalmasıyla sertleşmeye neden olan kollajen ve kalsiyum birikintileri içerir. Uzun süreli KTO' lar da lezyonun orta kısmında genellikle negatif yeniden şekillenme görülmektedir.(56)

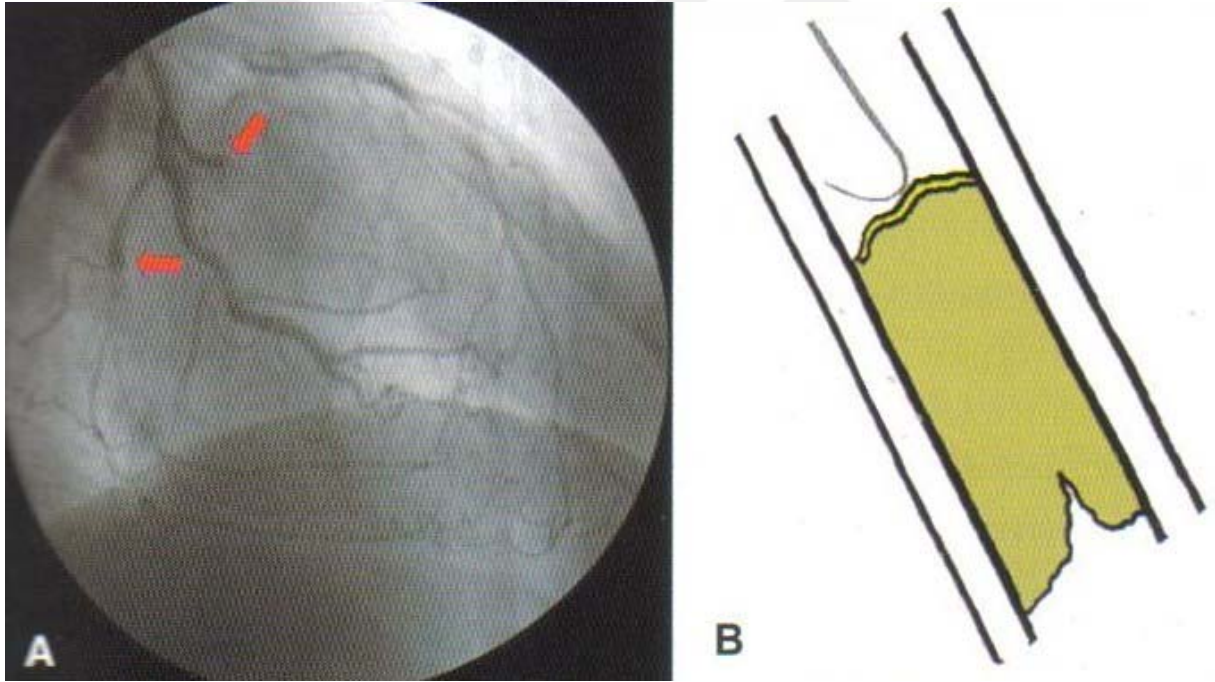
### **Genel bilgiler:**

Total oklüzyon, aterosklerotik plak ile birlikte, değişen yaş ve büyüklükteki trombüsten oluşur. Trombüs tek veya çok tabakadan meydana gelir. Bu tabakalar önceki plak yırtılmasına sekonder olarak trombüs gelişimini gösterir. En son kat genellikle tıkanıklığa neden olan ve rekanalize olacak olan yeni trombüsün ifadesidir. Taze trombüs yüksek işlem başarısı ve aynı zamanda yüksek komplikasyon hızı ile birlikte. Buna paralel olarak daha yaşlı, daha fazla fibrinöz pıhtıda daha düşük rekanalizasyon olasılığı vardır. KTO lezyonlarının proksimal ve distal uçlarında daima fibroz doku yoğunlaşması görülür. Bu plağın en sert yerini teşkil eden bir çeşit fibroz kapağı oluşturur. Kapağın etrafını daha yumuşak trombüs ve lipitten oluşan bir yapı çevreler.

Böylece dikkate alınması gereken 4 ayrı KTO bileşeni mevcuttur:

- Proksimal kapak
- Kalsifikasyon
- Mikro damarlar
- Distal kapak

**Proksimal kapak:** Yoğun fibroz doku nedeniyle proksimal kapak serttir. Bir de yüzeyi küt ise ancak özel üretilen uç sertliği kapağı delebilecek güçte olan kılavuz teller kullanılmalıdır. Bu tellerin uç kısımları gittikçe incelen bir yapıda olmalıdır. Giriş gücünü daha da artırmak destek veren bir kılavuz kateteri, “Over-The-Wire” bir balon ya da en iyi seçenek olan destek-geçiş ve değiştirme kateter ile mümkündür. Kapak geçilince daha yumuşak bir telle “OTW” balon ya da mikro kateter üzerinden değiştirerek başarıyla geçilir.( Şekil.2)



**Şekil.2: Kronik total tıkanıklığın proximal kapak**

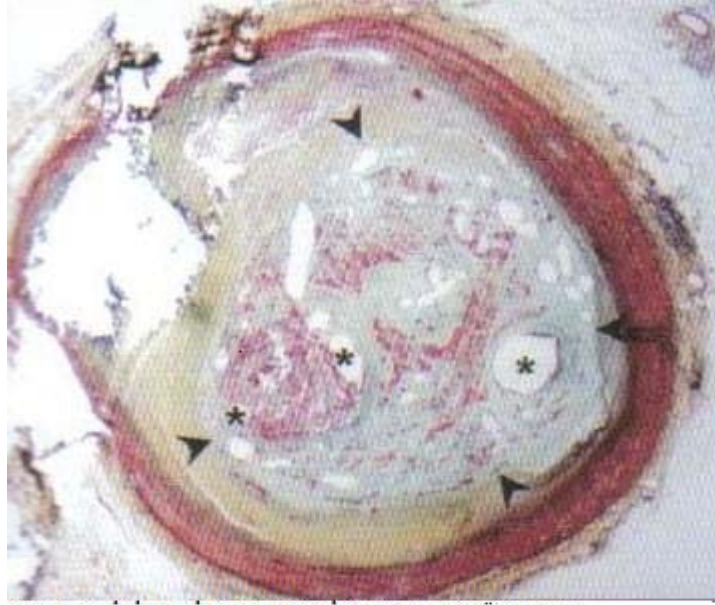
**Kalsifikasyon:** Kalsifikasyon ne kadar yeni ise tıkanıklık o kadar az kalsifikedir. Hafif bir rotasyon telin antegrad olarak ilerlemesine olanak sağlar. Ağır (blok) kalsifikasyon telin ilerlemesine engeldir. Çok sert “ Stiff ” bir tel kullanılmıyorsa ağır kalsifikasyon telin ucunu

sübintimal boşluğa doğru yönlendirir. Altta görülen mevzi kalsifikasyonlar da buna benzer problemler yaratır. Bu nedenle lezyon “Paralel Tel” gibi özel yöntemlerle geçilmelidir.(Şekil.3)



**Şekil.3: ‘Paralel tel’ tekniği**

**Mikro damarlar:** Revaskularize olmuş bir Kronik Tam Tıkanıklığın avantaj ve dezavantajları vardır. Bu yapıyla oluşan mikro damarlar tıkanıklık içinde birbirine paralel olarak bulunarak tel geçişini kolaylaştırırlar. Yumuşak “Soft” kaygan kaplı bir tel mikro damar iç lümenin kaygan yapısıyla aktive olarak kanal içerisinden kolaylıkla geçer. Mikro damarlar anjiyografik olarak görülsün ya da görülmesin TIMI1 seviyesindeki bir akım mikro kanal mevcudiyetinin işaretidir.(Şekil.4) İncelen uç yapısına sahip teller mikro kanalı kolay geçerler. Ama kanalların nazik ve yüzeysel yapısından dolayı perforasyon riski de bulunmaktadır.



OKLARIN İÇİNDEKİ KISIM KRONİK TOTAL OKLÜZYONUN SINIRLARINI GÖSTERMEKTEDİR. ASTERİSK İLE İŞARETLİ NOKTALAR DA MİKRO VASKÜLER KANALLARI GÖSTEMEKTEDİR. BİR ÇOK MİKRO DAMAR KANALI MEVCUTTUR

Şekil.4

**Distal kapak:** Eğer uzun ve kıvrımlı bir segment söz konusu ise, tıkanıklığın distal ucundan geçmek zor, hatta işlemin en sorunlu kısmı olabilir. Çünkü teli tork imkanı azdır. Çoğu zaman telin ucu kubbe şeklindeki distal fibröz kapağa ulaşıncı, tel içeri nüfuz ederek geçemez Bu nedenle de distalinde yer alan gerçek lümene doğru yönelmez. Ve kayarak sübintimal boşluğa kaçar. (Şekil.5)

Şekil.5



DİSTAL BİR KAPAK ŞEKLİ

KAPAK YÜZEYİ YANI STUMP KÜT İSE TEL UCU SÜBİNTİMAL BOŞLUĞA YÖNLENİR

Kronik total oklüzyonun revaskülarizasyonunun teorik yaklaşımı akut miyokard infarktüsün deki deneyimlerden ortaya çıkmıştır. Akut MI ve total oklüzyonlu hastalarda antegrad akımın trombolitik tedavi ile düzeltilmesi bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonunun korunması ile birlikte hastane içi 30 günlük ve bir yıllık yaşamda oldukça iyi düzelme göstermiştir (59,60). Benzer veya daha iyi neticeler akut MI’de primer anjiyoplasti stratejisi ile de elde edilmiştir (61). Mortalitede azalma kurtarılan infarkt alanında küçülme ile ilgilidir. Bunun yanında daha az ekspansiyon ve anevrizma oluşumu, daha düşük duvar gerilimi ve düzelmiş diyastolik fonksiyon da rol oynamaktadır.(63)

### **KTO girişim endikasyonları:**

İskemik kalp hastalığı olan ve stabil lezyonlara sahip hastalardakine benzer bir şekilde, KTO revaskülarizasyonunda da amaç semptomları ve prognozu düzeltmektir. Genel olarak bir KTO’ da rekanalizasyon için kabul edilen endikasyonlar şunlardır: Uygun bir medikal tedaviye karşın halen süre gelen ciddi anjinal göğüs ağrısı, özellikle canlı olduğu düşünülen ve gösterilebilen geniş bir miyokard alanı varlığında en önemli endikasyonlardan birini oluşturur. Uzun dönemde hibernasyon gösteren miyokardın revaskülarizasyonu ile sol ventrikül kontraktilitesinin düzelebileceği ve bu durumun prognoza olumlu etkisi olabileceği düşünüldüğünde tıkalı olan damar açıklığının ileride diğer bölgelere kollateral akım kaynağı oluşturma bileceği düşünüldüğünde de KTO girişimi uygun olarak düşünülebilir. Başarılı bir KTO revaskülarizasyonu sonrasında da anjinal semptomların, fonksiyonel testlerin ve sol ventrikül fonksiyonunun düzeldiği ve koroner bypass cerrahisi ne daha az gereksinim olduğu gösterilmiştir. (63,64) Tedavi edilmeyen KTO’ ları bulunan hastalarda kardiyak mortalite ve komplikasyonlar 3 kat daha siktir. (65, 66) Genelde “girişim için uygun anatomiye sahip” tek damar hastalarında medikal tedaviye rağmen süre gelen iskemik ağrı en sık endikasyonu oluşturmakla birlikte, zaman içerisinde gelişen teknoloji ve operatör deneyimi “uygun anatomi ” kavramını da giderek değiştirmiştir. Çok damar hastalarında ise KTO’ lar aslında

temel hedef olmayıp total revaskülarizasyonu sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. Bu olgularda önemli miktarda ki miyokard alanını etkileyen ve girişim başarı şansı düşük olan lezyonlar bu olguların cerrahiye tedaviye gönderilmesinin önemli nedenlerindedir.

### **KTO'LARDA ANJİYOPLASTİ**

Diğer lezyon tiplerine göre KTO olgularındaki girişimlerin kendine özgü kabul edilebilecek detayları bulunmaktadır. Çoğu olgudaki başarı oranı, daha fazla kontrast kullanımı ve daha uzun süreli radyasyon maruziyetine karşın daha düşüktür. Olguların çoğunluğunda daha başlangıçta lezyonun kılavuz tel ile geçilmesi sorun oluştururken tel ile geçilebilen lezyonlarda daha sonra da sorunlar ortaya çıkabilir. Daha iyi destek veren kılavuz kateterler, daha sert ve destek sağlayan teller, daha ince profilli balonlar ve stentler işlem başarısını artırmakla birlikte bir yandan da lezyonun giderek artan bir şekil de zorlanması yeni komplikasyonlara davetiye çıkarabilir. İlk zamanlarda kabul gören damarın zaten total oklüze olmasının kaybedilecek bir durum olmadığı düşüncesi uygulanan KTO anjiyoplastilerinin artması sonucun da artan deneyimlerle birlikte giderek değişmiştir. Lezyon distaline embolizasyon, koroner arter ya da aort diseksiyonu, proksimal bölgeden çıkan yan dal ya da kollateral damarların kaybı ve koroner arter perforasyonları ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardır. Hastane içi major advers olay sıklığı KTO' lar da %5 civarında bildirilmiştir.(67,68-69)

### **BAŞARIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

En önemli faktörlerden birisinin lezyonun tıkanma yaşı olduğu kabul gören bir gerçektir. Çoğu KTO girişiminde, tıkanma yaşı 3 ayı geçtiğinde işlem başarı oranı belirgin olarak azalmaktadır. Bu durumun temel nedeni lezyondaki yumuşak bileşenlerin yerini daha sert fibrotik ve kalsifik bileşenlere bırakmasıdır. Bununla birlikte tıkanmadan sonra yıllar geçmiş olan lezyonlar, rekanalizasyon bakımından kabaca 3-12 aylık lezyonlardan anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

## **Başarılı rekanalizasyon şansını gösteren anjiyografik faktörler oldukça çeşitlidir:(55)**

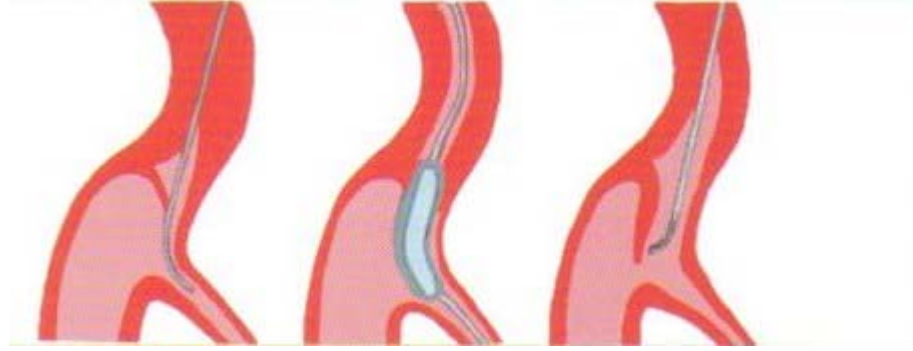
1. Koroner arterlerin anatomik çıkış ve seyirlerinin durumu
2. Lezyonun kalsifikasyon içeriği
3. Tıkanma bölgesi yakınında bir yan dalın varlığı
4. Distal segmenti besleyen “köprüleyen kollateral” damarların varlığı
5. Anjiyografik olarak giderek daralan bir “güçük”varlığı
6. Tıkalı segment uzunluğu

Total oklüzyonun geçilmesi ve kılavuz kateter/ tel seçimi. İşlemin en kritik basamaklarından biri olup KTO işlemindeki başarısızlıkların %50’sin den fazlasını oluşturmaktadır.

