



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KORONER YAVAŞ AKIM VE KAN GRUBU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Birsen Gülkan

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yücel BALBAY**

ANKARA 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyerek bana katkı da bulunan başta Doç. Dr. Ali Şaşmaz hocam olmak üzere;

Anlayışı ve nezaketiyle yaklaşan Doç. Dr. Erdal Duru'ya,

Sanatsal yönleri ile ilmimize renk katan Doç. Dr. Hatice Şaşmaz'a,

Sesi ve gülüşü ile bizi kendimize getiren Doç. Dr. Ayça Boyacı'ya,

Tez danışmanın Doç. Dr. Yücel Balbay'a

ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Doç. Dr. Omaç Tüfekçioğlu'na, Doç. Dr. Orhan Maden'e, Doç. Dr. Ümit Güray'a, Doç. Dr. Yeşim Güray'a, Uz. Dr. Funda Dereagzı'na ve büyük çoğunluğunun yardımları, bazılarının ise engelleri ile meslek hayatımda yol almamda yanımda olmuş olan tüm Kardiyoloji Kliniği mensuplarına ve çalışanlarına;

Fiziken olamasada her daim yanımda olan hayat ışığım canım Babama, emeklerini esirgemeyen canım Anneme, yaşam enerjim Bedircan'a, aile kavramının biyolojik bağdan öte bir şey olduğunu varlıklarıyla gösteren Nazlı Durmuş, Suat Güçlü, Özkan ve Dilan ailelerine, hayatı birlikte sırladığım beni benden çok seven yol arkadaşşıma çok ama çok teşekkür ederim.

Dr. Birsen GÜLKAN

THYİH, Ankara

Mart 2014

ÖZET

Koroner Yavaş Akım İle ABO Kan Grubu Arasındaki İlişki

Amaç: Koroner yavaş akım ile ABO kan grubu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Ekim 2007- Aralık 2013 tarihleri arasında yapılmış olan koroner anjiyografilerin retrospektif taranması ile yapılmıştır. Çalışmaya, koroner yavaş akım saptanan 98 hasta ve normal koroner akım saptanan 100 hasta alındı. Hastaların TIMI kare sayıları Gibson ve ark. tarafından tanımlanan yöntemle belirlendi. Tüm hastaların kan grubu Megadiagnostic classic Id-gelstatiol cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı. Koroner yavaş akım grubundaki hastaların %64'ü, normal koroner akım grubundaki hastaların %70'i non-O kan grubuna sahip idi (p: 0,450). Koroner yavaş akım grubunda A kan grubu sıklığı daha fazla olmakla birlikte, her iki grup arasında kan grubu dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Benzer endikasyonlar ile KAG yapılmış hastalar arasından seçilen KYA grubu ile NKA grubu arasında ABO kan grubu dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak KYA hastalarının alt grup analizinde, A kan grubunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. KAH'ın bir alt grubu olarak kabul edilen KYA grubunda, non sıfır kan grubunun daha fazla tespit edilmesi koroner arter hastalığında olduğu gibi sıfır kan grubunun KYA'a karşı koruyucu bir faktör olarak yorumlanmasına neden olabilir. Fakat, bu yorumu yapabilmek ve kan grubunun KYA için öngördürücü bir parametre olarak kullanılmasını önerebilmek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner yavaş akım, ABO kan grubu, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Relationship between ABO blood group and coronary slow flow

Aim: We aimed to investigate the relationship between ABO blood group and coronary slow flow.

Patients and Methods: The present study was performed in cardiology clinic of TYİH between October 2007 to December 2013 with retrospective screening of coronary angiography of 98 patients with coronary slow flow (CSF) and 100 controls. TIMI frame count were calculated for each coronary angiogram by previously reported criteria by Gibson et al. Blood groups of the patients was determined with the Megadiagnostic classic ID-gelstatiol device.

Results: Baseline demographic characteristics and biochemical analyses were not significantly different between groups. 64% of patients with slow coronary flows and 70% of patients with normal coronary flows had non-0 blood group ($p:0,450$). Although in the coronary slow flow group frequency of A blood group was more prominent, ABO blood group distribution was not significantly different between two groups.

Conclusion: Between coronary slow flow and normal coronary angiograms there is not significantly difference in terms of the distribution of ABO blood group. However, the analysis the subgroup of patients with coronary slow flow, A blood group have been found to be more prominent. In the CSF group which can be considered as a subgroup of coronary artery disease, non-0 blood group seems to have a relationship with coronary artery disease and 0 blood group seems as a protective factor against CSF. But, in order to make this interpretation and suggest ABO blood group to be used as a predictive parameter for CSF, large-scale studies are needed.

Key Words: Coronary slow flow, ABO blood group, Coronary artery disease

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Arter Histolojisi	4
2.2. Koroner Arter Anatomisi	6
2.3. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi	7
2.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Faktörler	7
2.4.1. Metabolik Faktörler	7
2.4.2. Fiziksel Faktörler	8
2.4.3. Nöronal Faktörler	9
2.4.4. Hormonal Faktörler	10
2.5. Atheroskleroz	11
2.5.1. Tanım.....	11
2.5.2. Epidemiyoloji	12
2.5.3. Endotel Disfonksiyonu	12
2.6. Koroner Yavaş Akım	14
2.6.1. Tanım.....	14
2.6.2. Epidemiyoloji	14
2.6.3. Patogenez.....	16
2.6.3.1. Küçük Damar Disfonksiyonu	17
2.6.3.2. Küçük Koroner Arterlerin Tıkalıcı Hastalığı.....	18
2.6.3.3. Dilate Koronopati	19
2.6.3.4. Vazodilatör ve Vazokonstriktör Faktörler Arasındaki Dengesizlik	19

2.6.3.5. Trombosit Fonksiyon Bozukluğu.....	20
2.6.3.6. İnflamasyon	20
2.6.4. Klinik.....	21
2.6.5. Tanı.....	22
2.6.6. Tedavi	25
2.7. ABO Kan Grubu Sistemi.....	25
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. Hasta Özellikleri	29
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	29
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	30
3.2. Koroner Anjiografi.....	30
3.3. Koroner Yavaş Akım Tespiti ve TIMI Kare Sayısı	30
3.4. Laboratuvar Parametreleri.....	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

AS	: Ateroskleroz
DM	: Diabetes Mellitus
E	: Epinefrin
ET-1	: Endotelin-1
EDCF	: Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevişetici Faktör
FFR	: Fraksiyonel Akım Rezervi
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IVUS	: İntravasküler Ultrasonografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KYA	: Koroner Yavaş Akım
KYAF	: Koroner Yavaş Akım Fenomeni
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
NO	: Nitrik Oksit
NE	: Norepinefrin
PG	: Prostaglandin
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
TFG	: TIMI Akım Derecesi
VIP	: Vasoaktif İntestinal Peptid
VCAM-1	: Vasküler Kaynaklı Adezyon Molekülü-1
vWF	: vonwillebrand faktör

TABLÖLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1.	ABO kan gruplarında antijen-antikor ilişkisi	27
Tablo 2.	Yaş, Cinsiyet değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler	32
Tablo 3.	Demografik Özellikler	35
Tablo 4.	Risk Faktörleri- Kan Grupları Fark Analizleri	36
Tablo 5.	Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırması	37
Tablo 6.	KYA ve NKA gruplarının TIMI kare sayılarının karşılaştırılması	38
Tablo 7.	Kan grubuna göre KYA ile tutulan damar sayısı	38
Tablo 8.	Risk faktörlerine göre tutulan damar sayısı	39
Tablo 9.	Cinsiyete göre tutulan damar sayısı	39
Tablo 10.	Kan gruplarına göre LAD, RCA, CX tutulum dağılımı	40
Tablo 11.	Cinsiyete göre LAD, RCA, CX tutulum dağılımı	40
Grafik 1.	Cinsiyet dağılım grafiği	32
Grafik 2.	DM dağılımı	33
Grafik 3.	HT Dağılımı	33
Grafik 4.	HL Dağılımı	34
Grafik 5.	Sigara Dağılımı	34
Grafik 6.	Kan Grubu Dağılımı	35
Grafik 7.	Kan gruplarına göre DM dağılımı	36
Grafik 8.	Kan gruplarına göre HT dağılımı	36
Grafik 9.	Kan gruplarına göre tutulan damar sayısı	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1.	Sağlıklı Endotel	5
Şekil 2.	Koroner arter anatomisi	6
Şekil 3.	Atheroskleroz gelişimi	11
Şekil 4.	Endotel Disfonksiyonu	13
Şekil 5.	İlk TIMI karesinin belirlenmesi	23
Şekil 6.	TIMI kare sayısı metodu. ilk ve son kare tanımlaması ve her koroner arterin distal belirleyici noktaları görülmektedir	24
Şekil 7.	ABO kan grubu antijenlerinin sentezi	26
Şekil 8.	Kan grubu A ve B'nin eritrosit yüzeyindeki antijenlerinin yapısı	26

1. GİRİŞ

Ateroskleroz, hayatın erken döneminden itibaren başlayan, multifaktöriyel ve ilerleyici bir şekilde devam eden primer olarak intima patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü bir hastalıktır. Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar günümüzde gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedenlerindendir (1). Hastalık, çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar ve ilerler. Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıya etkisi ile gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Aterosklerotik süreç yavaş ve sessiz gelişir, plağın rüptüre olması sonrasında akut koroner sendromun gelişmesi ile sonuçlanır. Rüptüre eğilimli aterosklerotik plak hassas plak olarak tanımlanır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskülarizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Günümüzde koruyucu kardiyolojinin temel hedefi aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayan faktör ve durumları tespit ederek tedavi etmek, bu durumların gelişmesini önlemek veya aterosklerotik plakların ilerlemesini engelleyerek kardiyovasküler olayları önlemektir.

Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar fibrotik bir hastalığıdır. Aterosklerozun temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya geçmeleri ve burada birikmeleri ile yağlı çizgilenmeler oluşur. Endotel hücrelerinden çeşitli adhezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri salınır. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bu plağın oluşmasını uyarırlar (2).

Yağlı çizgilenme aterosklerozun erken çocukluk döneminde görülen en erken bulgusudur (3). Ateroskleroza bağlı damar hastalıkları yaşamın erken dönemlerinde başlar. Ateroskleroza bağlı olarak koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalık (iskemik inme) ve periferik arter hastalıkları gelişir. Bu üç klinik durum

kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır.

Kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir (4). ABD’de tek başına yıllık mortalitenin %42’sinden sorumludur (5). ABD’de 1948’li yıllarda, Framingham çalışması sonucunda değiştirilebilir risk faktörlerinin (sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon) saptanmasına ve bu risk faktörlerinin engellenmesine bağlı olarak KVH’a bağlı mortalitede azalma izlenmiştir (6).1990’lı yıllarda ise bu azalmada düşüş izlenmiştir. Buna toplumda sigara içiminin artması, obezite, tip 2 diabetes mellitus prevalansındaki artışın sebep olduğu düşünülmektedir (7). Ülkemizde de KVH çok yaygındır. “Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışması verilerine göre 2004 yılı itibariyle ülkemizde 2.800.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000’e ve 2020 yılında 5.600 000’ e yükselmesi beklenmektedir (8).

Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham Kalp Çalışmasında tanımlanmış ve sonrasında sayısız çalışmaya konu olarak doğrulanmıştır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri içerisinde; yaş, erkek cinsiyet, prematür KAH açısından aile öyküsü (ki bu, birinci dereceden erkek akrabalarda 55 yaş altı, kadın akrabalarda 65 yaş altı koroner arter hastalığı olması olarak tanımlanmıştır). yer almaktadır. Modifiye edilebilen risk faktörleri arasında ise; LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon (HT), diabet (DM) yer almaktadır. Obezite, psikolojik stres ve sedanter yaşam şekli minör risk faktörleri olarak gruplandırılmaktadır (9).

Aterosklerozun, klinik seyri ve risk faktörleri ile etkileşimi subklinik dönemden başlayarak hastadan hastaya oldukça farklılıklar göstermektedir. Tıkalı koroner arter hastalığının tanı ve tedavisi ile başlayan ateroskleroz tanımı, giderek genişlemiş ve nihayet erken yaştaki yağlı çizgilenmelerden, göğüs ağrısı ile gelen ancak normal koroner anjiyografiye sahip hastalarda belirlenen mikrovasküler koroner arter hastalığı kadar olan geniş bir yelpazedeki olguları içine almıştır (9).

Koroner yavaş akım (KYA), koroner anjiyografi işlemi sırasında normal ve / veya normale yakın epikardiyal koroner damarlardan opak maddenin geç olarak temizlenmesidir. İlk olarak 1972’de Tambe ve ark. tarafından göğüs ağrısı olan altı

hastada tanımlanmıştır (10). Koroner yavaş akım etiyolojisi hakkındaki bilgilerin yetersiz olmasına rağmen altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler endotel disfonksiyonu, koroner mikrovasküler dirençte artma ve inflamasyon öne sürülmektedir (11).

Koroner yavaş akım tanısı almış hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, kapiller lümende daralma, endotel hücrelerinde nükleus morfolojisinin bozulması gibi mikrovasküler damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir (12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KYA saptanan hastaların önemli bir kısmında, koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir (13,15). Bu bulgulara dayanarak daha önceleri Kardiyak Sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen koroner yavaş akım fenomenini (KYAF), koroner arter hastalığı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır (16).

ABO kan grubu, 1901 yılında Landsteiner tarafından bulunmuştur. A, B, AB, 0 olmak üzere eritrosit yüzeyinde A ve/veya B antijen varlığına veya yokluğuna göre gruplandırma yapılmıştır (17). Oligosakkarit yapıda olan A ve B antijenleri vücudumuzda eritrosit yüzeyi dışında, trombosit, vasküler endotel ve epitel (17,18) hücre membranları gibi birçok hücre membranında ve tükürük (17,19) gibi vücut sıvılarında bulunmaktadır. Günümüze dek, ABO kan grubu ile mide kanseri (20), periodontal hastalıklar (21), kardiyometabolik hastalıklar (22,23) gibi çeşitli hastalıklar arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur.

ABO kan grubunun, venöz tromboemboli (VTE) ile olan ilişkisi net olarak ortaya konulmuş olmasına rağmen, KAH ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların büyük bir yüzdesinde ABO kan grubu ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiş ise de, bu konuda aksi sonuçlar elde edilen çalışmalarda mevcuttur (17).

Çalışmamızdaki amaç, koroner arter hastalığı varyantı sayılabilecek olan koroner yavaş akım ile kan grubu arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Histolojisi

Kardiyovasküler sistemin iki damar ağından biri olan arteriyal sistem, tüm vücut boyunca benzer damar duvarı yapısına sahip olmayıp heterojen bir yapı göstermektedir. Vücudun farklı bölgelerinde farklı biyomekanik özelliklere ihtiyaç duyulması bu heterojeniteye neden olmaktadır.