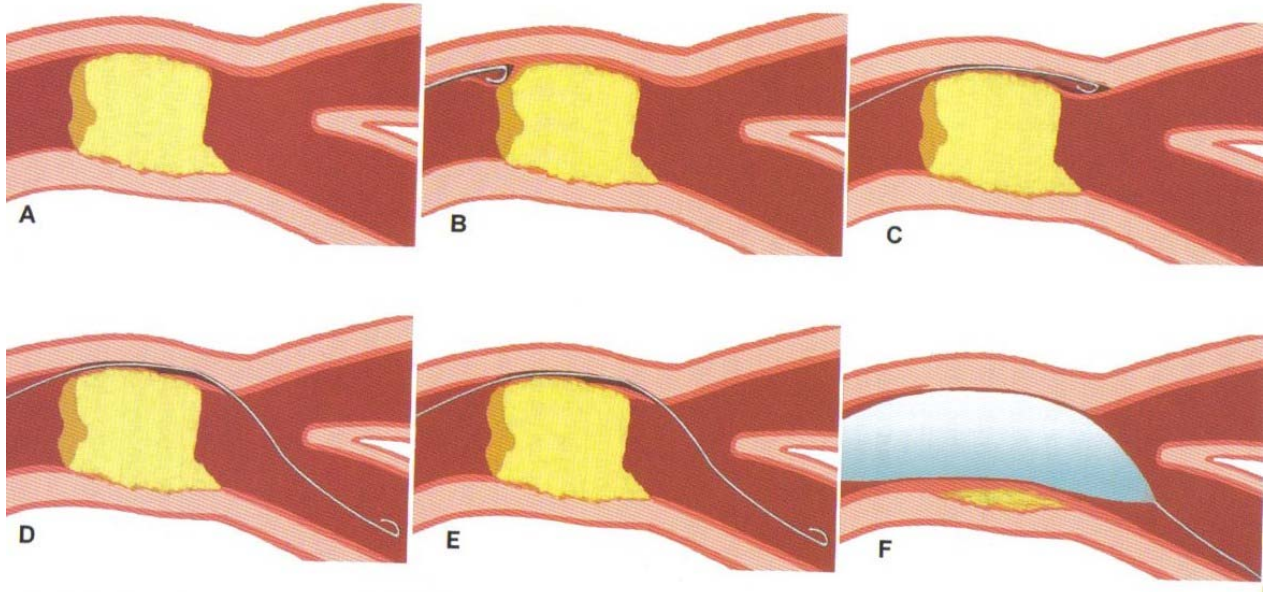
## **KTO’ DA TEMEL TEL TEKNİKLERİ**

### **A)ANTEGRAD YAKLAŞIM:**





Şekil.6: 'Yan dal' tekniği



Şekil.7: 'STAR' tekniği

## B) RETROGRAD YAKLAŞIM:

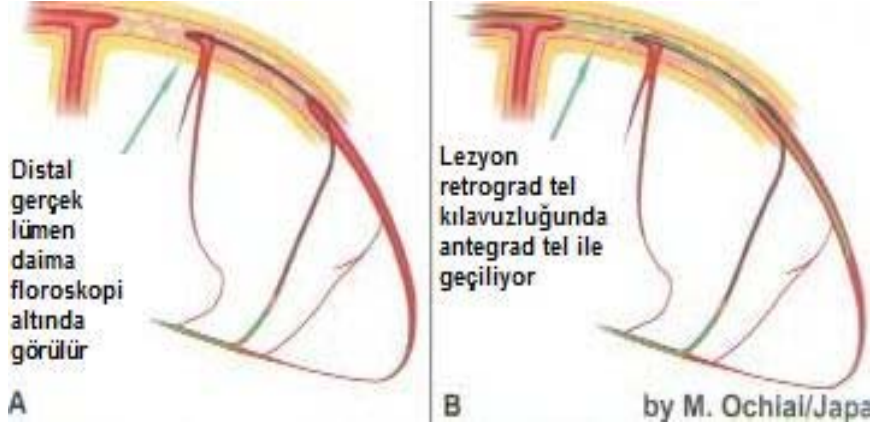
"Retrograde Wire Crossing"  
(Retrograd bir Tel ile Geçiş)

"Kissing Wire"  
(Buluşan Teller)

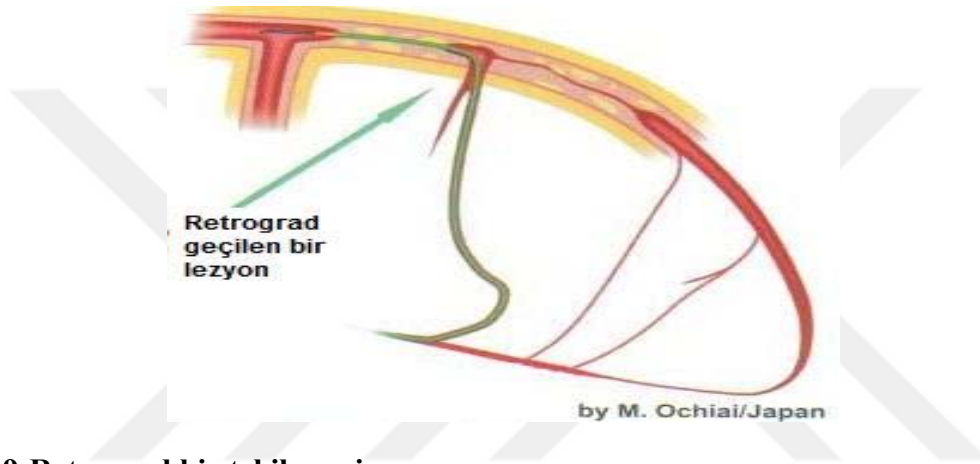
"Knuckle Wire"  
(Düğümlü Tel)

"CART"  
Kontrollü Antegrad ve Retrograd  
Sübintimal Geçiş Tekniği

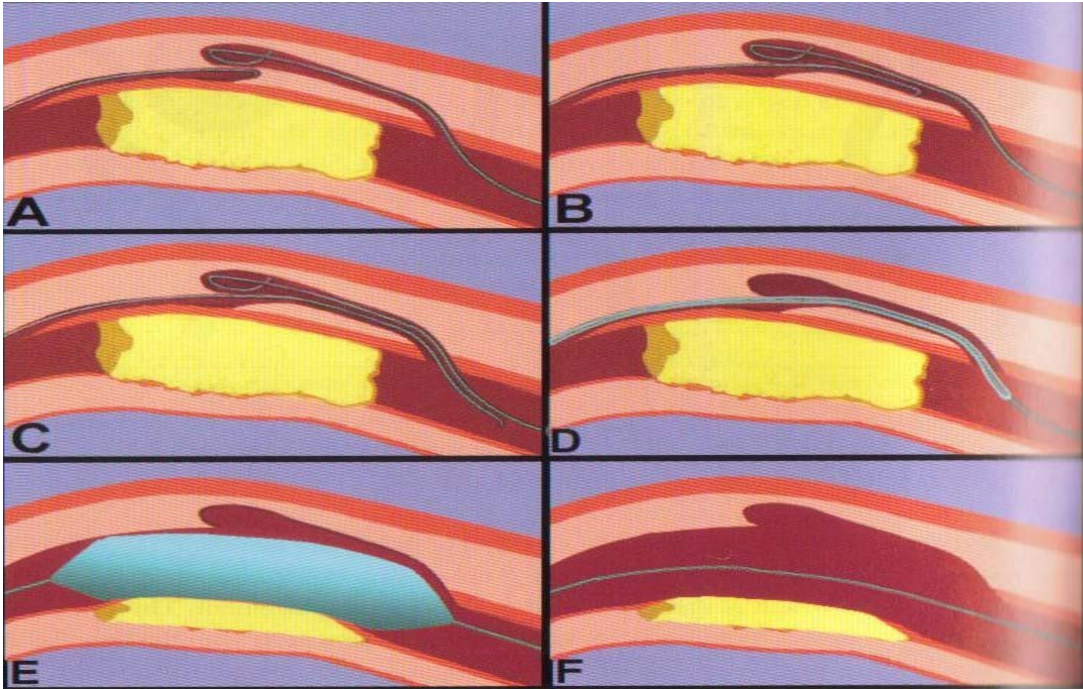
Diğerleri



Şekil.8: 'Buluşan teller' tekniği

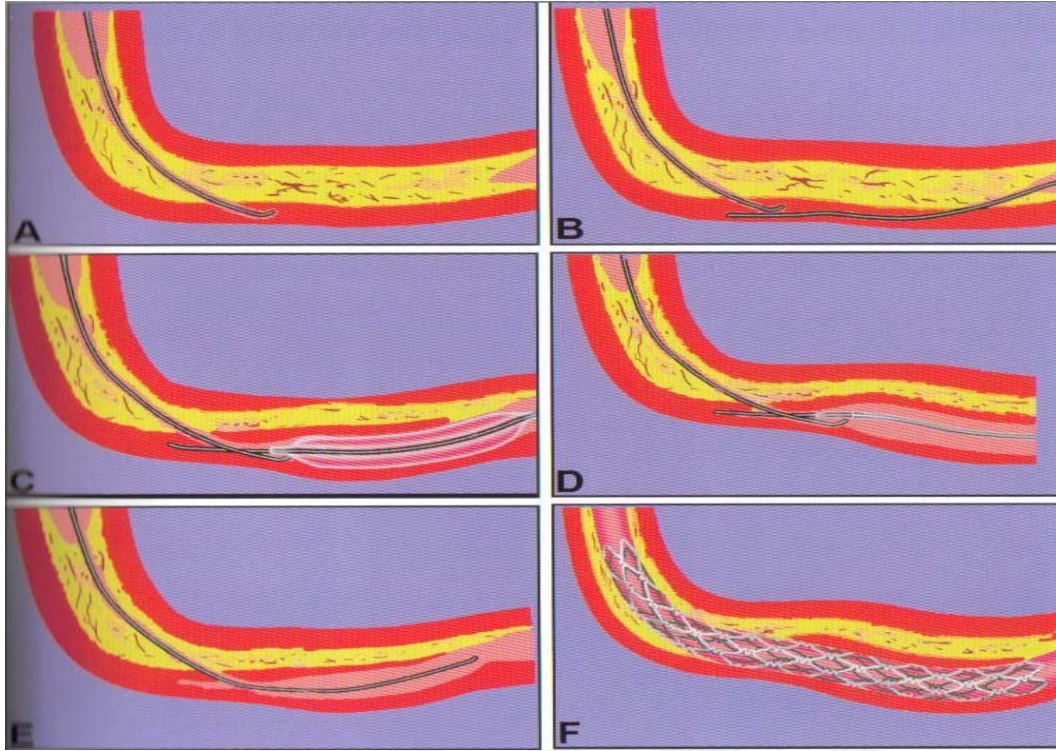


Şekil.9:Retrograd bir tel ile geçiş



Şekil.10:'Knuckle wire' Düğüm tekniği

**Şekil.11: ‘CART’ tekniği**



### **SONUÇ:**

Kronik total oklüzyonlarda oklüde artere girişimde bulunup bulunmama kararı hakkında günümüzde çeşitli tartışmalar yapılmış, bu konu bir çok klinik çalışmaya da baslık teskil etmiştir. Yorumların farklılığı ve çalışmaların çokluğuna rağmen bu konuda ortak bir fikir birliğine varılamamıştır. Genel olarak kabul gören görüş ise canlı doku varlığının gösterilebildiği vakalarda kronik total oklüzyona girişim şansının en azından bir kez hastaya verilmesidir.

## **BÖLÜM 3:**

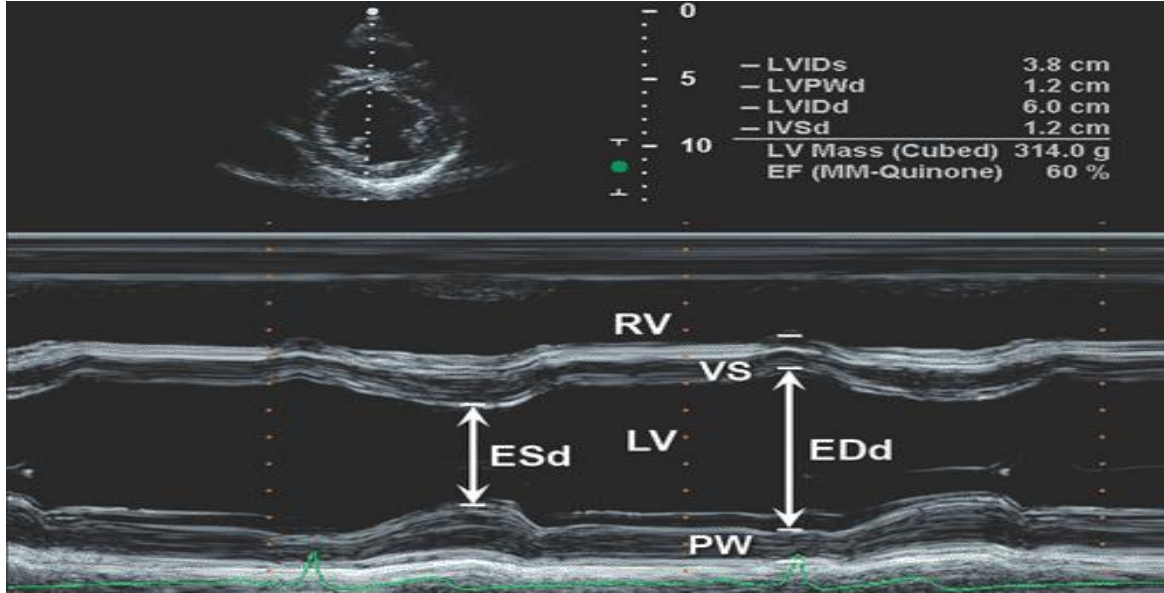
### **SOL VENTRİKÜLÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kardiak boşlukların ölçülmesi ve ventriküler sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi ekokardiyografik incelemenin önemli kısımlarını oluşturmaktadır. Doku doppler görüntüleme, strain görüntüleme ve üç boyutlu (3D) ekokardiyografi gibi yeni ultrason teknolojileri ile kardiak fonksiyonların değerlendirilmesi daha net ve ayrıntılı yapılmakla birlikte iki boyutlu (2D) ekokardiyografi halen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları ve kalp boşluklarının değerlendirilmesi ilk seçenektir. 2D ekokardiyografi ile endokardiyal sınır ve ventriküler duvarların kalınlaşması görüntülenebilmesi nedeni ile global ve bölgesel ventriküler sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilir. Global sistolik fonksiyonların niceliksel değerlendirilmesi genellikle ventriküler büyüklük ve hacmindeki değişikliklere dayanmaktadır. Bölgesel duvar hareket analizi, koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde esas teşkil etmektedir ve stres ekokardiyografisinde kullanılmaktadır. Bölgesel miyokardiyal kontraksiyonun mekanik senkronizasyonu, optimal sistolik fonksiyonların devamını sağlamada önemli bir role sahiptir ve bu, doku doppler, strain görüntüleme ile değerlendirilebilir.

#### **A) Sol ventriküler ölçümler:**

SV çapları genellikle parasternal kısa eksen görüntüsünde (septum ile posterior duvar arasından) SV papiller kas seviyesinden yapılan M- Mod ekokardiyografi ile ölçülmektedir (Şekil.12). Güvenilir şekilde kalp boşluklarının değerlendirilmesi için endokardiyal sınırın iyi bir şekilde görüntülenmiş olması gerekmektedir. Harmonik görüntüleme ile duvar kalınlıkları olduğundan daha fazla, çaplar ve hacimler ise olduğundan daha küçük olarak ölçülmektedir.

Herhangi bir bölgesel duvar hareket kusuru yok ise SV' ün papiller kas seviyesinden ölçülen çaplardan SV ejeksiyon fraksiyonu ( SVEF) hesaplanabilir ( Şekil.12). SV dilatasyonunun saptanması ve kapak yetmezliği, kardiyomiyopati ve akut miyokard infarktüsü olan hastaların takibi açısından bu değerlendirme klinik olarak yararlıdır.



**Şekil 12: Sol ventrikülün iki boyutlu görüntüsünde, papiller kas seviyesinden uygulanan M-mod ekokardiyografi.** ( RV: Sag Ventrikül, LV: Sol Ventrikül, VS: Ventrikül Septum, ESd: end-sistolik çap, EDd: end- diyastolik çap)

### **B) Sol ventrikül kitlesi:**

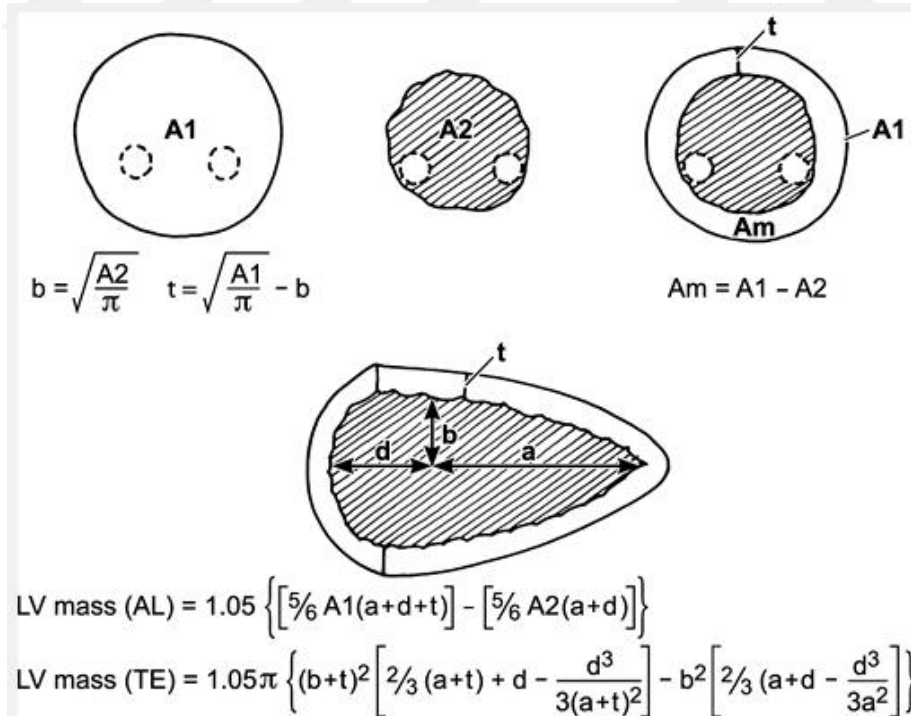
2D ekokardiyografi ile SV kitlesi hesaplamak için kullanılan iki metot, alan-uzunluk metodu ve truncated ( tepesi kesik) elipsoid metedir (70, 71). Her iki metot için, papiller kas düzeyinde SV'in kısa- eksen görüntüsü ve diyastol sonu apikal dört-boşluk görüntüsü gerekir ( Şekil.13). SV duvar hacmi tüm SV hacminden çıkararak hesaplanabilmekle birlikte SV duvarları ve ventriküler septum biplane simpson yöntemi ile ölçülür. Miyokardial kitle, hacim ile miyokardiyumun özgül ağırlığının ( 1,04 veya 1,05 g/ mL) çarpımına eşittir. Devereux ve arkadaşlarına göre, aşağıdaki denklem, SV kitlesini gram olarak hesaplamaktadır.

$$1,04( (SVID + PWT+ IVST)^3 - SVID^3) \times 0,8 +0,6$$

SVID; SV iç çapı; PWT, posterior duvar kalınlığı, IVST, interventriküler septum kalınlığıdır.