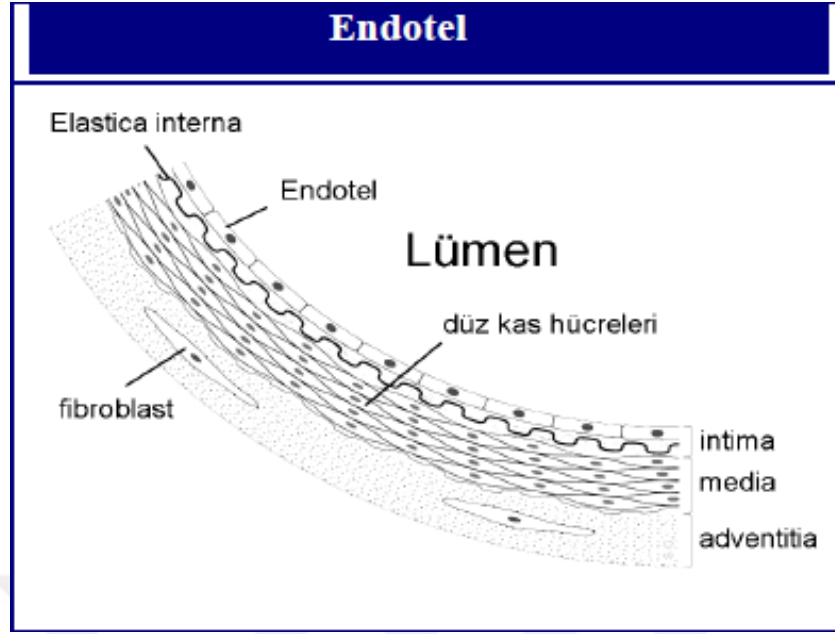
Arterler damar duvarı yapısı bakımından elastik ve musküler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Elastik arterler, elastik liflerden daha zengin olup, sistolde genişleme ve diyastolde tekrar eski hallerine dönme özelliklerine sahiptirler. Kan pompalanmasından kaynaklanan basınç dalgalarının tamponlanmasını sağlarlar. Bu sayede, basınç dalgaları yumuşatılarak arteriyel basınç düzenlenir ve böylece kan akımının sürekliliği sağlanır. Aorta ve büyük dalları (karotis, iliak arterler) elastik arterlere örnek gösterilebilir.

Musküler arterler ise orta büyüklükte (genellikle 2.5-7 mm) damarlar olup, daha az elastik materyal ve daha fazla düz kas içerirler ve elastik arterlere göre daha az genişleme kapasiteleri vardır. Düz kas içeriğinin fazla olması damar çapının farklı metabolik ihtiyaçlara göre otoregülasyonla dinamik olarak düzenlenmesine imkan sağlar. Brakiyal, radial ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir.

Kan damarları, histolojik açıdan tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere 3 tabakalı bir yapıya sahiptir.

intima tabakası; endotel hücreleri ve internal elastik laminadan oluşur. Arteriyal sistemin isleyişi için son derece önemli olan endotel hücreleri, tüm dolaşım sistemini döşeyen tek katlı özel bir epitel hücresidir.



Şekil 1. Sağlıklı Endotel

Media tabakasındaki düz kas hücreleri tarafından üretilen bir ekstrasellüler matrikse gömülüdürler. Kan basıncının düzenlenmesi, pıhtılaşma sistemi ve inflamasyon gibi birçok hayati sürece parakrin etki yaparlar. Damar tonusuna etkili birçok vasoaktif kimyasal maddeler (endotelin, nitrik oksit, anjiotensin konverting enzim ve prostasiklin gibi) salgılayarak arterlerin gerilebilirlik (distensibilite) özellikleri ve arteriyal sertlik üzerinde önemli rol oynarlar. IL-1, IL-6, IL-8 ve adezyon molekülleri aracılığıyla inflamasyonda rol alırlar. Diğer taraftan, 4 heparan sülfat, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü üretimi ile pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi düzenler.

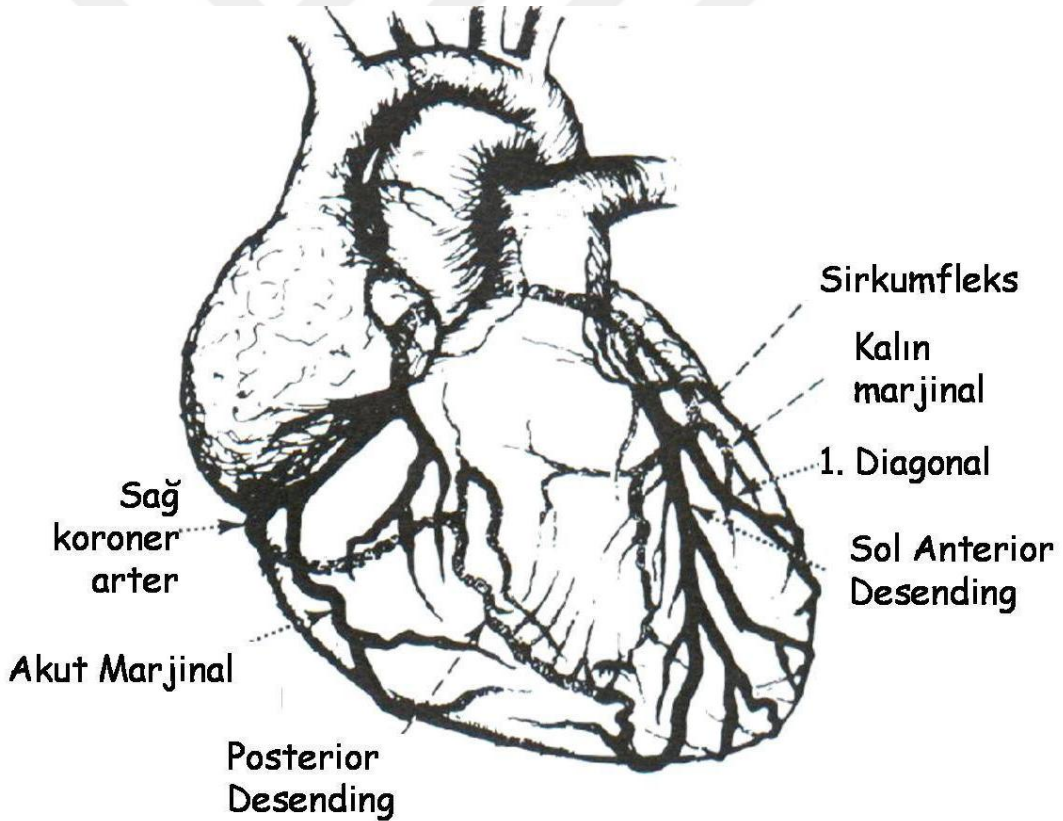
Media tabakası; internal ve eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır ve başlıca düz kaslardan oluşmaktadır. Düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik laminalar yer alır. Düz kas hücrelerinin fonksiyonları damar tonusunu ayarlamak ve metabolik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

Adventisya tabakası ise damar duvarının en dışında bulunan ve organın bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakasıdır. Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ dokusu hücreleri, vasovazomlar, sinir sonlanmaları ve lenfatik damarlar bulunur.

2.2. Koroner Arter Anatomisi

Sol ana koroner arter sol koroner küspisden çıkar. Sol ana koroner arter genellikle sol inen arter (LAD) ve sirkumfleks (CX) dallarına ayrılır bazen de üçüncü dal olarak intermedius dalını verir. Sol inen arter anterior interventriküler oluk boyunca ilerler ve septal perforan dallar ile diagonal dalları vererek apekse kadar devam eder. Sirkumfleks arter AV oluk içinde değişiklik gösteren mesafelerde ilerler ve marginal dalları verir. Sirkumfleks arter dominant hastalarda posterior inen arter dalını verir. Sağ koroner arter (RCA) sağ küspisden çıkar ve

atriyal ile marjinal dalları vererek ilerler sağ dominant hastalarda posterior inen arteri vererek sonlanır. Bu arterlerden ayrılan daha küçük dallar miyokardın derin bölgelerine dağılırlar (24).



Şekil 2. Koroner arter anatomisi

2.3. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Koroner dolaşım amacı kardiyak fonksiyonların sürdürölmesi için gerekli olan oksijen ile besin maddelerini sağlamak ve metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır. Koroner arterlerin sistolik ve diyastolik komponentleri olan pulsatil bir akım paterni vardır. İntramural koroner kan hacmi her kalp atışı sırasında değişir. Koroner venöz akım, baskın şekilde sistolde oluşur diyastolde ise nerdeyse hiç oluşmaz. Koroner kan akımı ayrıca damarın tipine ve miyokart dokusundaki konumuna göre değişmektedir. Koroner kan akımı 70- 90 ml / 100 gr / dk ve O₂ tüketimi 8-10 ml /100 gr / dk'dır. Kalpten periferi gönderilen kanın %5' i koroner arter sistemine gitmektedir. Miyokart kendisine sunulan oksijenin tamamına yakını kullanır.

Artan kalbin oksijen ihtiyacını karşılamak için normal koroner arterler koroner kan akımını istirahattakinin 5–6 katına çıkarabilir. Metabolik ihtiyaçların değişmediği durumlarda perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen koroner dolaşım kan akım hızı sabit tutulma eğilimindedir ve bu mekanizmaya otoreğülasyon denir. Bu da koroner akımın 60–120 mmHg basınç arasında sabit kalmasını sağlar. Otoreğülasyonda sorumlu mekanizma büyük olasılıkla distal prearteriyolar damarların miyojenik duyarlılığıdır ve perfüzyon basıncının azalmasına bağlı olarak gevşer, artmasına bağlı olarak kasılırlar (25). Miyokardiyal oksijen ihtiyacının üç ana belirleyicisi kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve miyokardiyal duvar stresi veya gerilimidir (26). Koroner akım rezervi, koroner dolaşımın miyokardiyuma ek oksijenli kan sağlayabilme yeteneğidir (27).

2.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Faktörler

2.4.1. Metabolik Faktörler

Miyokart dokusunun kan akım ihtiyacı arttığı zaman metabolik faktörler devreye girerek koroner vazodilatasyona neden olup koroner kan akımını arttırır. Bu koroner kan akımını düzenleyen en önemli faktördür. Koroner dolaşımın metabolik otoreğülasyonundan çok sayıda mediyatör ve metabolik vazodilatörler sorumludur. Bu mediyatörler adenozin, prostaglandinler, endotelin-1, karbondioksit, pH, laktik asit, nitrik oksit (NO), potasyum, kalsiyum ve hipoksidir.

Adenozin, koroner kan akımının ve lokal metabolik düzenlemenin ana mediyatörüdür. Adenozin trifosfat yıkımı sonucu yeniden yüksek enerjiye sahip fosfat bileşiklerinin sentezlenememesi durumunda adenozin monofosfatın 5-nükleotidaz enzim aracılığıyla yıkılmasından oluşur. Adenozin güçlü koroner vazodilatasyon yapan bir mediyatördür. Adenozinin üretimi oksijen ihtiyacı artması sırasında artar (28). Prostaglandinler vazodilatasyon oluşturmalarına rağmen, koroner rezistans kontrolünde önemli rolleri yoktur. Bununla beraber Tromboksan A₂ ' nin koroner spazm yapıcı etkisi vardır (29). Bölgesel olarak gelişen ateroskleroz alfa-agonistler, norepinefrin, serotonin ve histaminin vazokonstriksiyon etkilerinin artırır (30). Nitrik oksit endotel hücrelerinden salınan en güçlü vazodilatasyon yapan mediyatördür. Nitrik oksit metabolik uyarıyla kan akımını artırır. Nitrik oksit miktarında azalma hayvanlarda periferik dolaşımda metabolik etkiye bağlı dilatasyon yanıtını azaltırken, insanlarda hem periferik hem de koroner dolaşımda metabolik dilatasyonu azaltır (31). Nitrik oksit salınmasına neden olan faktörler; asetilkolin, bradikinin, endotelin, histamin, serotonin, trombin, noradrenalin, kalsiyum, platelet aktive edici faktör, substans-b, ciddi stres ve arakidonik asittir (32). Nitrik oksit etkisini soluble guanilat siklaz enzimi aracılığıyla gösterir. Sağlam endotelden asetilkolin uyarısıyla sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine ve lümene yayılır. Nitrik oksit düz kas hücrelerinde cGMP oluşumunu artırıp vazodilatasyon sağlayarak vazokonstriktör mediyatörler ile denge kurulmasına neden olur. Nitrik oksit küçük koroner damarlarda platelet inhibisyonu yaparak antiagregan etki göstermektedir. Asetilkolin, serotonin gibi mediyatörler endoteli sağlam damarlarda vazodilatasyona neden olurken endoteli bozulmuş damarlarda vazokonstriksiyon neden olmaktadır (33).

2.4.2. Fiziksel Faktörler

Koroner arterlerde kan akımını etkileyen iki faktör; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve akıma karşı olan dirençtir. Koroner yatakta sistemin başında aort, sonunda koroner akımın boşaldığı sağ atrium vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkına koroner perfüzyon basıncı denir. Koroner arterlerin geniş bir perfüzyon basınç aralığı vardır. Koroner arterlerin tonusu miyojenik değişiklikler

yoluyla sağlanır. Ventriküler sistol sırasında sol ventrikül intramiyokardiyal basıncı, sol ventrikül kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşarak, miyokard içindeki damarlar da belirgin olarak kompresyona neden olur. Bu nedenle ileri akım engellenir, hatta bazen geri akım oluşur (34). Ayrıca, sistol esnasında koroner damarların kıvrılma hareketi shear stresi artırır ve koroner kan akımı engellenir (35). Sonuç olarak, sol ventrikül kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa sağ ventrikül sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kan alır. Kalp esas olarak diyastolde beslendiği için aort ve koroner yatak arasındaki diyastolik basınç farkının (diyastolik gradiyent) ve diyastol süresinin uzunluğunun koroner kan akımının major belirleyicileri olduğu söylenebilir. Kan akışkanlığının artması veya azalması koroner kan akımını etkileyen fiziksel faktörler arasındadır (36).

2.4.3. Nöronal Faktörler

Koroner dolaşımın nöral kontrolü lokal metabolik, otonom ve endotelial mekanizmalar ile tamamlanır. Epikardiyal koroner arterler ve koroner arteriyollerde yaygın adrenerjik ve muskarinik reseptörler bulunur aynı zamanda sempatik ve parasempatik liflerle inerve edilir (37). Adrenerjik sisteminin uyarılmasının etkisi alfa ve beta reseptörlerin net aktivasyon oranına bağlıdır. Alfa reseptör aracılığıyla vazokonstriktör ve beta reseptör aracılığıyla vazodilatasyon gerçekleşir. Beta reseptör antagonistleri varlığında sempatik sistemin aktivasyonu alfa reseptörlerin uyarılması sonucu koroner vazokonstriksiyon gelişir. Alfa adrenerjik vazokonstriksiyon metabolik düzenleme ile yarışır. Deneysel koşullar altında adrenerjik sistem aktivasyonu beta reseptörlerin uyarılması sonucu koroner vazodilatasyon meydana gelir. Bu vazodilatasyona birincil olarak koroner arterlerdeki beta1 reseptörleri ve direnç arteriyollerdeki beta2 reseptörleri aracılık eder (38).