1,04 miyokardiyum özgül ağırlığıdır ve 0,8, düzeltme faktörüdür.

SV hacmi ve kitlesi hesaplamak için en doğru ekokardiyografik yöntem, harmonik gerçek zamanlı 3D görüntülemedir. 3D ekokardiyografi, piramidal hacim veri tabanında anatomik olarak en doğru, kısalma olmadan yapılmış apikal görüntülerin çevrim dışı seçimine izin verir. Mor –Avi ve arkadaşları( 72) SV kitlesinin, kardiyak manyetik rezonans ( MRI) ile kıyaslanarak 2D ekokardiyografi ile ölçülen değerlerindeki intra-observer değişikliği %37 +\_ %19, gerçek zamanlı 3D ekokardiyografideki intra-ovserver değişkenliği %7+\_ %10 olarak saptanmıştır. SVEF' nin düşmesi ve kalp yetersizliği gelişmesi açısından SV kitlesinin artışı önemli bir risk faktörüdür. Normal değerler erkek için 93+/- 22 gr/m<sup>2</sup>, kadınlar için 76+/- 18 gr/ m<sup>2</sup> 'dir. SV kitle index= SV kitle / vücut yüzey alanı olup normal değerler erkeklerde 99+/- 15 gr/m<sup>2</sup>, kadınlarda 88 +/- 15 gr/m<sup>2</sup>, dir.



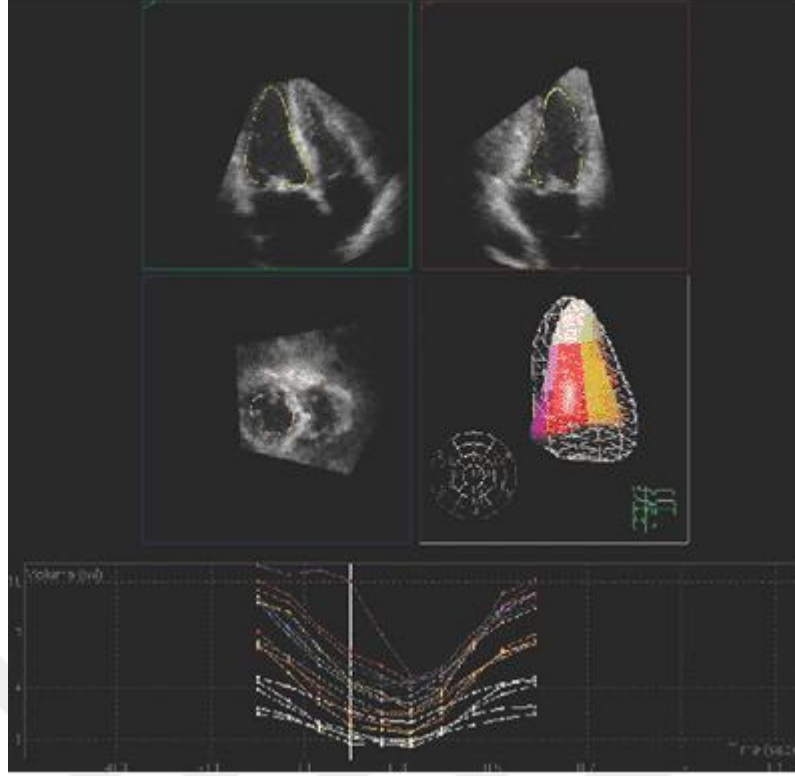
Şekil.13: Üst, papiller kas uçları düzeyinden alınan alanın sol ventrikül kısa eksen görüntüsünde epikardiyal ve endokardiyal perimetreler izlenmektedir ve bunlar miyokardiyal

**kalınlığı (t) hesaplamak için trace edilmiştir. Kısa eksen çap (b) ve alanlar ( A1 ve A2). Papiller kaslar ( noktalı çizgiler), perimetreler hesaplanırken hariç tutulmaktadır. Am, kas kitlesinin alanıdır. Alt, alan-mesafe (AL) ve truncated ellipsoid ( TE) ile saptanmış LV kitlesi , b, kısa eksen çapı-kısa eksen kavite alanından hesaplanmıştır; d, mitral anulus planında en geniş kısa eksen çapından elde edilen semimajor eksendir.**

### **C) Hacim:**

SV hacmi için ortogonal apikal pencerelerden çap veya alanlar hesaplanır. Daha sonra modifiye sipmson yöntemi veya disk toplama yöntemi ile hesaplanır( şekil.14-15). Ekokardiyografik olarak SV hacimlerinin doğru bir şekilde hesaplamak için SV endokardiyal kan-doku sınırının güvenilir bir şekilde görüntülenmesi şarttır. SV hacim ölçümleri için iki apikal pencere kullanıldığı için bu apikal görüntülerin düzgün, kısalmaya uğurmadan elde edilmiş görüntüler olması önemlidir. SV hacim ölçümleri içine papiller kaslar ve trabekülasyonlar dahil edilmelidir.

Bununla birlikte, 2D ekokardiyografi ile yapılan SV hacim ölçümlerinde, gerçek hacimden daha düşük değerler elde edilir. Gerçek zamanlı 3D ekokardiyografi, bu konuda daha güvenlidir. Yine de MRI ile elde edilen SVEF değerleri 2D ve gerçek zamanlı 3D ekokardiyografi ile benzerdir. 3D ekokardiyografi, LV atımı gerçek zamanlı yaratılabilir (Şekil.14) ve SV dissenkronisinin değerlendirilmesi için faydalı olan bölgesel hacim değişiklikleri gösterilebilir.



**Şekil.14: Sol ventrikül hacim cast'ı (orta sağda), 3D ekokardiyografi ile yaratılmıştır.**

**D) Sistolik fonksiyon değişkenleri:**

Ekokardiyografik olarak, kalbin sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan çok değişken vardır. Bunların içinde fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, kardiyak indeks, sistolik doku velositesi, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi bulunmaktadır.

- 1) Fraksiyonel Kısalma: Fraksiyonel kısalma, her bir SV kasılmasında SV çaplarının değişim yüzdesidir.

$$FK = \frac{SVED - SVES}{SVED} \times \%100$$

Sol ventrikülün minor çapındaki sirkumferansiyel değişikliği gösterir. Normal değeri %30'un üzerindedir.

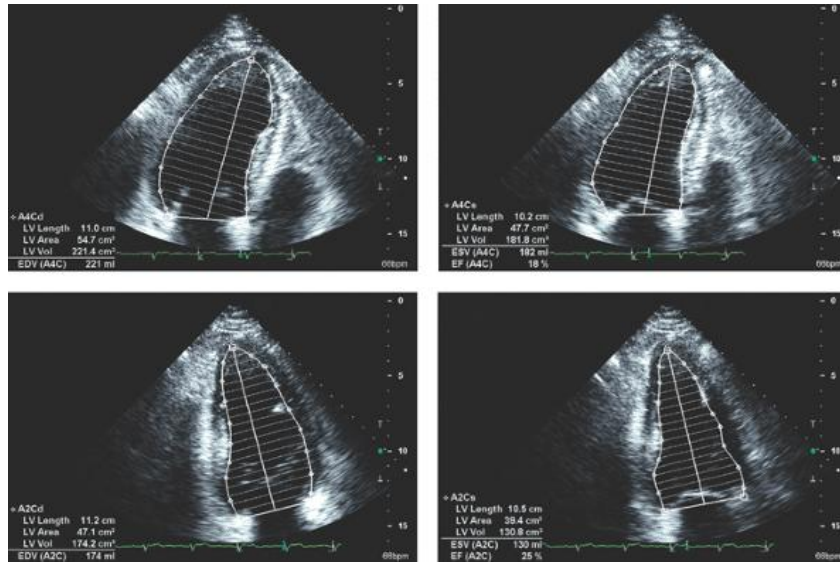
- 2) Ejeksiyon Fraksiyonu : SVEF, global LV fonksiyonu için en sık kullanılan ifadedir. SVEF, diyastol sonu hacminin ne kadarının ejeksiyona uğradığını veya her kontraksiyonda SV' den ne kadarının dışarıya kan pompalandığını basit bir şekilde

ölçmektedir. Sıklıkla SVEF, SV' ün 2D ekokardiyografik görüntülerden görsel olarak kararlaştırılır. SV çaplarının M-mod kaydı, mid-ventriküler papiller kas seviyesinden yapılır ( yukarda şekil) ve SVEF, aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanır:

$$SVEF = \frac{SVED^2 - SVES^2}{SVED^2} \times \%100$$

SVED: sol ventrikül end- diyastolik çap, SVES: sol ventrikül end-sistolik çap.

SVEF, tercihan 2D ve 3D hacim ölçümlerinden hesaplanmaktadır. Buna karşı, SV' ün 2D ekokardiyografik görüntülerden SV hacminin ölçümü için birkaç farklı yöntem bulunmaktadır. Biplane sipmson olarak isimlendirilen yöntem en sık kullanılandır( Şekil.15). Bir ya da iki ortogonal apikal pencereLrden SV endokardiyal sınırı tespit edilip, ventrikül uzun eksen boyunca çok sayıda eşit aralıklarla disklerle bölünür. Disklerin hacim toplamı ise ventrikül içi hacmi verir. 3D ekokardiyografi ile elde edilen deneyimlere göre SV hacmi, 3D ekokardiyografi ile daha doğru ve güvenilir ölçülmektedir(73). Gelecekte 3D ve SVEF ölçümleri için 3D ekokardiyografi, rutin olarak kullanılan bir inceleme olabilir.



**Şekil.15: İki ortogonal pencere ( apikal dört boşluk ( üst) ve apikal iki boşluk (alt) görüntülerinde, sol ventrikül hacmini ve ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamak için modifiye sipmson metodu kullanılır.**

3) Atım hacmi: atım hacmi, çeşitli faktörler tarafından belirlendiğinden, sistolik fonksiyonun gerçek bir göstergesi değildir. Yine de, bir çpk faktörün etkilenmesinin son ürünü olarak her kardiyak siklusta atılan kan hacminin miktarını tespit ettiğinden kardiyak hastalığın tanı ve tedavisinde rol alan önemli bir ölçümdür. Atım hacmi, yukarıda tarif edildiği gibi biplan simpson metodu ile elde edilen SV diyastol sonu hacminden SV sistol sonu hacminin çıkarılmasıyla hesaplanabilir. SVOT atım hacmi, aynı zamanda SVOT alanı ve SVOT TVI ile hesaplanabilmektedir. Kardiyak debi, atım hacminin kalp hızına çarpımına eşittir. Kardiyak indeks, kardiyak debinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir.

4) Miyokardiyal performans indeksi (MPI): MPI global sol ventrikül performansını gösteren basit bir testir. Pulsed doppler incelemede örnek nokta sol ventrikül çıkış yolu ile mitral kapak arasına yerleştirilir. Kaydedilen doppler trasesinden hesaplanan isovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve isovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamı, aynı traseden bulunan ejeksiyon zamanına (ET) bölünerek miyokardiyal performans indeksi bulunur.

$$MPI = IVCT + IVRT / ET$$

Normalde miyokardiyal performans indeksi 0,39 +/- 0,05' tir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda artar. 0,50 'yi geçerse anormal olarak kabul edilir.

5) Doku doppler ekokardiyografi ile global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının tayini: Normal miyokardiyal spektral doppler trasesinde sol ventrikülün apeksine yönelik iki komponenti sistolik pozitif dalga (Sa) vardır. İlk kısım (S1) isovolemik kontraksiyon (IVC), ikinci kısım (S2) ejeksiyon fazıdır. Diyastolde ise isovolemik relaksasyon fazı (IVR) ve apekten uzaklaşan bifazik diyastolik dalgalar (E ve A) tesbit edilir. E dalgası erken diyastolik, A dalgası atriyal kontraksiyona ait hızları göstermektedir (74, 75).

Sol ventrikül apeksinin hareketsiz kaldığı düşünülürse uzun eksen değişiklikleri bazal hareketi gösterir. Mitral anüler hız sol ventrikül uzunluğuna hareketi ifade eder. Bu nedenle mitral anüler sistolik hız global ventriküler fonksiyon göstergesi olarak kullanılabilir. Ortalama sistolik anüler hız  $> 7,5- 8 \text{ cm/ s}$  ise sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştur ve ejeksiyon fraksiyonu  $> \%50$  'dir ( duyarlılık  $\%79$ , özgüllük  $\%88$ )( 76).  $S_m < 3 \text{ cm:7 s}$  olması kardiyak mortalite için iyi ön belirleyici olarak bulunmuştur(77). ( 21= 74,22= 75, 24= 76)

### **Strain ve strain rate**

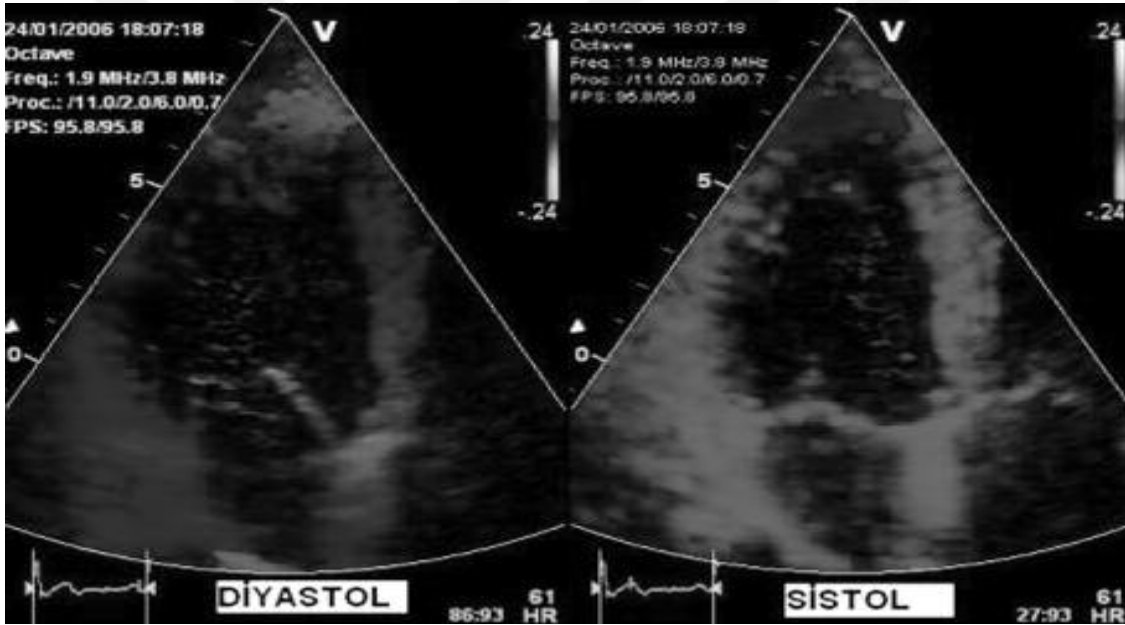
Bundan yaklaşık 15 yıl öncesine kadar M-mod, iki boyutlu (2D) ve Doppler ekokardiyografi yöntemleriyle elde edilen verilerle, sınırlı bir anatomik ve işlevsel kalp değerlendirmesiyle yetinmekteydik. İkincil harmonik görüntüleme ile 2D görüntülerde sağlanan iyileşme, paralel görüntü işleme teknolojisi ile görüntü yenilenme hızında kaydedilen artış ve nihayetinde doku Doppler temelli parametrik görüntüleme teknikleri ile kalp kasının hareket ve/veya deformasyon miktarı ve hızının ölçülebilir hale gelmesi son on yılda ekokardiyografi alanının da sağlanan devrimsel nitelikteki gelişmelerdir.