MVO₂ sabit tutulduğunda parasempatik sistemin uyarılması epikardiyal koroner arterlerin dilatasyonuna yol açan asetilkolin salınımına neden olur. Koroner arter sisteminde asetilkolin salınımı mediyal-adventisyal bileşke de bulunan sinir uçlarından olmaktadır. Bu bileşke de az miktarda bulunan asetilkolin endotele kadar diffüze olur ve dilatasyona neden olur (38).

Karotid sinüste kan basıncı değişikliklerini algılayan baroreseptörler bulunur. Bu yapılar; arteria carotis communisin bifurkasyon yerine yakın, arteria carotis internanın duvarına yerleşmiştir. Burası dokuzuncu kraniyal sinirden gelen fazla sayıda sinir sonlanmasına sahiptir. Karotid sinüslerin yerleştiği arter duvarında, tunika adventisya daha kalın, tunika media ise daha incedir. Bu durum kan basıncı arttığında tunika medianın gerilmesine yol açar. Bu gerilme çok sayıdaki sinir uçları tarafından algılanır. Karotid sinüslerden başlayan afferent impulslar beynin vazomotor merkezinde sonlanır. Kan basıncı artmasına bağlı oluşan bu uyarılar vazodilatasyonu tetikleyerek kan basıncını uygun konuma getirir. Kan basıncı yükseldiğinde kalbi yavaşlatır ve arteriyollerde dilatasyon yapar. Kan basıncı düştüğü zaman zıt mekanizmalar devreye girerek kan basıncını uygun konuma getirir. Ayrıca küçük baroreseptörler aorta ve bazı büyük damarlarda da yerleşmişlerdir. Arteria karotis kommunis ve arkus aortta kandaki O₂, CO₂ ve H⁺ gibi maddelerin konsantrasyonunu algılamadan sorumlu kemoreseptörler bulunur. Aortik cisimcikler; arcus aorta da yerleşmiş yapı ve fonksiyon bakımından karotid cisimciklere benzer (39).

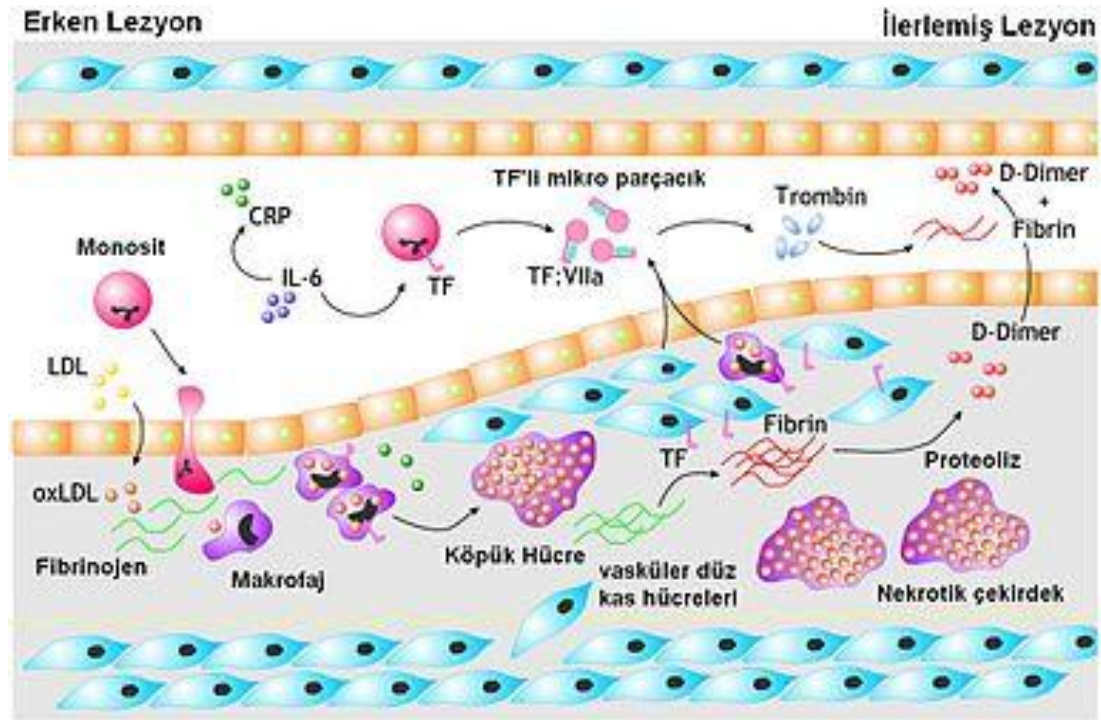
2.4.4. Hormonal Faktörler

Koroner damarlarda, katekolaminlerden norepinefrin (NE) ve epinefrin (E), direkt etkiyle vazokonstriksiyon yaparken, inotropi ve kronotropiyi artırarak da, indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar. Dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir; genelde hafif vazodilatasyon yapar. Anjiotensin II direkt vazokonstriktör etki gösterirken prostaglandin (PG) E₂ ve F salınımını arttırarak bu ekisini bir miktar azaltır. Vazopresinin yüksek konsantrasyonları da direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken, tiroid hormonları kasılma ve kalp hızının artmasına neden olarak miyokardın oksijen tüketimini arttırır ve indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar (40). Glukagon da benzer etkiye sahiptir. Polipeptidler de olasılıkla koroner kan akımı regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle kan akımını arttırırlar. Adenozin ve asetilkolin ise belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar.

2.5. Ateroskleroz

2.5.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar/ fibroproliferatif yanıttır. Hastalık; aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda da intrakranial arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler. Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmiştir (41). Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun eşlik ettiği, ilerleyici bir hastalıktır.



Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi

LDL'nin damar intima matrisinde oksitlenmesi (oxLDL) aterom oluşumunun ilk adımıdır. Endotel hücrelerinin oxLDL tarafından uyarılması kandaki monositlerin seferber olup damar duvarına girmesine neden olur. Monositlerin makrofajlara değişimi ve kümelenmiş oxLDL'nin Avcı Reseptör (Scavenger receptor) tarafından bu hücrelerin içine alınması sonucu köpük hücreler meydana gelir. Damar düz kas hücrelerinin uyarılması bunların harekete geçmesine ve çoğalmasına neden olur. Doku Faktörü (Tissue Factor, TF), düz kas hücreleri ve makrofajların yüzeyinde belirir ve birikmiş fibrin'in fibrinojene dönüşmesine neden olur.