### **Temel prensipler ve Teknik**

Kalbin miyokart lifleri birbirine sarmal şekilde sarılmış üç tabakadan oluşur. Subendokardiyal ve subepikardiyal lifler sol ventrikülü uzun ekseninde sararlar ve sistol sırasında  $\%10-12$  kısalarak sol ventrikülün ejeksiyon görevini yerine getirirler (longitudinal hareket). Sirkumferansiyel lifler orta tabakada bulunur ve sistol sırasında kasılarak ventrikül içi basıncı artırır (radial hareket)(77). Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını etkileyen bir çok hastalık süreci ilk önce ventrikülün longitudinal hareketini bozar. Dolayısıyla sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde longitudinal hareketin değerlendirilmesi hastalık süreci hakkında önemli bilgiler verir(78).

## Hareket ve Deformasyon:

Farklı ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri dikkate alındığında hareket ve deformasyon ayrımını yapmak önemlidir. Yer değiştirme ve hız , “strain” ve “strain rate ” ise ‘deformasyon’ gösterir. Hareket genel anlamda bir cismin zaman içerisinde yer değiştirmesidir. Hareket eden bir cisim deforme olmadığı sürece her bir noktasının hareket hızı aynıdır. Hız kalp dokuları için olarak ifade edilir. Renkli doku Doppler görüntüleme tekniği (RDD) ile kan akımına göre daha düşük hızlı fakat yüksek frekanslı kalp kası hareketlerine ait vektör bilgisi (hız ve yön) gri skala 2D görüntüler üzerinde haritalanır. Genellikle kırmızı ve tonları proba yaklaşan, mavi ve tonları probtan uzaklaşan doku hızlarını ifade eder (Şekil.16).

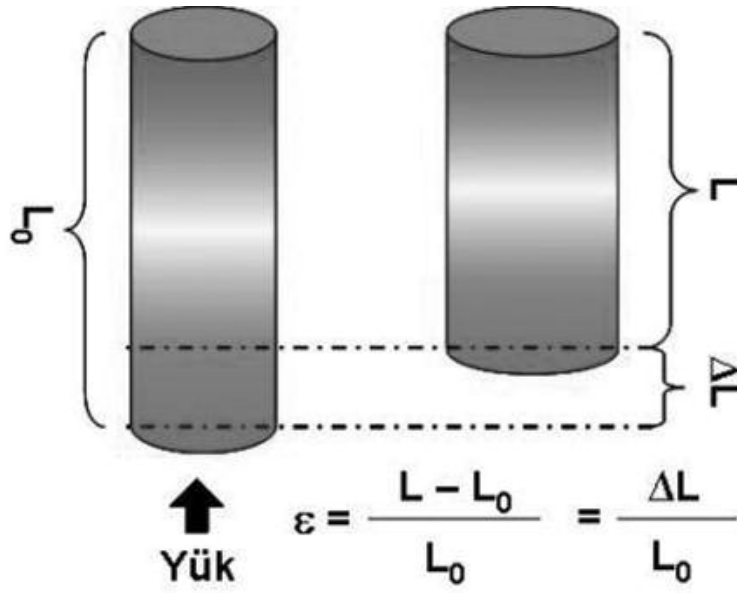


**Şekil.16: Renkli doku Doppler tekniği ile normal bir sol ventrikülün apikal 4 boşluk kesitlerden görüntüleri. Konvansiyonel renkli Doppler den farklı bir filtreleme tekniği ile 2D gri skala üzerinde kan akımına göre daha düşük hız ve yüksek frekanslı doku hareketleri, yön ve hız ampültüdüne göre bir renk skalasıyla (sağ üst köşelerde gösterilen +/- 24 cm/sn) semikantitatif olarak haritalanmakta. Diyastolde (solda) transdüserden uzaklaşan tüm segmentler mavi renkte görülürken sistolde (sağda) transdüserine yaklaşmakta olan sol ventrikül kırmızı renk tonları almaktadır.**

Normal kasılan solventrikülün uzun eksenine boyunca en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilir ve 15-20 cm/sn dolayındadır. Bazal segmentlerden apekse doğru hareket hızları azalır ve apeks göreceli olarak sabittir(79). RDD görüntülerin içerdiği hız ve yön bilgisi kullanılarak kalp siklusunun istenilen bir diliminde (genellikle sistolde) komşu segmentlerin doku hız-zaman entegrali hesaplanarak her segmentin sistol boyunca yer değiştirme miktarları bulunabilir. Farklı yer değiştirme miktarlarının farklı renklerle kodlanması ile de doku yer değiştirme miktarını görüntüleyen teknik ( Tissue Tracking) geliştirilmiştir.

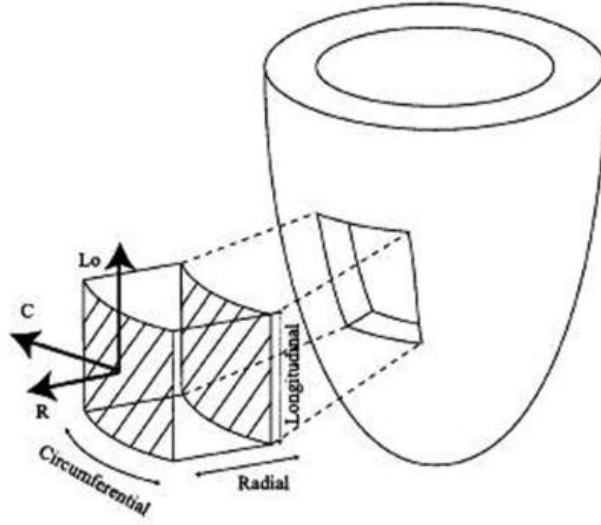
Günlük dilde “strain” sözcüğü gerilme anlamında kullanılmakla birlikte bir fizik terim olarak strain; elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesi cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir ve  $e = (L-L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$  formülü ile hesaplanır. (78) Bu uzunlamasına deformasyon formülünün de  $L_0$  cismin başlangıç uzunluğu,  $L$  uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu,  $\Delta L$  uzunluk değişimini,  $e$  ise göreceli deformasyon miktarıdır (Şekil.17). Bu tariften de anlaşılacağı gibi deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup birimi % olarak ifade edilir. Pozitif strain değerleri uzamalarınlaşma, negatif strain değerleri kılma incelme şeklinde olan deformasyonu gösterir.

Strain konsepti, içerisinde zaman faktörü de düşünüldüğünde karmaşık bir hal alır. Eğer cismin başlangıç uzunluğu biliniyor ise ve deformasyon lineer ise strain yukarı da belirtilen formülle hesaplanabilir. Başlangıçta uzayan bir cisim daha sonra kısalıyor olsa bile  $L_0$ 'dan daha kısa olmadığı sürece Lagrangian strain hala pozitif olarak hesaplanır veya bunun tersine başta kısalan bir cisim sonradan uzasa bile  $L_0$  dan daha uzun olmadığı sürece strain negatif olarak hesaplanır.



**Şekil.17: Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte kalp kasında olduğu gibi uzunlamasına kısalma şeklindeki bir deformasyon görülmekte.**

Normal sol ventrikül kalp kasında siklus boyunca üç düzlemde deformasyon olur. Uzun ekseninde sistolde salma, diyastolde uzama, transvers ekseninde (radial) sistolde kalınlaşma, diyastolde incelmeye olurken sirkumferansiyel ekseninde de sistolde salma, diyastolde uzama kaydedilir (Şekil.18). Kalp kasının sıkıştırılmaz olma özelliği nedeniyle her üç boyutta ki deformasyonu bir biriyle ilişkilidir. Bir düzlemdeki strainin aslında birden fazla düzlemdeki straini yansıttığı için bir segmentte duvar kalınlaşması ile kısalması aynı bölgesel işlevini gösterir.(80)



**Şekil.18: Sol ventrikülün siklus boyunca deformasyon eksenlerinin şematik gösterimi.**

'Strain rate' (SR) ise deformasyonun hızı olup, birim zamanında oluşan instanenoz ( veya strain değişimine ) eşittir ve ( $s^{-1}$ ) olarak ifade edilir.

$$\dot{\epsilon} = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t} \quad \text{Veya} \quad = \frac{d\epsilon_T}{dt}$$

Velosite gradiyenti SR ile aynı şeyi ifade eder ve velosite gradiyentinin ya da SR 'in zaman integrali de doğal straini verir.

Bununla birlikte iki cismin deformasyon miktarları yani straini eşit olduğu halde SR leri farklı olabilir.

Araştırma-geliştirme amaçlı çok sayıda değişik teknikler denenmekle birlikte günümüzde strain-SR görüntüleme, RDD görüntü içeriğinin işlenmesine veya 2D griskala görüntülerde yöntemiyle kasılma ve gevşeme süresince doku yansımalarının takip edilmesi ne dayalı iki şekilde klinik kullanıma sunulmuştur.

### **Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanımı**

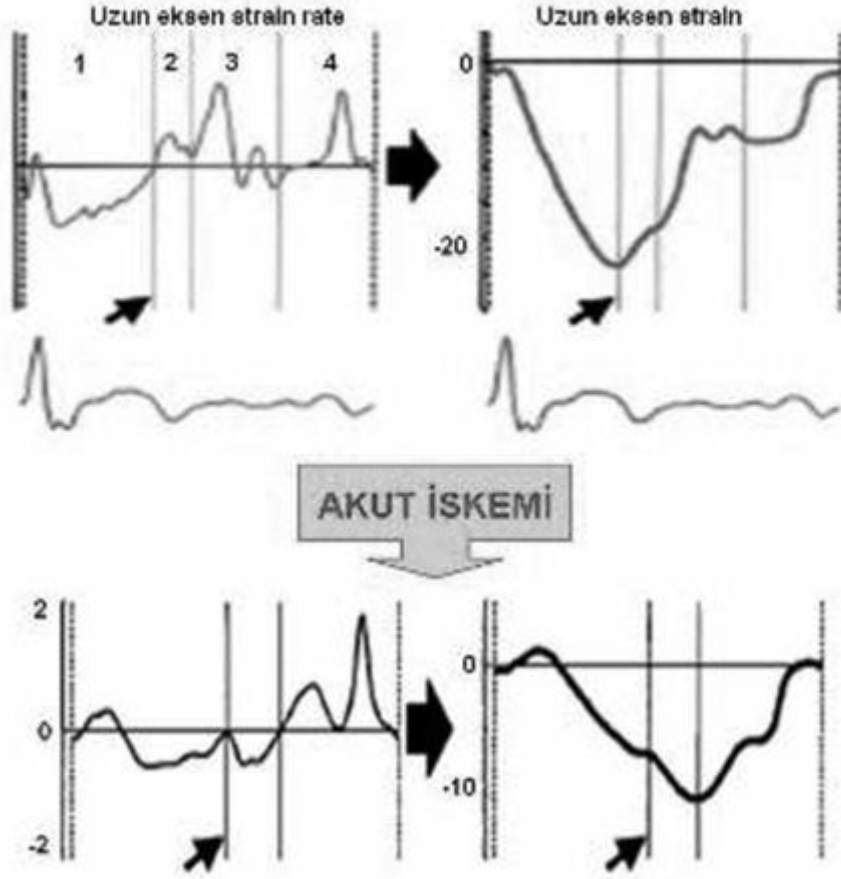
Teknik gelişme ve iyileşmelere rağmen strain ve strain rate görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanım alanı, hala konvansiyonel 2D ekokardiyografiye hareket, senkroni, hipokinezinin

varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı hakkın da ek bilgi sağlamakla sınırlıdır. SR tekniği temelde bölgesel işlev bozukluğunu görüntülemeyle ilgili olduğu için başlıca kullanım alanı iskemik kalp hastalığıdır. Ayrıca kardiyak resenkronizasyon tedavisinin takibi ve kardiyomiyopatiler gibi miyokard hastalıklarında işlevsel heterojenitenin belirlenmesinde ek bilgi sağlamaktadır.

### **Miyokard infaktüsünde Strain –SR görüntüleme**

Strain rate tekniğinin miyokardın farktüsü (MI)'nü belirlemede kullanıla bilirligi ile ilgili ilk uygulana bilirlık çalışması 1998 de yapıldı.(81) Garot ve ark. 1999'da Akut MI' lı segmentlerin kısa eksen endo-epikardial sistolik VG'lerinin (transmural SR) kontrol segmentlere göre belirgin olarak düşük olduğunu tespit etti. (82) MI' da parametrik renkli SR tekniği ile yapılan ilk klinik çalışmada, uzun eksen kısalma standart ekokardiyografide sistolik kalınlaşma ile karşılaştırıldı ve iki yöntemin bir biriyle uyumlu sonuçlar verdiği (Kappa 0.63) tespit edildi. (83) Benzer bir şekilde diğer bir MI çalışmasında da Kappa 0.64 tespit edildilerken her iki çalışmada renkli SR tekniğinin MI tespitin de duyarlılığını %70, özgüllüğünü %90 olarak belirledi.(84)

Jamal ve arkadaşları zirve sistolik değerlerindeki azalmaya ek olarak: 1) izovolümik SR' in tersine dönmesi, 2) azalmış ve gecikmiş sistolik kısalma, 3) Aort kapak kapanması sonrasında sarkan post sistolik kısalma ve 4) erken diyastolik uzamanın azalması gibi infaktlı segmentlere özgü diğer strain –SR bulguları ilk olarak tanımlanmıştır.( şekil.19). Son olarak SPECT ile saptanan sabit perfüzyon defektlerini kaynak alan bir çalışmada infaktlı segmentleri tanımada segmenter SR'in segmenter hızlardan daha üstün olduğu bildirilmiştir(85). Bu çalışmada, MI segmentlerini renkli SR, %91 duyarlılık, %84 özgüllükle tanırken; RDD için duyarlılık ve özgüllük % 63 ve %73, B-mode için %78 ve %71 ve anatomik M-mod için %87 ve %77 olarak tespit edilmiştir.

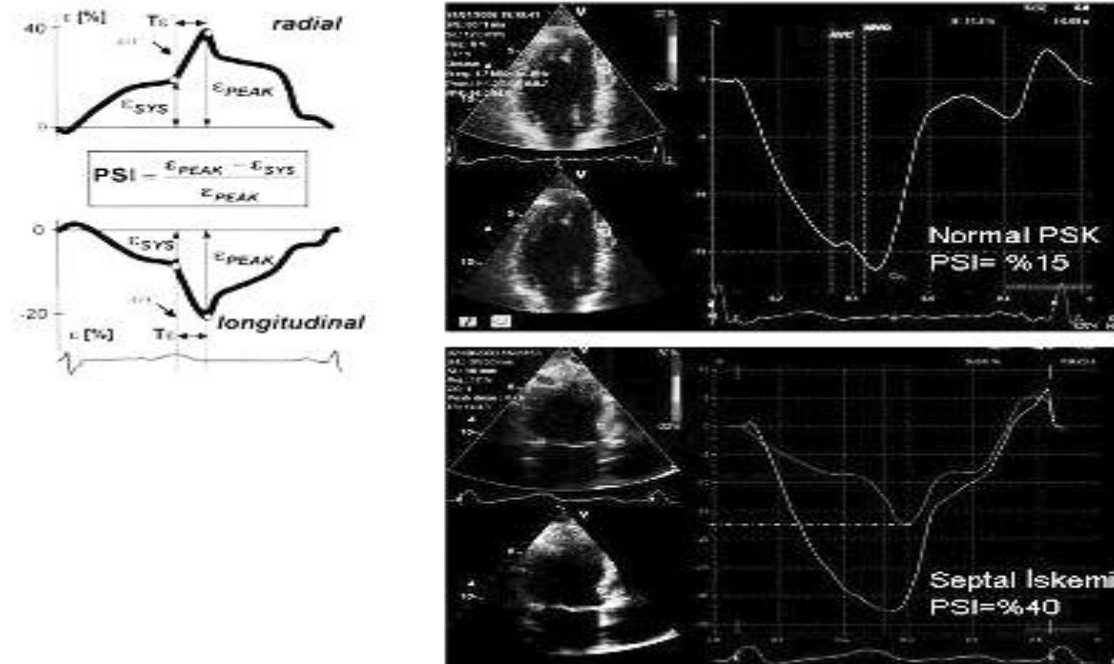


Şekil.19: Üstte normal, altta ise akut iskemide uzunlamasına SR ve strain-zaman eğrilerinin şematik gösterimi. Akut iske mi ile SR eğrilerinde gözlenen en belirgin değişiklikler 1) izovolü mik kontraksiyon dalgasının geniş ve bifazik olması, 2) sistolik kılalma hızının azalması (S ampültüdünde azalma) ve gecikmesi 3) oklarla işaretlenmiş aort kapak kapanmasından sonraki izovolü mik relaksasyon fazına sarkan ikinci bir kılalma (postsistolik kılalma), 4) ereken diyastolik uzama ampültüdünde azalma, geç diyastolik uzama ampültüdünde artış. Akut iskemide SR eğrilerinde gözlenen bu değişiklikler strain eğrilerine tipik olarak sistolik kılalma miktarında azalma ve maksimal sistolik kılalmanın Avc sonrasında sarkması (postsistolik kılalma) olarak yansır. (Avc: Aort kapak kapanması).