2.5.2. Epidemiyoloji

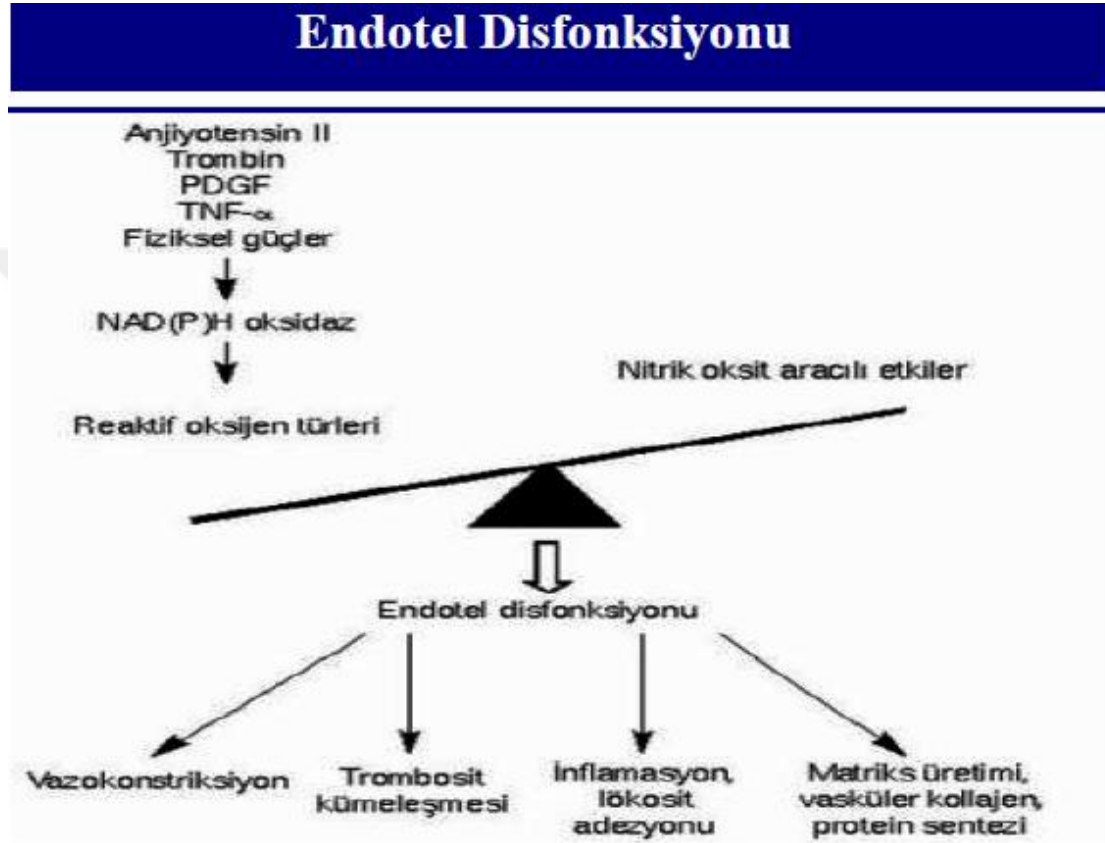
Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür (42,43). Aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibarıyla KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar (44). 2005 yılında tüm dünyadaki ölümlerin %30'unda kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Yine Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %36'sı kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gerçekleşecektir. "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (42).

2.5.3. Endotel Disfonksiyonu

İlk olarak 1986'da ilerlemiş aterosklerozu olan hastaların koroner arterlerinde endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir (45). Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara içiciliği gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (46). Vasküler biyologlar arasındaki konsensus aterosklerozun başlangıç lezyonunun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir (47). Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır. (48) Endotel kaynaklı gevşetici (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör (EDCF) maddeler arasındaki denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir (47).

Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakteristiktir; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik veya hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır (49). Bu çerçevede endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar (50). Karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar.

Genel anlamda endotel disfonksiyonu tanımı ile de bu gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki dengesizlik belirtilmektedir (50, 51). Çok sayıda aterosklerotik risk faktörü endotel fonksiyonlarında zayıflama ve NO elde edilebilirliğinde azalmaya yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonunun önemi aterosklerozun prematür döneminden itibaren var olması ve başlangıç lezyonu olarak düşünülmesindedir (51).



Şekil 4. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu bozulmuş“Endotelyal Aktivasyon” göstergesi olup, proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (52). Bu yüzden endotel disfonksiyonu lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, normal dışı endotel aktivasyonuna yol açan durumları da kapsar (53). Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun bir nedeni de bozulmuş NOS aktivitesi olarak öne sürülmüştür (54) Anormal endotel fizyolojisi hem aterosklerozun erken dönemi ve oluşumunda, hem de geç dönemde dinamik plak kontrolünde rol alır. Ayrıca koroner arter hastalığının tüm manifestasyonlarında önemli rol oynar. Ateroskleroz erken döneminde ortaya çıkan

endotel disfonksiyonuna bağılı olarak adhezyon moleküllerin (P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ve selektinlerin ekspresyonu görülür. Bu moleküller inflamatuvar hücrelerin subendotelyal alana girişini kolaylaştırır (55). Normal endotel hücreleri bu molekülleri eksprese etmez. Fakat ortaya çıkışları anormal shear stres, subendotelyal okside lipit, diyabetik hastalar ve arter duvarında artmış glikolizasyon ile uyarılabilir. Bu moleküller ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Bu moleküllerin ekspresyonunun olmadığı farelerde yapılan deneylerde, lipidden zengin diyet ile normal farelere göre daha küçük ve daha az inflamatuvar hücre içeren lezyonlar gelişmiştir (56). Yine belli bölgelerde ateroskleroza yatkınlık endotel fonksiyonlarındaki değişiklik ile açıklanabilir. Lokal kan akım örneğindeki değişimlere bağılı olarak özellikle ICAM-1 ve e-nos'u kodlayan endotel hücre genlerinin ekspresyonunu değişim göstermektedir. Akım hızına ilaveten akım tipide hücre morfolojisi üzerinde direkt etkiye sahiptir. Laminar akım alanlarında (antiaterosklerotik akım örneği) endotel hücreleri elipsoid biçimli olma eğilimindedir. Buna karşın türbülant akımın (aterojenik akım örneği) yapısal değişimi uyardığı yan dal noktaları ve kıvrımlı bölgelerde endotel hücreleri poligonal biçime doğru değişir.¹⁰¹ Bu tip hücreler LDKL kolesterole karşı artmış permeabiliteye sahiptir ve lezyon oluşumunu uyarabilir.

2.6. Koroner Yavaş Akım

2.6.1. Tanım

Koroner yavaş akım, anjiyografik olarak koroner arterleri normal veya normale yakın olan hastalarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır.

2.6.2. Epidemiyoloji

İlk kez 1972'de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum koroner yavaş akım (KYA) olarak adlandırılmıştır (10).

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda, normal koroner arterler içinde kontrast maddenin yavaş akımı nadir olmayan bir patolojidir. YKAF, anjina ya da anjina benzeri göğüs ağrısı nedeni ile anjiyo yapılan tüm hastalarda yaklaşık %1 oranında gözlenirken, normal koroner arter saptananlarda %23,7 oranında bulunmuştur (57). Akut koroner sendrom tanısıyla (sıklıkla unstabil anjina pektoris), koroner anjiyografi yapılan hastaların %1-7'sinde KYA gözlenmektedir. TIMI-III çalışmasında unstabil anjina pektoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde koroner arterleri normal ve /veya önemsiz koroner arter hastalığı tespit edilmişti. Bu hasta grubunda koroner arterlerin anjiyografik doluşlarının anlamlı bir şekilde yavaş olduğu gözlenmiştir (58).

Mangieri ve arkadaşları tarafından kardiyovasküler hastalıktan şüphelenilen hastalarda KYA insidansı %7 olarak rapor edilmiştir (59).

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografiye alınan hastaların %14,5' inde koroner arterler normal ya da normale yakın bulunmaktadır (60). Tipik anjinası olan ve normal koroner arterlere sahip hastalar ilk kez Kemp (61) tarafından Sendrom X olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki anjinanın nedeni olarak küçük koroner arterlerin vazodilatör rezervinin azalması (mikrovasküler anjina) sonucunda gelişen miyokardiyal iskemi gösterilmiştir (62). Bazı araştırmacılar küçük damar disfonksiyonu ile olan ilişkisi nedeniyle yavaş koroner akımın Sendrom X' in bir türü olduğunu ileri sürmüştür de bu konu halen tartışmalıdır (63). Çünkü, her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. KYA, sigara içen erkeklerde daha sık gözlenirken; aksine Sendrom X daha çok postmenopozal kadınlarda gözlenir. Sendrom X hastaları daha çok eforla gelen anjina tariflerken, KYA hastalarının en belirgin şikayeti istirahat anjinasıdır (64).