Post-sistolik kılalma

Post-sistolik kısıalma ( PSK), strain- SR görüntüleme ile uzun eksen kesitlerde sol ventrikül segmentlerinde aort kapak kapanmasından sonra tespit edilen kısıalma şeklindeki negatif deformasyon olarak tarif edilir. PSK varlığının doğru yorumlanması için tariften de anlaşıldığı gibi aort kapak kapanması( Avc) zamanı bilmek gereklidir.

Akut MI' lı segmentlerde PSK varlığı ilk olarak Jamal ve ark. tarafından gözlenmiş ve diğer bir tanıkriteri olabileceği bildirilmiştir.(86) Uzun takipli bir başka çalışmada PSK in farklı segmentlerin %60' da, peri-infarctsınır segmentlerin %29 unda ve normal segmentlerin %5'inde tespit edilmiştir.(87) Sınır segmentlerdeki PSK bir hafta içerisinde tamamen kaybolurken, infarktlı segmentlerin ise 3 ay sonun dayarisında kaybolmuştur. İskemik ve infarktlı segmentleri ayırtetmede SR ve strain görüntüleri birlikte kullanmak gerekir. Ayrıca PSK normal segmentlerin %30 unda da tespit edilmiş tir.(88) Ancak normal segmentlerde gözlenen PSK hemen daima normal sistolik strain ile birlikte dir. Normal ve patolojik PSK ayırımında en iyi kesim değerleri PSK absölu değerinin > %2,5 veya total straine oranının > %25 olmasıdır (Şekil.20).



**Şekil.20:** Postsistolik kısıalma özellikle sağlıklı normal gençlerin sol ventrikül apikal segmentlerinde de görülebilir (sağ üstte). Ancak bu daima normal sistolik kısıalma ile

**birliktedir. Bu nedenle, hesaplanma yöntemi sol üstte şematik olarak gösterilen postsistolik indeks (PSI) normal fizyolojik PSK da %25'in altındadır. Sağ altta beyaz strain-zaman eğrisi normal kısalan bazal septumdan, koyu strain eğrisi ise iskemik apikal septumdan elde edilmiş olup karakteristik olarak iskemik apikal segment strain eğrisinde sistolik strain azalmış ve maksimal strain postsistolik fazda gerçekleşmekte, PSI %40 ile belirgin patolojik PSK olduğunu düşündürmektedir**

### **Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin değerlendirilmesi**

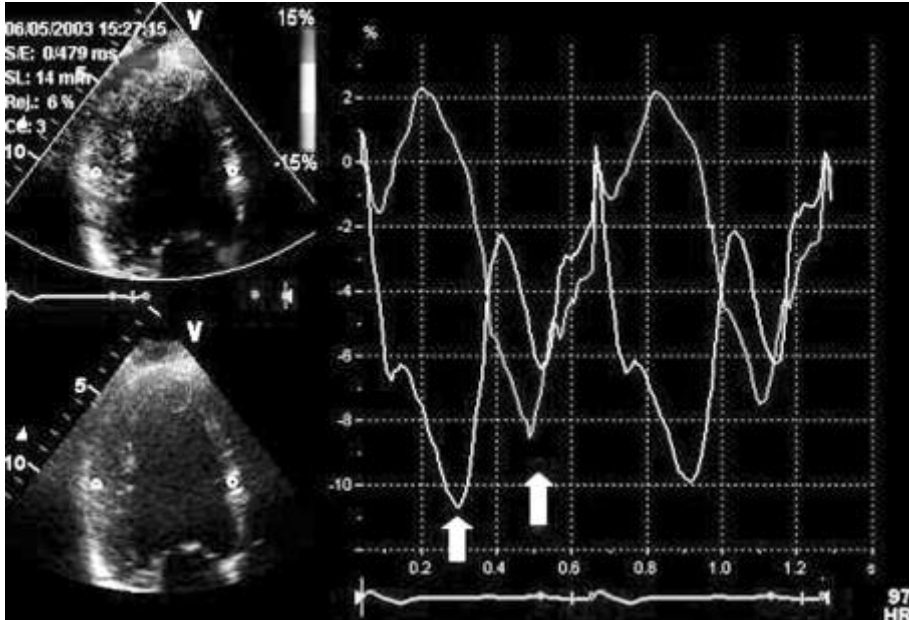
Sol ventrikül içi ileti gecikmesi, özellikle soldal bloğu (LBBB) sistolik işlevi olumsuz etkileyen bir kontraktıl asenkroniye neden olur. (89) Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) intraventriküler ileti gecikmesi ve ileri kalp yetersizliği semptomları olan hastalarda, iki odacıktan eş zamanlı veya sıralı pace stimilasyonu ile bozulmuş sol ventrikül kontraksiyon senkronisini düzelterek işlevsel kapasite, sol ventrikül boyutları, EF 'si ve prognozu iyileştirdiği birçok çalışmayla yeni bir tedavi yöntemidir.( 90,91)

Bu alanda strain-SR görüntüleme tekniği teorik olarak yüksek temporal keskinliği ve komşu segment çekme etkilerinden bağımsız olarak lokal deformasyonu gösteriyor oluşu nedeni ile avantajlıdır.

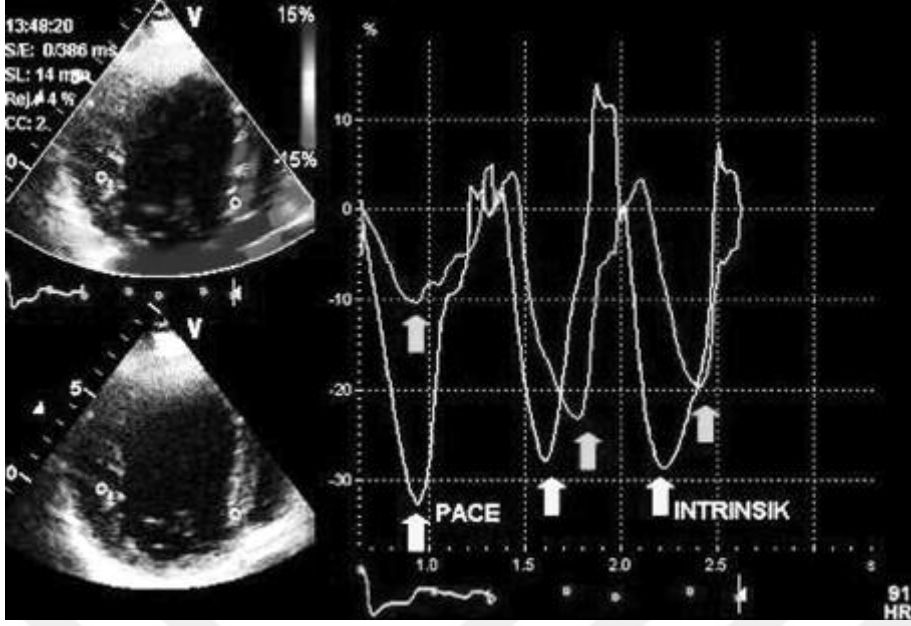
Kardiyak resenkronizasyon tedavisine uygun hastaları belirlemede mekanik asenkroninin ciddiyetini ve mekanizmasını belirlemek kadar uygun pace stimilasyonu ile resenkroninin sağlanabileceğini öngörmek te gereklidir. Bu güne kadar SR görüntülemenin KRT'yi yönlendirmede klinik kullanımına dair çalışmalar az sayıda ve çoğunlukla DD temelli SR tekniğiyle yapılmış olsada özellikle ST tekniğinin geliştirilmesi bu alan daki çalışmaların önünü açmaktadır. Sogard ve ark.(92) KRT uzun dönem yanıtı değerlendirdikleri 20 hastalık seride; 2 den fazla sol ventrikül bazal segmentinde "gecikmiş uzunlamasına kontraksiyon" (DLC) tespit edilmesinin KRT'ye uzun dönem yanıtı öngördürdüğünü ve altıncı aydaki EF değişimi ile bazal DLC miktarının bağıntılı olduğunu bildirmiştir.

Breithardt ve ark.(93) KRT uygulanan hastalarda kalp pili kapalı ve açıkken septum ve lateral duvar kantitatif bölgesel strain analizlerini yaptıkları çalışmalarında LBBB'nin sıklıkla asenkron kasılmaya neden olduğunu tespit etmiştir. Hastaların çoğunluğunda, LBBB'nin karakteristik erken septal ve gecikmiş lateral uzunlamasına kısalmaya neden olduğu ve KRT ile resenkroni sağlandığı gösterilmiştir (Şekil.21 a-b). Bu çalışmanın diğer önemli bir bulgusu ise bölgesel hareket ve deformasyon zamanlaması arasındaki disosiyasyonun bir kez daha gösterilmesidir. Bu durumda KRT analizi için strain eğrilerinin incelenmesi daha basit ve güvenilir görünmektedir.

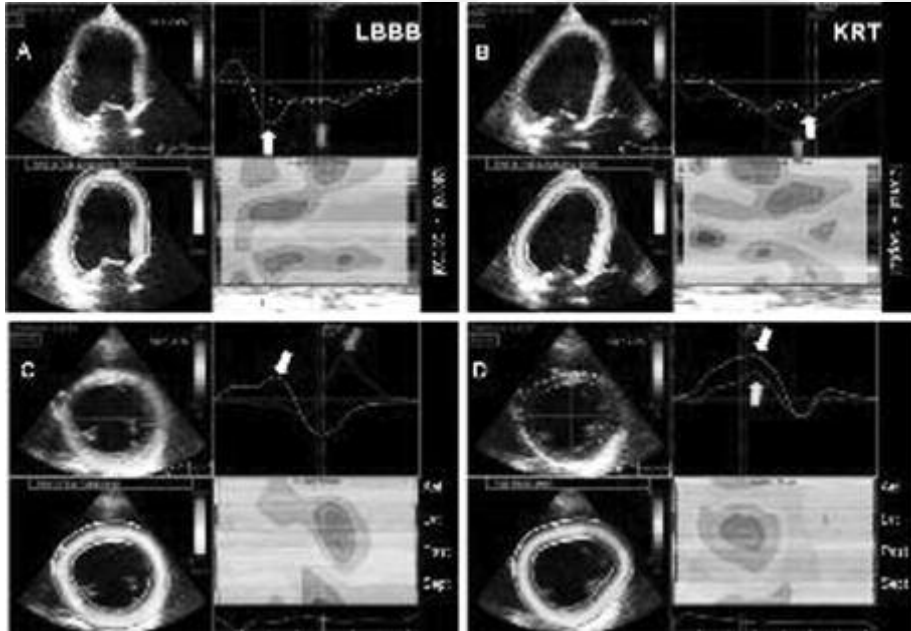
Yeni geliştirilen ve 2D gri skaladan yararlanan ST ekokardiyografi ile strain ve SR görüntüleme tekniği sol ventrikül deformasyonu ve hızını hem uzun eksen hemde transvers kesitlerde KRT değerlendirmesine yete bilecek bir temporal keskinlikle sağlayabilmektedir. Üç boyutlu manyetik rezonans inceleme ile doğrulaması olması, daha basit ve tekrar edilebilirliği daha iyi olan bu teknik KRT'yi değerlendirmede henüz yayınlanmış kapsamlı çalışması(94, 95) olmamakla birlikte gelecek vaat etmektedir (Şekil. 22).



**Şekil.21 a: Sol dal bloğu (LBBB) olan dilate kardiyomyopatili bir hastada septum ve lateral duvar ortalarından ardışık iki kalp siklusunda kaydedilen strain-zaman eğrileri.**



**Şekil.21 b:** Biventriküler pace-maker ile KRT uygulanan bir hastanın ilki pace çalışırken ardından gelen ikisi pace kapatıldığında ardışık üç siklus boyunca septal ve lateral duvar ortalarından kaydedilen strain-zaman eğrileri.



**Şekil.22:** Bu örnekte KRT uygulanan bir hastanın uzunlamasına ve transvers 2D strain analizleri görülmektedir.

### 3- ÇALIŞMA

#### MATERIAL ve METOD

**Giriş ve Amacı:** Kronik total lezyonlar girişimsel kardiyolojide rekanalize edilmesi en zor ve en kompleks lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını etkileyen akut ve kronik iskemi süreci ilk önce ventrikülün longitudinal hareketini bozar. Dolayısıyla sağ koroner arteri total tıkalı hastaların revaskülarizasyondan sonra sol ventrikül sistolik global ve regional fonksiyonların değerlendirilmesinde longitudinal hareketin ( strain ve strain rate) değerlendirilmesi hastalık süreci, miyokard viabilitesi hakkında önemli bilgiler vereceğini düşünerek sol ventrikül fonksiyonlarını 2-D speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilmeyi amaçladı.

#### Olguların seçimi:

Hastanemiz anjio servisine başvuran, aşağıdaki kriterlere uyan, ardışık hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 25 hasta çalışmaya dahil edildi. RCA % 100 tıkalı, aynı zamanda rentrop 2-3 kollateral doluş izlenen damarda (LAD/CX) kritik lezyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. 25 hastanın hepsinin ya pozitif efor testi yada eforla anjinaları olduğu için canlılık araştırılması yapılmadı. İşlem öncesi transtotatik ekokardiyografi yapılan hastaların tamamında segment hareket( hipokinezi ve akinezi) kusuru izlendi ve bu segmentler daha çok RCA 'nın beslediği miyokard segmentlerinde izlendi. Kronik böbrek yetmezliği, dekompanse kalp yezmezliği, kronik atriyal fibrilasyon, ileri derece kapak yetmezliği olan ve miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Sağ sistemi başarılı şekilde revaskülarize edilemeyen hastalarda çalışmadan çıkarıldı.

## **Kullanılan yöntem:**

### **Ekokardiyografik inceleme**

Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi(VIVID 7; GE,Medical Systems Milwaukee WI) ile yapıldı. Biplane Simpson yöntemiyle LVEF, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleri hesaplandı. Hesaplanan bu volümler vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volüme indeksleri hesaplandı. Hastalar ekspiryum sonunda nefeslerini tutması istenerek ardışık 3 siklus görüntü kaydı yapıldı ve Echo Pac 8 de analizleri yapıldı. 2D speckle tracking strain ve SR eğrilerini elde etmek için Sol Ventrikülün bütün duvarları bir kalp siklusunun gri skala B-mode imajları kullanıldı. Yüksek frame rate (60-90 Hz) kullanılarak görüntüler elde edildi. İki aşamalı izleme algoritması kullanılarak yazılım programı kullanıldı (EchoPAC PC 2D strain, Version 59, GE Vingmed Ultrasound). Sistol sonunda bazal Sol Ventrikül serbest duvarından başlayarak septum bazaline kadar ilgi alanı (İA) endokardial sınır boyunca manuel işaretlendi ve İA'nın genişliği duvar kalınlığını kapsayacak şekilde ayarlandı. İzlenen İA'ı görsel olarak kontrol edildi ve gerekli olduğunda ayarlandı. Görüntüler off-line olarak değerlendirilip global, 4-3-2 boşluk longitudinal strain ve strain rate verileri elde edildi. Hastaların perkutan girişim öncesi, girişim sonrası 24. saat ve 1. ay CRP'lerine bakıldı.

### **Takip**

Hastalara perkutan girişim öncesi, girişim sonrası 24. Saat ve 1. Ayda kontrol transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı.

### **İstatistiksel Analiz:**

Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler sayı (yüzde) şeklinde verildi. Bazal,24. saat ve 1. aydaki ölçümler arasındaki fark general lineer model (tekrarlı

ölçümlerde varyans analizi) kullanılarak test edildi. Modelde anlamlı saptanan parametrelerin post-hoc analizi Bonferroni düzeltmeli t testi ile test edildi. Anlamlı saptanan parametreler arasında korelasyon bakıldı. (Pearson korelasyon testi ile test edildi). Korelasyonlar anlamlı saptanan parametrelerde değişimlerdeki fark ( $\delta$ ) alınarak uygulandı (Bazal ve 1.aydaki değişimler). Tüm istatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11,5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.