Pekdemir ve arkadaşları ile Çamsarı ve arkadaşları, yavaş koroner akımlı hastalarda istirahatte, gerek atrial “pacing” ve gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir (13,65,66). Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (Pressure-Wire)

ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (67,68).

Bu bağlamda, KYA ı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu gösterilmiştir (68,13,14,15). Yine bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basınç farkı ve FFR değerleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır (67). Sonuçta, bu çalışmalar ile KYA'ın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa neden olan gerçek lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır (65,67,68). Koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregölasyon çok önemlidir ve bu regölasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir. Koroner arter hastalarında endotel foksionlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, brakiyal arterde akım aracılı dilatasyonun

KYA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk olduğu ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azaldığı ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur (69).

Koroner yavaş akım; akut koroner sendromlar, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler sonucu sekonder olarak da gelişebilmektedir. Bu durum, distal mikrovasküler embolizasyona ve mikrovasküler inflamasyona bağlanmaktadır (70). Benzer şekilde koroner spasm, myokardiyal disfonksiyon, kalp kapak hastalığı ve belirli bağ doku hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünölmelidir (71). KYA aynı zamanda anjiyoplasti sırasında yanlışlıkla olan hava embolisi veya gözden kaçan ostial bir lezyona bağlı olabilir.

2.6.3. Patogeneze

KYA' da, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişi yavaş olmaktadır. Bazı hastalarda saptanan KYA, opak maddenin yeterince kuvvetli

verilememesine bağlı olabilir (72). Ancak, gerçek olgularda opak madde çok kuvvetli verilse bile normal anjiyografik görüntü elde edilemez. Tambe ve ark.KYA ın koroner mikrosirkulasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (10).

Konuyla ilgili olarak birçok çalışma yapılmış ve yapılan bu çalışmalar sadece bir mekanizmayı desteklemekle kalmamış çeşitli patofizyolojik mekanizmaların da ileriye sürülmesine neden olmuştur (73).

2.6.3.1. Küçük Damar Disfonksiyonu

KYA tanımlandığından bu yana küçük damar disfonksiyonu patogeneizde yer almaktadır (10). KYA tanısı almış hastalardan alınan ventrikül biyopsisinin histopatolojik incelemesinde küçük damar hasar göstergesi olarak kapiller endotelde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz belirlenmiştir. Mosseri ve ark. ları, KYA tanısı almış 6 hastadan yapılan sağ ventrikül biyopsisi sonucunda, miyokardiyal hipertrofi, yama tarzında fibrozis ve küçük koroner arterlerde anormallikler tespit etmişlerdir. Bu hastaların çoğunda, bu değişikliklere neden olabilecek başka hastalıkların da bulunduğu belirtilmiştir (74). Daha sonra Mangieri ve ark.ları, başka kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan, KYA tanısı almış 10 hastada sol ventrikül biyopsi örneklerini histopatolojik olarak incelemiş ve kapiller hasar, hücre ödemine bağlı endotel kalınlaşması ve küçük damar çaplarında azalma gibi küçük damar hasarını gösteren bulgular elde etmişlerdir (75). Bu hastalarda, mikrovasküler vazodilatör ajan olan dipiridamol verilmesiyle etkilenen damarlarda akımın normale döndüğü grlmştir (75). Yine bir mikrovasküler vazodilatör ajan ve

T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil kullanımının, KYA' ılı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzelttiği grlmştir (76). Yapılmış olan bu çalışmalar sonucunda mikrosirkülasyondaki bozukluk ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkararak, KYA' nın patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X' in bir alt grubu olduğu düşünülse de, her iki fenomen klinik özellikleri açısından farklı olduğundan bu görüş tartışmalı bir hal almıştır (62,63).

Tambe ve arkadaşları da YKA'nın koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (10). Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (77). Tebbe ve arkadaşları,

transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide KYA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler direnç artısına bağlamışlardır (78, 79).

2.6.3.2. Küçük Koroner Arterlerin Tıkayıcı Hastalığı

Küçük koroner arterlerin tıkayıcı hastalığı, KYA'ın etiolojisini aydınlatmak için ileri sürülen bir hipotezdir (74). Bu hipotezde, KYA'ın aterosklerozun (AS) erken bir formu olabileceği görüşü öne sürülmüştür (68).intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği kullanılarak yapılmış olan birçok çalışmada anjiyografik olarak normal görünümde olan koroner arterlerde yaygın AS saptanmış olup, çoğunda epikardiyal arterler boyunca uzanan yoğun kalsifikasyon odakları gözlenmiştir (13). Bunun yanında; makro ve mikrovasküler hastalığın bir arada bulunabileceği yine yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (14).Fractional flow reserve (FFR) tekniği epikardiyal damar boyunca akıma karşı oluşan direncin bir göstergesi olup distal ve proksimal koroner arter basınçları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Normal koroner arterlerde arter boyunca direnç saptanmamakta ve basınç düşüşü gözlenmemektedir. IVUS tekniğiyle koroner anatomisinin, FFR kullanılarak da epikardiyal direncin ölçüldüğü bir çalışmada, KYA olan hastalarda distal koroner basıncın düşüşüne bağlı belirgin olarak düşük FFR değerleri saptanmıştır. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile FFR arasında belirgin negatif korelasyon bildirilmiş olup yine bu çalışmada benzer ilişki IVUS sonucu intimal kalınlık ve FFR arasında da gözlenmiştir (14). Yoğun koroner hastalık risk faktörleri varlığında veya AS'nin erken fazında, fiziksel veya farmakolojik stres ile koroner arteriollerin vazodilatasyon kapasitesi bozulmaktadır (80). KYA tanısı almış hastalardaki bu anormal akım, koroner arterlerde endotel hasarı yaparak yaygın aterosklerotik hastalığa neden olabilmektedir (73).

2.6.3.3. Dilate Koronopati

Bu hipotez, KYA'nın daha çok ektatik ve anevrizmal şekilde dilate olmuş koroner arterlerde tespit edildiğini ve koroner arter çapı arttıkça, bununla orantılı bir şekilde kan akımının da bozulduğunu ileri sürer. Bu hipotez, bir tüp içindeki akıma karşı oluşan direncin, tüpün boyutu ve içindeki sıvının viskozitesine bağlı olduğunu belirten Hagen-Poiseuille eşitliği ile uyum gösterse de, KYA ile damar çapı arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli çalışma henüz yapılmamıştır (80). Van Lierde ve arkadaşları, KYA tanısı olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (81).

2.6.3.4. Vazodilatör ve Vazokonstriktör Faktörler Arasındaki Dengesizlik

Bu hipoteze göre, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik sonucu KYA ortaya çıkmaktadır (82). Endotelin-1 (ET-1) ve NO, stres sonucu vazodilatör yanıtı düzenleyen çok önemli iki moleküldür. Son zamanlarda NKA bulunan bireylerle, YKA saptanmış hasta bireyler arasında ET-1 ve NO salınımları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (13).