## BULGULAR

### Hasta karakteristikleri

Kardiyoloji kliniğimize elektif şartlarda koroner anjiyografi olmak üzere yatırılan ve koroner anjiyografilerinde sağ koroner arteri proksimalden tıkalı olup aynı zamanda sol sistemden retrograd doluş izlenen 25 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların anjiyografik sonuçları deneyimli iki kardiyolog tarafından yorumlandı. Sağ sistemleri revaskülarize edilmeden bazal olarak ekokardiyografileri yapıldı. Hastalar işlemin 24.saatinde tekrar ekokardiyografileri yapılarak değerlendirildiler.Tüm hastalar ACC/ AHA ve ESC'nin girişim önerileri çerçevesinde tedavi aldılar, hiçbir hastada girişimle ilgili bir komplikasyon gelişmedi. 25 hastanın (ortalama yaş  $59,2 \pm 7.84$ , 5 kadın hasta) diyabet oranı %11, hipertansiyon oranı ise %12 idi. Hastalardan 7 tanesi aspirin, 9 tanesi  $\beta$  bloker 5 tanesi ise statin tedavisi almaktaydı. Hastaların hepsinde anjiyografik olarak rentrop 2 – 3 doluş mevcuttu (Tablo 1).

**Tablo.1 Bazal demografik ve klinik özellikler:**

<b>Değişkenler</b>	
Yaş, yıl	59.2 $\pm$ 7.84
Kadın cinsiyet	5 (20.0)
Diyabet	11 (44.0)
Hipertansiyon	12 (48.0)
Dislipidemi	8 (32.0)
Sigara	14 (56.0)
Aile öyküsü	6 (24.0)
İlaç kullanımı öyküsü	
ASA	7 (28.0)
B bloker	9 (36.0)
ACE-I/ARB	10 (40.0)
Statin	5 (20.0)
Kollateral doluş	2 – 3

Datalar ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

### **Sol ventrikül volüm ve fonksiyonlar**

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bazale göre 24 saat ve 1 ayda anlamlı bir değişiklik izlenmedi (  $50.01 \pm 7.16$  vs  $50.3 \pm 7.18$ ,  $p=0.059$ ). Ancak sol ventrikül end-sistolik volüm ( $70.4 \pm 14.4$  vs  $41.4 \pm 15.4$ ) ve volüm indeksi ( $37.7 \pm 9.8$  vs  $22.2 \pm 9.1$ ) ( Şekil. 24) ve aynı şekilde sol ventrikül end-diyastolik volüm ( $123.2 \pm 17.6$  vs  $98.9 \pm 20.09$ ) ve volüm indekslerinde ( $60.0 \pm 8.6$  vs  $48.3 \pm 9.8$ ) ( Şekil. 25) anlamlı bir azalma izlendi (hepsi için  $p<0.001$ , datalar bazal ve 1. ay arasındaki fark için verilmiştir). Ayrıca miyokardiyal performans indekste de bazale göre birinci ayda anlamlı bir düzelme izlenmiştir ( $0.55 \pm 0.08$  vs  $0.48 \pm 0.08$ ,  $p<0.001$ ) ( Şekil.26).

### **Sol ventrikül strain ve strain rate parametreleri**

İşlem sonrası sol ventrikül apikal dört boşluk ( $-19.0 \pm 3.2$  vs  $-21.0 \pm 3.5$  vs  $23.0 \pm 3.9$ ,  $p<0.001$ ), 2 boşluk ( $-18.1 \pm 4.0$  vs  $-21.0 \pm 5.0$  vs  $-24.3 \pm 5.7$ ,  $p<0.001$ ), 3 boşluk ( $-17.9 \pm 3.9$  vs  $-20.7 \pm 4.9$  vs  $-24.1 \pm 5.6$ ,  $p<0.001$ ) ve global longitudinal kesitlerden alınan strain parametrelerinde ( $-18.36 \pm 3.61$  vs  $-20.93 \pm 4.43$  vs  $-23.94 \pm 4.87$ ,  $p<0.001$ ) bazale göre anlamlı düzelme saptandı. ( Şekil.27-28-29-30-31-32)Bazale göre ikiyeşerli karşılaştırmalarda hem 24. saat hemde 1. ayda anlamlı düzelme saptanmıştır (tüm ikili karşılaştırmalar için  $p<0.001$ ). Aynı şekilde apikal 4-3-2 boşluklardan ayrı ayrı alınan strain rate kayıtlarında da benzer şekilde devamlı bir düzelme izlenmiştir (hepsi için  $p<0.001$ ). Sayısal değerler tablo 2 de verilmiştir.

**Tablo.2 Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası ekokardiyografik ve strain parametreleri**

	Bazal	24.saat	1.ay	P değeri
LVEF,%	50.01 ± 7.16	50.04 ± 7.15	50.3 ± 7.18	0.059
LVEDV	123.2 ± 17.6	117.5 ± 17.03	98.9 ± 20.09	<0.001
LVESV	70.4 ± 14.4	56.7 ± 14.9	41.4 ± 15.4	<0.001
LVEDVINDEX	60.0 ± 8.6	57.3 ± 8.3	48.3 ± 9.8	<0.001
LVESVINDEX	37.7 ± 9.8	30.5 ± 9.4	22.2 ± 9.1	<0.001
MPI	0.55 ± 0.08	0.54 ± 0.09	0.48 ± 0.08	<0.001
LONG4S	-19.0 ± 3.2	-21.0 ± 3.5	-23.0 ± 3.9	<0.001
LONG2S	-18.1 ± 4.0	-21.0 ± 5.0	-24.3 ± 5.7	<0.001
LONG3S	-17.9 ± 3.9	-20.7 ± 4.9	-24.1 ± 5.6	<0.001
LONG4SR	-1.06 ± 0.18	-1.21 ± 0.20	-1.38 ± 0.26	<0.001
LONG2SR	-0.98 ± 0.26	-1.20 ± 0.32	-1.42 ± 0.35	<0.001
LONG3SR	-0.97 ± 0.23	-1.19 ± 0.30	-1.41 ± 0.34	<0.001
GLOBLONG	-18.36 ± 3.61	-20.93 ± 4.43	-23.94 ± 4.87	<0.001

Datalar ortalama ± standart sapma veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir.( LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDV: Sol ventrikül end-diyastoli volüm, LVESV: Sol ventrikül end-sistolik volüm, LVEDVINDEX: Sol ventrikül end-dyastolik volüm indeksi, LVESVINDEX: Sol ventrikül end-sistolik volüm indeksi, MPI: Miyokard performans indeksi, LONG4S: Longitudinal 4 boşluk strain, LONG2S: Longitudinal 2 boşluk strain, LONG3S: Longitudinal 3 boşluk strain, LONG4SR: Longitudinal 4 boşluk strain rate, LONG2SR: Longitudinal 2 boşluk strain rate, LONG3SR: Longitudinal 3 boşluk strain rate, GLOBLONG: Global longitudinal strain.)

## **Korelasyonlar**

Korelasyon analizinde bazale göre apikal 3 boşluktan alınan kayıtlarda delta strain (bazal – 1.ay) ile delta LV end-sistolik volüm index ( $r = -0.42$ ,  $p=0.039$ ) ve end-diyastolik volüm index ( $r = -0.49$ ,  $p=0.011$ ) anlamlı ters korelasyon saptandı. (Şekil.23) Aynı şekilde apikal 2 ve 4 boşluktan alınan parametrelerle de anlamlı korelasyon saptandı.

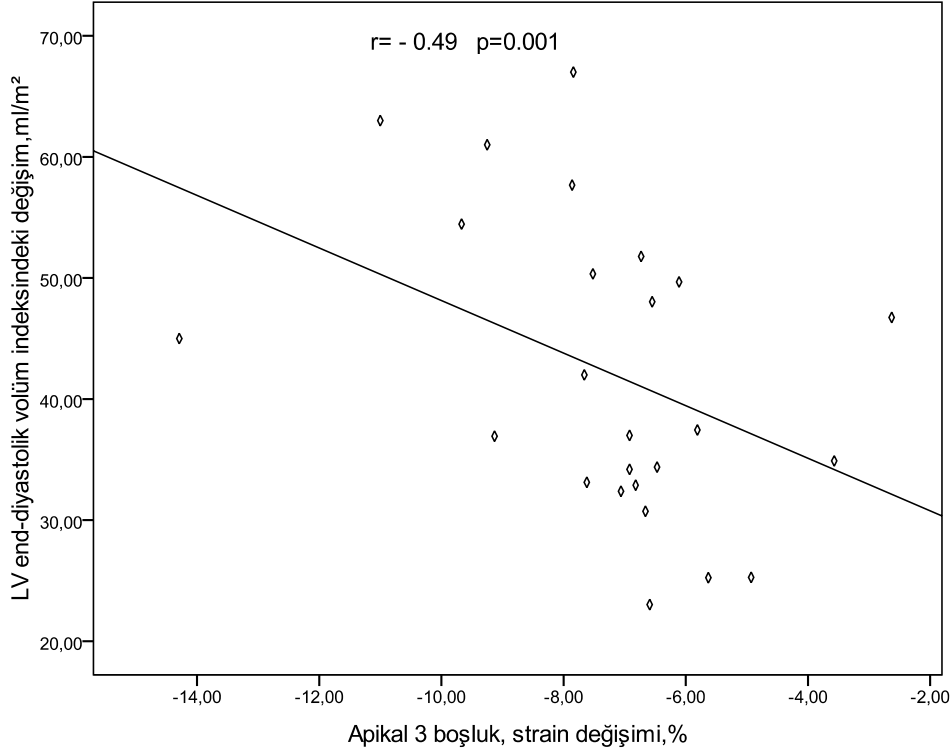
Apikal 3 boşluktan alınan kayıtlarda delta strain rate ile end-sistolik volüm index ( $r = -0.46$ ,  $p=0.022$ ) ve end-diyastolik volüm index ( $r = -0.39$ ,  $p=0.049$ ) ile anlamlı korelasyon saptandı.

(Diğer anlamlı korelasyonlar tablo.3 te özetlenmiştir). Ancak strain ve strain rate parametreleri ile delta SVEF ve delta miyokardiyal performans index arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

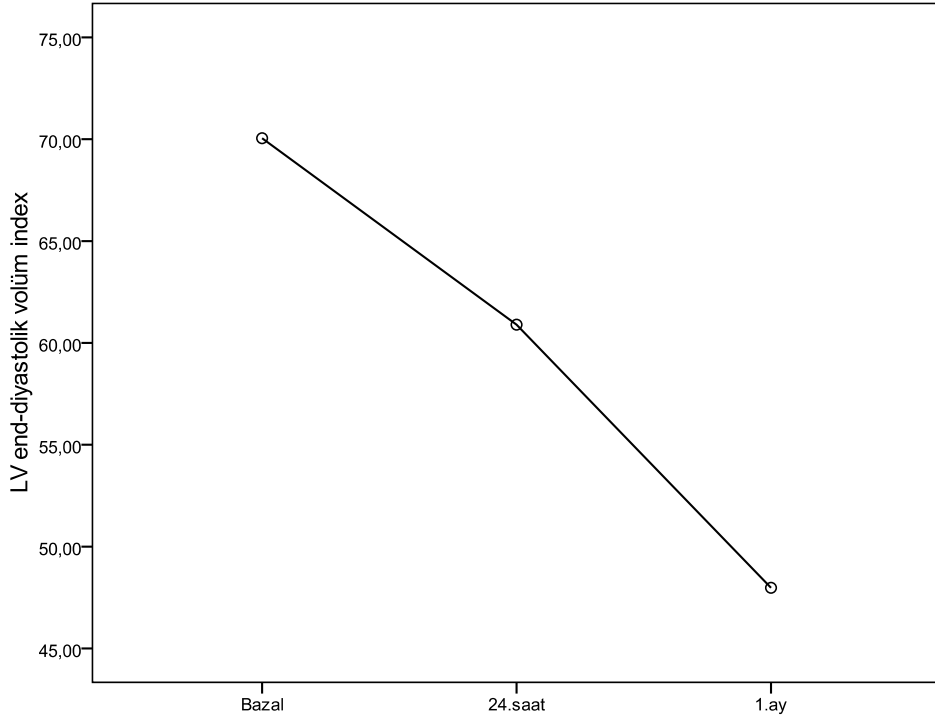
**Tablo.3 Korelasyonlar (bazal ve 1. aydaki farklılara göre, delta değerleri)**

	R	P
LONG2S		
LVEF	0.20	0.34
LVEDVİNDEX	-0.41	0.043
LVESVİNDEX	-0.40	0.044
MPI	0.14	0.48
LONG3S		
LVEF	0.09	0.67
LVEDVİNDEX	-0.49	0.011
LVESVİNDEX	-0.42	0.039
MPI	0.10	0.61
LONG2SR		
LVEF	0.20	0.31
LVEDVİNDEX	-0.48	0.015
LVESVİNDEX	-0.44	0.026
MPI	0.12	0.56
GLOBAL S		
LVEF	0.03	0.98
LVEDVİNDEX	-0.54	0.005
LVESVİNDEX	-0.39	0.048
MPI	0.047	0.80
LONG3SR		
LVEF	0.07	0.74
LVEDVİNDEX	-0.46	0.022
LVESVİNDEX	-0.39	0.049
MPI	0.02	0.91

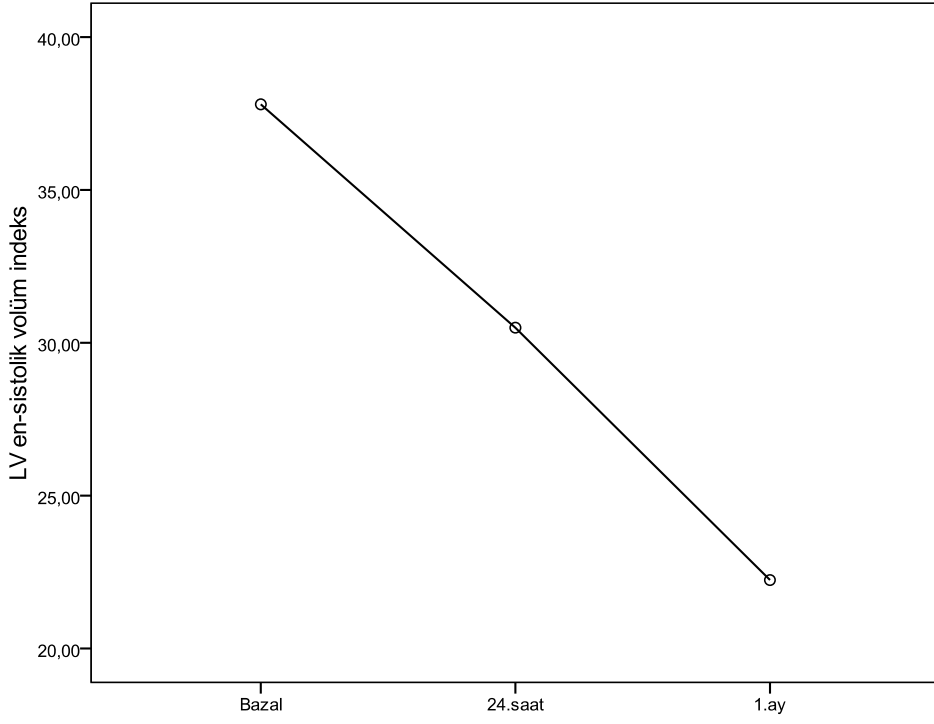
Datarlar ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir.



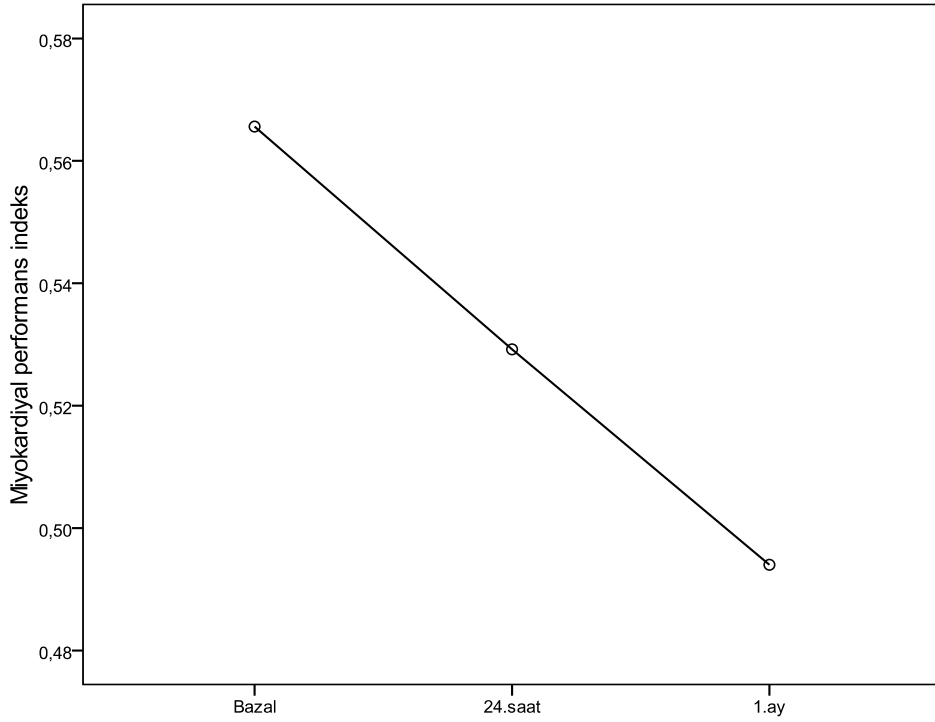
**Şekil.23: Sol ventrikül end-diyastolik volüm indeksi değişimi ile apikal 3 boşluk strain değişimini gösteren saçılım grafiği.**



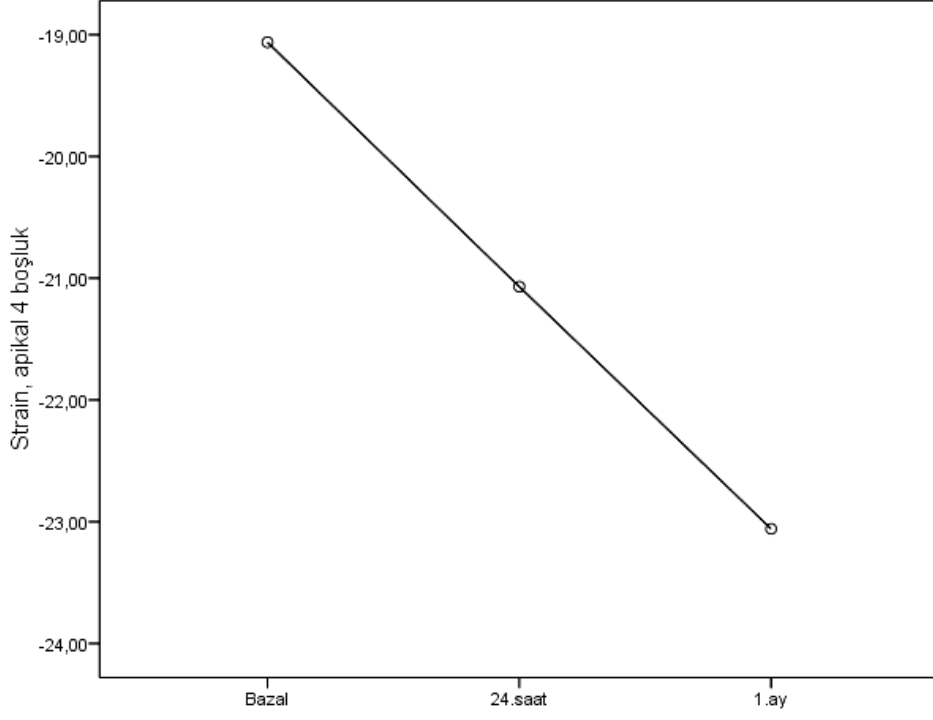
**Şekil.24: LV end-diyastolik volüm index değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



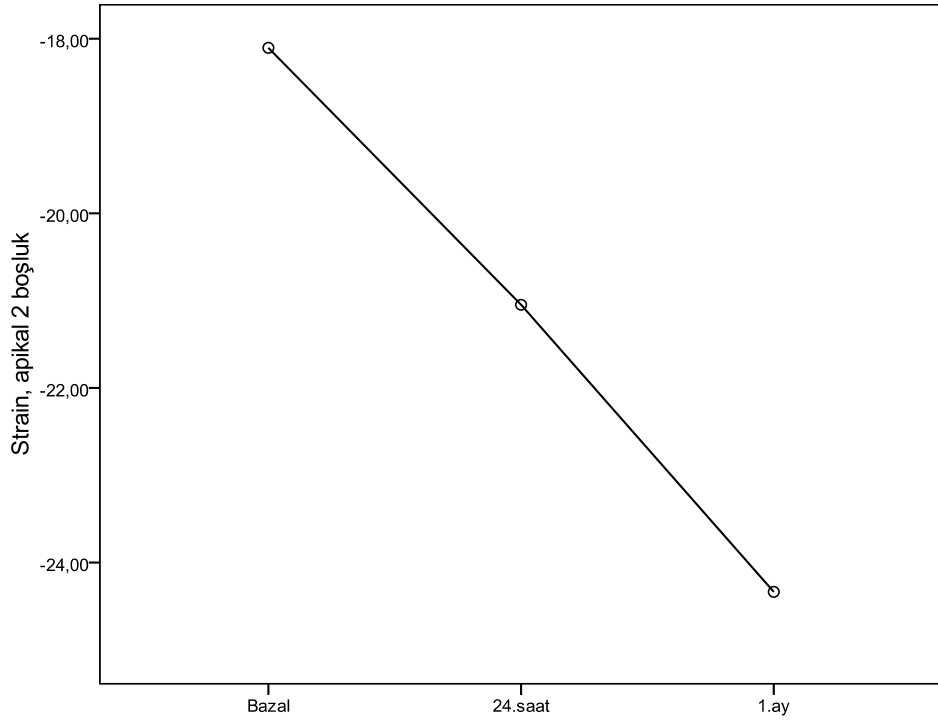
**Şekil.25: LV end-sistolik volüme indeks değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



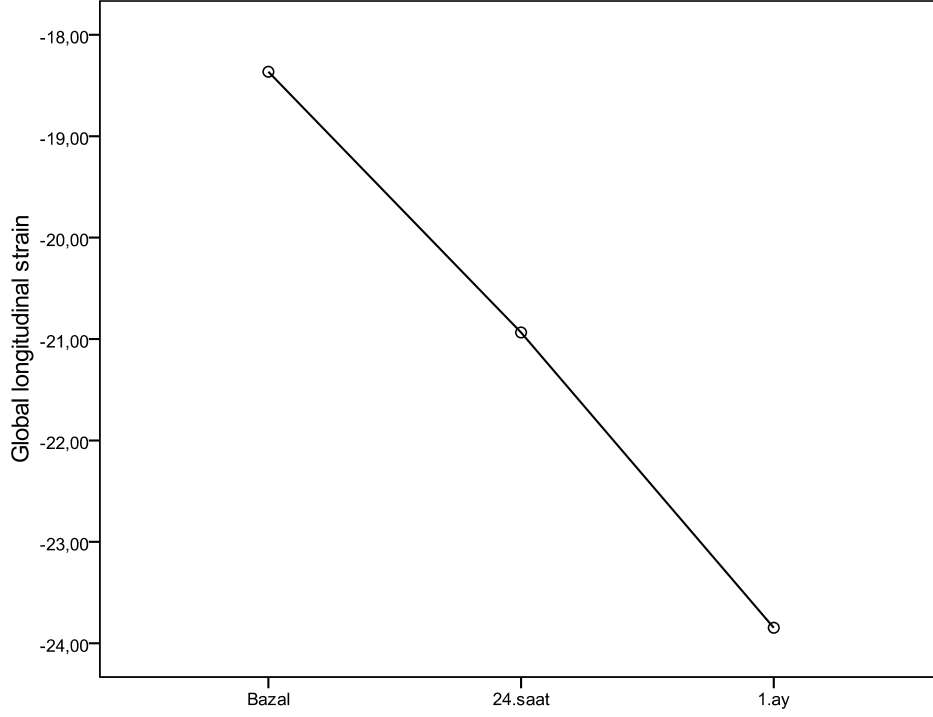
**Şekil.26: Miyokardiyal performans indeks değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



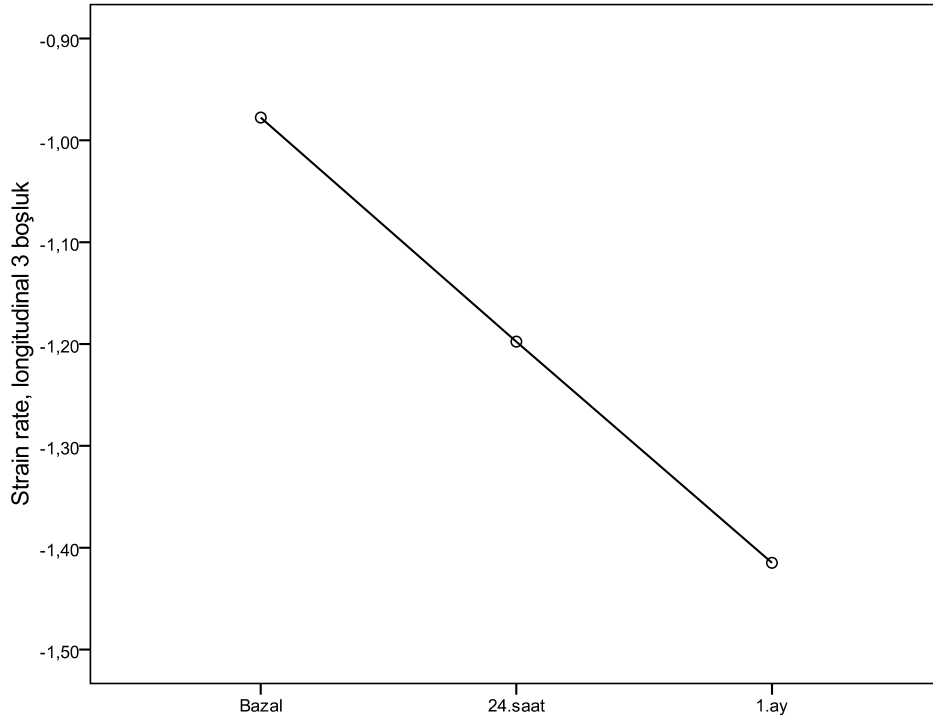
**Şekil.27: Strain, apikal 4 boşluk değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



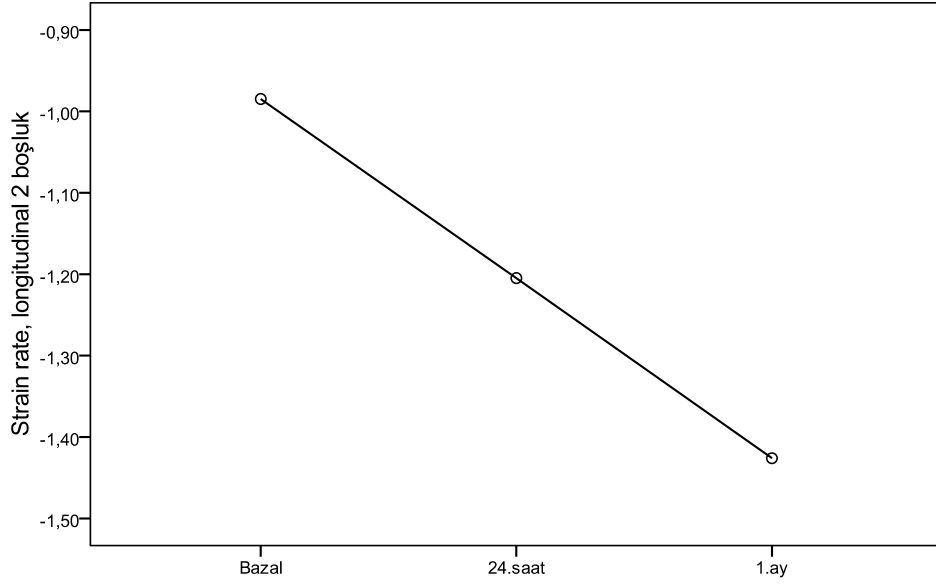
**Şekil.28: Strain, apikal 2 boşluk değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



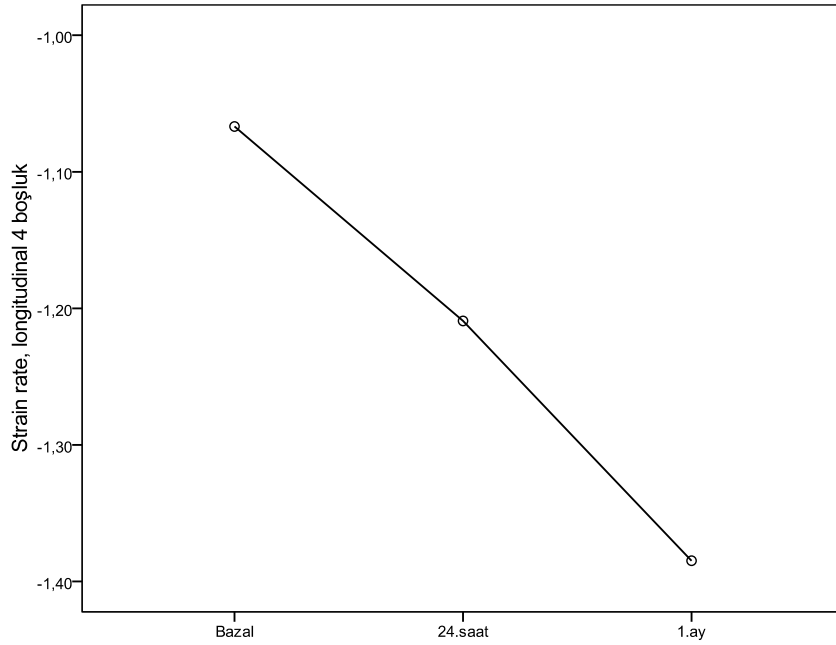
**Şekil.29: Global longitudinal starin değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



**Şekil.30: Strain rate, longitudinal 3 boşluk değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



**Şekil.31: Strain rate, longitudinal 2 boşluk değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**



**Şekil.32: Strain rate, longitudinal 4 boşluk değişiminin bazal, 24. Saat ve 1. Aydaki değişimi.**

## TARTIŞMA:

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, sol ventrikülün ejeksiyon kapasitesi olarak tanımlanabilir. Ejeksiyon kapasitesi, ventrikül miyokardının kontraktil kapasitesi dışında preload afterload ve kalp hızından da etkilenir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirilirken esas değerlendirilmek istenen ventrikülün kontraktil özellikleri olsa da ölçümde kullanılan birçok yöntem kontraktilite dışındaki bu faktörlerden belirgin olarak etkilenir. Sonuçta ventrikülün kontraktil özelliği değişmeden, değişen diğer faktörlerden dolayı farklı zamanlarda farklı ölçümler yapılabilir.(96) Kalbin miyokart lifleri birbirine sarmal şekilde sarılmış üç tabakadan oluşur. Subendokardiyal ve subepikardiyal lifler sol ventrikülü uzun ekseninde sararlar ve sistol sırasında %10-12 kısalarak sol ventrikülün ejeksiyon görevini yerine getirirler (longitudinal hareket). Sirkumferansiyel lifler orta tabakada bulunur ve sistol sırasında kasılarak ventrikül içi basıncı artırır (radial hareket)(77). Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını etkileyen birçok hastalık süreci ilk önce ventrikülün longitudinal hareketini bozar. Dolayısıyla sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde longitudinal hareketin değerlendirilmesi hastalık süreci hakkında önemli bilgiler verir(78).

Global olarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken alınan ölçümler volüm bağımlıdır ve geometrik öngörülere dayanır. Segmenter duvar hareket değerlendirilmesi ise görüntü kalitesi ve değerlendiricinin tecrübesi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iki boyutlu ekokardiyografi günlük pratikte ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olmakla beraber ventrikülün gerçek kontraktil yeteneğini değerlendirmek açısından birçok dezavantaja sahiptir.

Doku Doppler prensiplerini kullanılarak teknolojik gelişmelerin katkısıyla miyokart fonksiyonlarını değerlendirmek için yeni metotlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri strain ve strain hızı ile yapılan görüntülemeler ve ölçümlerdir. Strain, bir yapının kuvvet karşısında

orijinal haline kıyasla oluşan deformasyonu olarak tanımlanırken, strain hızı birim zamanda oluşan deformasyon olarak tanımlanmaktadır. Normal radial pik sistolik strain %50-70 (kalınlaşma) longitudinal pik sistolik strain %20-30'dur (kısalma). Longitudinal strain, strain hızı apikal görüntülerden elde edilebilir. Bununla beraber radial strain parasternal görüntülerden ve sadece posterior duvardan elde edilebilir. Diğer duvarların radyal strain, strain hızı ölçümleri yapılamaz. Dokunun içerisindeki deformasyonun ölçümü olduğu için doku Doppler ölçümlerde karşılaşılan ventrikülün sistol sırasında oluşturduğu kendi ve göğüs duvarı içerisindeki hareketlerinden etkilenme, strain strain hız ölçümlerinde görülmez. Bununla beraber yüklenme durumlarından etkilenir. Preload arttıkça artar, afterload artışı ve ventriküler dilatasyonda azalır. Bölgesel strain, strain hız ölçümleri ise yüklenme durumlarından daha az etkilenir ve kontraktiletiyi klinik pratikte değerlendirebilecek bir metottur.

İskemiye maruz kalan miyokarda hibernasyon yada stunning gelişebilir ve yeterli bir revaskülarzasyon sonrası miyokard fonksiyonlarında iyileşme beklenir. Speckle tracking ekokardiyografi ve kullanılan strain ile iskemi araştırması ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır(97, 98, 99, 100 ).Yapılan çalışmalarda strain ve strain rate'in subklinik iskemi göstermede anlamlı sonuçlara ulaştığıdır. Stefani ve et al. tarafından miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yapılan çalışmada sol ventrikül global longitudinal strain -% 15 alınması MRI ile karşılaştırıldığında ejeksiyon fraksiyonundan daha anlamlı bulunmuştur( sensitivitesi %90, spesifitesi %86).Bu sonuçlar gözle belirlenen miyokard kontraksiyon bozukluklarında hata payının fazla olduğu ve strain ile daha kantitatif sonuçlara ulaşılacağıdır. Akut iskemi: Bu durumda doku elastikiyeti henüz normal iken etkin intrinsik kuvvet yok olmuştur. Jamal ve ark.nın sirkumfleks arterde kısa süreli (20 sn) oklüzyon yaparak oluşturdukları akut iskemik deneysel modelde oklüzyon sonrası arterin perfüzyon alanının da miyokardiyal doku da

erken sistolik evrede incelleme, geç sistolik evrede bir miktar kalınlaşma ve takip eden belirgin post-sistolik kalınlaşma meydana gelmiştir.(86)

Kronik iskemi: Bu model hayvan deneylerinde sirkumflex arter içine bakır kaplı bir stent yerleştirilerek progresif olarak stent içi neointimal hiperplazi ve buna bağlı kritik stent içi darlık gelişmesi ile oluşturulmuştur. Kronik iskemi sırasında doku elastikiyeti normalken, etkin miyokardiyal kuvvet azalmış ancak kuvvet süresi uzamıştır. Çalışmaların sonucunda stent implantasyonundan ortalama dört hafta sonra iskemik dokuda azalmış pik sistolik deformasyon ve beraberinde belirgin post-sistolik deformasyon izlenmiştir.(101, 102)

Kronik total tıkanıklık koroner anjiyografi laboratuvarında %30 -%40 oranında görülmektedir. Perkutane koroner girişimler( PCI) son yıllarda KTO tedavisinde artmış olup anjiyoplastilerin %10- %15 oluşturmaktadır. Buna rağmen, PCI tedavisi görmüş CTO hastalarının miyokardiyal kontarktilte ve sol ventrikül volümleri üzerine olan etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. Daha önceki çalışmalarda PCI sonrası sol ventrikül fonksiyon ve volümlerine sol ventrikül anjiyografi yöntemi kullanılarak bakılmış ve sonuçlar tartışmalı çıkmıştır. ( 103,104) TOSCA çalışmasında nonakut tıkalı koroner arterlere yapılan girişimin 6.ayında yapılan ekokardiyografik değerlendirilmede, küçük ancak önemli oranda global ve regionel sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir.(105) Yine Sirnes P.A ve ark. yaptığı bir çalışmanın sonucunda uzun süreli ( > 4 ay) tıkalı kronik lezyonların ve anjina pectorisi olan hastaların revaskülarizasyonu sonrası 6-7.aylarında yapılan ekokardiyografik sol ventrikül değerlendirilmesinde global ve regionel fonksiyonların arttığı gösterilmiş ve artışı hiberne olan miyokard dokusunun revaskülarizasyondan faydasına bağlanmıştır. Timo Baks ve ark. ce-MRI kullanarak yaptığı çalışmada ilaç kaplı stent uygulanmasının sol ventrikül sistolik fonksiyon, volümler üzerine etkisi, global ve regionel sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmiştir; 6.ayda SVEF' de anlamlı düzelme olmadığı ancak işlem öncesine göre end-diyastolik ve end- sistolik volüme indekslerinde anlamlı azalma tespit edilmiş ayrıca

regionel olarak fonksiyonlarda artış izlenmiştir. Revaskülazasyona kadar disfonksiyonel ancak canlı miyokard saptana sol ventrikül end-sistolik volüm indeks ve ejeksiyon farksiyonu ile ilişkili iken, end-diyastolik volümle ilişkisiz olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada revaskülarizasyon öncesi MRI’da disfonksiyonel ama canlı miyokard saptanan hastaların revaskülarizasyon sonrası global ve regionel sol ventrikül fonksiyonlarının artış izlenmiştir.(106)

Bizim çalışmamızda SVEF’ da anlamlı bir artış izlenmezken, volümlerinde anlamlı artış izlendi. Ayrıca global strain ve regionel strain ve strain rate’i gösteren 2-3-4 boşluk değerlerinde hem 24.saat hemde 1.ayda anlamlı artışlar izlenmiş buda strain ve strain rate değerlerin sol ventrikül global ve segmenter longitudinal mekaniklerini olumlu olarak etkilemektedir. Yapılan korelasyon çalışmalarında bazale göre 1.ayda strain ve strain rate değerleri ile volüm indeksleri arasında korelasyon saptanmıştır. Başarılı revaskülarizasyondan sonra bazal değerlere göre artmış strain ve strain rate değerlerinin miyokardın viabilitesini göstermede faydalı olacağı kanısına varılmıştır. Başarılı şekilde revaskülarize edilen hastalarda özellikle 1. Ay da artmış strain ve strain rate değerlerinin hiberne olan *sol* ventrikül global ve segmenter fonksiyonlarının düzelmesi uzun sürdüğünü gösterir. Tüm bu parametrelerden bağımsız olarak sağ koroner arterin kronik tıkanıklığının revaskülarize edilmesi sol ventrikül longitudinal global ve segmenter strain ve strain ratenin 24. Saatte düzelmeye olması hastaların değerlendirilmesinde zaman ve olayın boyutu hakkında bizlere daha net bilgiler verecektir.

## SONUÇ:

Sonuç olarak sağ koroner arteri kronik tıklalı olan hastaların revaskularizasyonu miyokard kontraktilesini, miyokard longitudinal mekaniklerini ve sol ventrikul volümleri üzerine olumlu etki sağladığı gösterildi. Revaskularizasyon öncesi 2-D speckle tracking yöntemi ile bakılan ve azalmış strain ve starin rate değerleri disfonksiyonel ama canlı miyokard saptanan hastaların revaskularizasyon sonrası global ve regionel sol ventrikul fonksiyonlarının artışı ile ilşkli bulunmuştur.



#### 4- KAYNAKLAR:

1. Wong ND, Kannel WB, Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infraction: the Framingam Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-693
2. Fruchart JC, Neirman MC, Stroes ES, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109 III 15- III 19.
3. R. Ross and J.A. Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 295 (1976);369–377.
4. Williams KJ, Tabas I: Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536.
5. Kruth HS: Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:483.
6. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler thromb vasc biol* 1995;15:1652-1659.
7. Taso PS, Buitrago R, Chan JR, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997;96:934-940.
8. Cardona- Sanclemente LE, born gv.effects of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *Br J Pharmacol* 1995;114:1490-1494.
9. Anggrad E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206.
10. R. Ross. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
11. Williams SB,Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide –mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-574.
12. Resnick N, Yahav H, Khachigian LM,et al. Endothelial gene regulation by laminar shear stress. *Adv Exp Med Biol* 1997;430:155-164.
13. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;85:9-23.

14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-153.
15. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. 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 Apr;14(4):605–16.
16. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol*. 1999 Feb;90(2):153–6.
17. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science*. 1996 May 3;272(5262):6858
18. Rayment NB, Moss E, Faulkner L, Brickell PM, Davies MJ, Woolf N, Katz DR. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res*. 1996 Dec;32(6):1123–30.
19. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):619-22.
20. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998 Aug;139(2):205-22. 51
21. Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 1999 Apr-May;9(3-4):86-91.
22. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):1876-9
23. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999 Jul;145(1):33-43.
24. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warriar RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996 May 1;97(9):2130-8.
25. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest*. 1997 Jun 1;99(11):2752-61.

26. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts genderspecific effects on atherogenesis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup>mice. *J Interferon Cytokine Res.* 2002 Jun;22(6):661-70
27. Laurat E, Poirier B, Tupin E, Caligiuri G, Hansson GK, Bariety J, Nicoletti A. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2001 Jul 10;104(2):197-202.
28. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, Humbert Y, Chvatchko Y, Tedgui A. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001 Sep 28;89(7):E41-5.52
29. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Feb 1;102(5):1596-601. Epub 2005 Jan 21.
30. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren HG, Takeda K, Akira S, Bayard F, Hansson GK. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res.* 2003 Jul 1;59(1):234-40.
31. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb.* 1994 Aug;14(8):1305-14.
32. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis.* 1995 Apr 7;114(1):45-54.
33. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation.* 1999 Apr 13;99(14):1780-7.
34. Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p-1281, p1243
35. Ongen Z: Aterosklerozun patogenezi: Klinik Kardiyoloji. Erol C (editor), Birinci baskı baskı, Nobel Yayınevi, Ankara 2004, S:1-21.
36. Rifai N., Warnick G.R, Dominiczak M.H.(Editors). : Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press, Washington, 2000

37. Pyorala K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D., on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* ,15:1300-31, 1994.
38. Castelli W.P., Garrison R.J., Wilson P.W., Abbott R.D., Kalousdian S., Kannel W.B. :Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*, 256:2835-8, 1986
39. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. :Mortality rates after 10 years for participants of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: findings related to the a priori hypotheses of the trial. *Circulation*, 82:1616-28,1990.
40. Assmann G., Cullen P., Schulte H.: The Munster Heart Study (PROCAM): Results of follow up at 8 years. *Eur Heart J*,19(suppl A):A2-A11, 1998
41. WHO (World Health Organization Collaborative Study Group):European collaborative trial of the multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on the six-year results. *Lancet* , I:869-72, 1986.
42. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackey S.F., Superko R., Williams P.T., Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 89:975-90, 1994.
43. Roserberg L., Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med*. 322:213-217, 1990
44. Parish S., Collins R.: Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J*, 311:471 – 7, 1995.
45. 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*, 285:2486-2497, 2001.
46. Lee I.M. , Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E.: Physical activity and coronary heart disease in women: \_s “no pain, no gain” passe? *JAMA* ,285:1447-54, 2001
47. İcli A., Gok H., Altunkeser BB., Ozdemir K., Gurbilek M., Gederet TY., Sokmen G. :Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken donem yeni bir risk onbelirleyicisi olarak"Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin degerlendirilmesi.*Anadolu Kardiyol Derg* , 3:194-201, 2002.

48. Onat A., Uyarel H., Hergenc G. ,Yazıcı M., Uzunlar B., Turkmen S.,Can G., Sansoy V. : Yuksek riskli bir orneklemimizde lipoprotein(a) : Dagılımı ve bagıntıları zemininde Turk erkeklerinde insulinemi ile ters iliskisi gozlemi. Türk Kardiyol Dern Ars ., 32:82-90, 2004.
49. Emerk K.: Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA'nın etkisi. In Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book), Ed: Ulutin O.sh.45-49, İstanbul, 7-9 Mayıs 2004.
50. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus.Eur J Clin Invest, 21:161-7,1991.
51. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. , 35:871-882, 1994.
52. H.C. Stary, A.B. Chandler and R.E. Dinsmore et al., A definition of advancedtypes of atherosclerotic lesions and a histologic classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, Circulation 92 (1995);1355–1374.
53. H.C. Stary, Natural history and histologic classification of atherosclerotic lesions an update, Arterioscler Thromb Vasc Biol 20 (2000);1177–1178.
54. Di Mario C, Werner GS, SianosG, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. Euro Interv 2007;3:30-43.
55. Sionis DG, Tolis VA, Michalis LK. Chronic Total Coronary Occlusions: A Review of their Special Features and the Existing Techniques of Percutaneous Treatment. Hellenic J Cardiol 2003;44: 136-42
56. Puma JA, Sketch MH, Tchong JE et al. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1-11.
57. Flamen W, Shivalkar B. Reversible myocardial dysfunction after coronary surgical revascularization. In: Buller N, Henderson AH, Krayenbühl HP. Left Ventricular function in Stunned and Hibernating Myocardium. Excerpta Medica, Netherlands, 1991:99-109.
58. Delacrétaz E, Meier B. Therapeutic strategy with total coronary artery occlusions. Am J Cardiol 1997;79:185-7.

59. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
60. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
61. Grines CL, Browne KF, Marco J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
62. Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1382-88.
63. Van den Berg Jr E, Popma JJ, Dehmer GJ et al. Reversible segmental left ventricular dysfunction after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81(4):1210-16.
64. Trappe HJ, Lichtlen PR, Klein H et al. Natural history of single vessel disease. *Eur Heart J* 1989; 10:514-24.
65. Kereiakes DJ, Semon MR et al. Angioplasty in total coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 526-33.
66. Anderson TJ, Knudston ML et al. Improvement in left ventricular function following PTCA of chronic totally occluded arteries. *Circulation* 1991; 84 Suppl II: 519.
67. Ruocco NA Jr, Ring ME, Holubkov R, Jacobs AK, Detre KM, Faxon DP. Results of coronary angioplasty of chronic total occlusions (the National Heart, Lung, and Blood Institute 1985- 1986 Percutaneous Transluminal Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1992;69:69-76.
68. Colombo A, Teirstein PS, Moses JW, Leon MB, Reifart NJ, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: procedural techniques, devices, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66: 217-36.
69. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Etori F, Fontanelli A, Salemme L, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TO AST-GI SE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1672-8.
70. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *American Journal of Cardiology*, 1986;57:450-458.
71. Park SH, Shub C, Nobrega TP, et al. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of

- Echocardiography: Correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1996;9:119-128.
72. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, et al. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: Comparison with magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2004 Sep 28;110:1814-1818. Epub 2004 Sep 20.
  73. Caiani EG, Corsi C, Zamorano J, et al. Improved semiautomated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction using 3-dimensional echocardiography with a full matrix-array transducer: Comparison with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2005;18:779-788.
  74. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications *IHJ* July-Aug 2002; 1-19.
  75. Pelerine D, Sharma R, Eliot P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003;89.
  76. Alam M, Wardelle J, Andersson E, et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 343-52.
  77. Wang M, Yip G, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:272-277.
  78. Sengupta PP, Korinck J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al. Left ventricular structure and function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1988-2001.
  79. Sanderson JE, Fraser A. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: Echo-Doppler measurements. *Prog in Cardiovasc Dis* 2006;49:196-206.
  80. Carroll JD, Hess OM. Assessment of Normal and Abnormal Cardiac Function *Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease* 7th ed. 2005, (Chapter 20): 491-507.
  81. Ho YJ, Solomon SD. Clinicians guide to tissue Doppler imaging *Circ* 2006;113:e396-e8.
  82. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.

83. Garot J, Derumeaux GA, Monin JL, et al. Quantitative systolic and diastolic transmyocardial velocity gradients assessed by M-mode colour Doppler tissue imaging as reliable indicators of regional left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:593-603.
84. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp H, Skjaerpe T. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle. *Echocardiography* 1999;16:321-9.
85. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, et al. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13: 1053-64.
86. Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, et al. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:313-21.
87. Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, et al. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:723-30.
88. Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA. Recovery of stunned myocardium in acute myocardial infarction quantified by strain rate imaging: a clinical study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:401-10.
89. Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:415-23.
90. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
91. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344: 873-80.
92. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the Multicenter InSync Clinical Study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-20.
93. Sogaard P, Egeblad H, Kim W, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 723-30.

94. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle-branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:486-94.
95. Zhang Q, Fung JW, Yip GW, Chan JY, Lee AP, Lam YY, Wu LW, Wu EB, Yu CM. Improvement of Left Ventricular Myocardial Short-axis, but not Long-axis Function or Torsion after Cardiac Resynchronization Therapy-An Assessment by Two-Dimensional Speckle Tracking. *Heart*. 2008 Jan 15
96. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Goresan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960-8.
97. Carrol JD, Hess OM. Assesment of Normal and Abnormal Cardiac Function Braunwald Heart Disease: A Text book of Cardiovascular Disease 7th ed. 2005, (Chapter 20):491-507.
98. Bountiokos M, Schinkel AF, Bax JJ, et al. Pulsed-wave tissue Doppler quantification of systolic and diastolic CHAPTER 11 Assessment of viability 149 function of viable and nonviable myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004; 148:1079–84.
99. Yuan D, Kuhl H, Nowak B, et al. Pulsed tissue Doppler imaging to assess myocardial viability by quantification of regional myocardial functional reserve. *Echocardiography* 2001; 18: 657–64.
100. Yang HS, Kang SJ, Song JK, et al. Diagnosis of viable myocardium using velocity data of Doppler myocardial imaging: comparison with positron emission tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 933–40.
101. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 864–71.
102. Bitto V, Heinzel F, Weidemann F, et al. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in hibernating myocardium *Circ Res* 2004;94: 794-801.
103. Bitto V, vander Velden J, Claus P, et al. Reduced force generating capacity in myocytes from chronically ischemic, hibernating myocardium. *Circ Res* 2007;100:229-37.
104. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J* 1998;19: 273–81.

105. Van Belle E, Blouard P, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Bertrand ME.  
Effects of stenting of recent or chronic coronary occlusions on late vessel patency and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1997;80:1150–4.
106. Vladimir Dzavik, Ronald G.C, G.B Cohen, et.al. Predicts of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: A report from the Total Occlusion Study of Canada ( TOSCA).