Akut miyokard infarktüsünde gelişen yavaş akım sadece infarkttan sorumlu arterde değil aynı zamanda %45 oranında diğer arterlerde de görülmektedir. Sorumlu arterdeki darlık giderildiğinde ilginç olarak diğer arterdeki akım da hızlanmaktadır (83). Hayvan çalışmalarında köpeklerin sol ön inen koroner arter proksimali tıkanığında sol ve sağ ventrikülün posterior segmentlerinde (tıkanmadan etkilenmeyen kısım) fokal nekroz alanlarının (mikro-infarkt) geliştiği gösterilmiştir (84). Bu nedenle infarkttan sorumlu olmayan arterde gelişen yavaş akımın mikrovasküler yapıdaki nekroza veya lokal olarak salınan nörohumoral mediyatörlerin yaptığı vazokonstriksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir. Mikrovasküler konstrüksiyon cevabının muhtemel mediyatörlerinin ise endotelin olabileceği ileri sürülmüştür (85). NKA ve KYA saptanan gruplarda, çalışma başlangıcında ve pacing sonrasında ölçülen arteriyel ve koroner sinüs NO düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun

yanında, KYA tanısı almış hastalarda bazal plazma ET-1 düzeyleri bariz derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (82). Ayrıca KYA tanısı almış hastalarda koroner sinus ET-1 düzeylerinin, femoral arter ET-1 düzeylerine kıyasla daha fazla arttığı gözlenmiştir. Yine IVUS tekniği kullanılarak, ET-1 düzeyleri ile koroner intimal kalınlık arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir (13). Bu bulgulara dayanarak, KYAF' nin vasküler tonusun ayarlanmasında rolü olan ET-1 salınımındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.

2.6.3.5. Trombosit Fonksiyon Bozukluğu

Bu hipoteze göre, trombosit fonksiyon bozukluğunun KYA patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (86,87).

Gökçe ve ark.ları YKA tanısı almış hastalarda, NKA olan bireylere göre trombosit kümelenmesinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (87).

2.6.3.6. İnflamasyon

Yapılan çalışmalar sonucunda, AS' nin başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır (88-91).inflamasyonun koroner arter hastalıklarının farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu ve birçok kardiyovasküler olayda payı olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişte Turhan ve ark. ları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1 ve E Selektin gibi adezyon moleküllerinin, KYA saptanan hastalarda endotelial aktivasyonu veya inflamasyonun muhtemel belirteçleri olup olmadıkları araştırılmıştır. KYA tanısı almış hastaların plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri, NKA bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslanmış ve KYA tanısı almış bireylerde bu parametrelerin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama TIMI kare sayısının, ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri ile orantılı olduğu tespit edilmiştir (92). Böylece, artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin endotelial aktivasyonu ve inflamasyonun belirteci olabileceği gibi KYAF' ye neden olabilecek faktörler arasında da sayılabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak; KYA' nın ciddi darlığa sahip olanlarda, primer ve elektif perükten translüminal koroner anjioplasti sırasında, kardiyak yapılardaki hasara refleks yanıt olarak oluşan mikrovasküler direnç artışı sonucu, trombolitik yapılmış hastalarda, koroner arter ektazilerinde görülebildiği göz önüne alındığında KYAF' nin koroner dolasımı etkileyen patolojik bir sürecin sonucu olduğu düşünülebilir. Bu yüzden KYAF'yi ayrı bir klinik ve patolojik durum mu, yoksa aterosklerotik sürecin ve mikrovasküler metabolik regülasyonun bir sonucu olarak mı değerlendirmek gerektiği konusu halen tartışmalıdır.

2.6.4. Klinik

KYA'lı hastalar, KAH'nın tüm şekillerinde prezente olabilirler. Efor anjinası (15,65,67,93,94,95), kararsız anjina pectoris, ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (93) ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü (79, 96) şeklinde ortaya çıkabilirler. Bu hastaların farklı metodlarla %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır. Miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik süreçler, egzersiz EKG'si, Talyum-201 ile yapılan miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) gibi tetkiklerle iskemi varlığı gösterilmiştir.

Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla YKA oluşabilir (79). Bu hastalar, genelde verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84' ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (97).

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmeyle birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (98, 99). Przybojewski ve Becker yavaş koroner akımı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de yavaş koroner akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (100).

Atak ve ark. ventriküler aritmi riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonunun yavaş koroner akımı olan hastalarda yüksek olduğunu saptamışlardır (97). Ancak yüksek QT dispersiyonunun bu hastalarda mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (101).

M. Yazıcı ve ark. (102) tarafından; KYA tanısı almış hastalarda hipertansiyon %58, sigara içme oranı %80, ailede KAH öyküsü %45, dislipidemi %45, diabetes mellitus (DM) %22 oranında saptanmıştır.

2.6.5. Tanı

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi koroner anjiyografinin uygulanmaya başlandığı ilk dönemlerde; koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapıldı (103). 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi (TIMI flow grading (TFG)); trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır.

Derecelendirme şu şekildedir:

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok.

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

TIMI 3: Komplet perfüzyon; distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuktur.

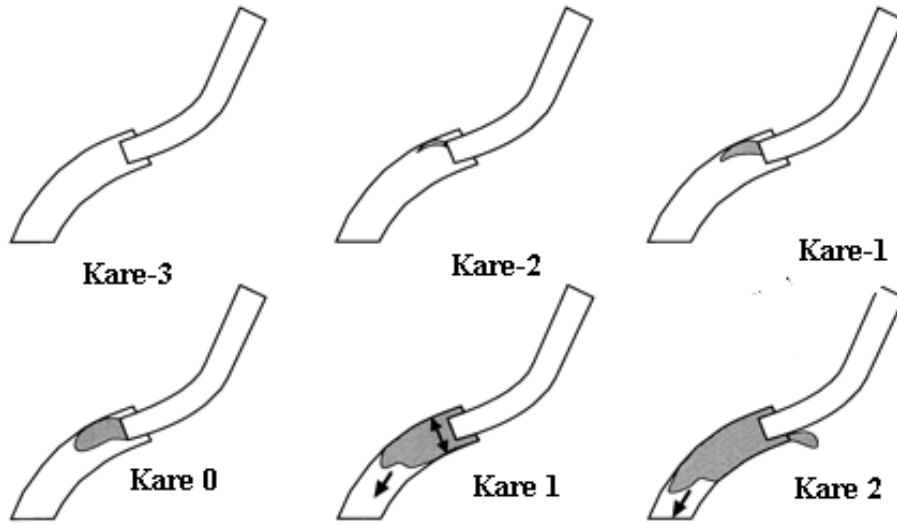
Bu derecelendirmede görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu değişkenlikleri önlemek için Gibson ve ark. koroner akımı objektif ya da kantitatif olarak değerlendirebilecek şekilde The TIMI Frame count, TIMI 4 çalışmasını geliştirmiş ve sine-kare sayısını tanımlamışlardır. Bir koroner arterin, kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır (104). Bu metod TIMI akım derecelerinin standardizasyonunu

sağlamaktadır. Bu yöntemle kişiler arası değerlendirme değişkenliğinin üstesinden gelinmiş ve koroner akım derecelendirilmesinde kantitatif ve standardize bir aşamaya ulaşılmıştır. Özellikle uygulanabilirliği çok kolay olan düzeltilmiş TIMI kare sayısı (DTKS) yöntemi, intrakoroner doppler ile değerlendirilen koroner akım rezervi, ortalama pik velosite, distal velosite, akım hacmi ve fraksiyonel akım verileri kadar güvenilir bulunmuştur (105).

Düzeltilmiş TIMI kare sayısı metodunda amaç, koroner artere verilen kontrast maddenin önceden belirlenen distal sınıra ulaşana kadar geçen film karesi sayısını hesaplamaktır. İlk karenin belirlenmesinde koroner ostiumunun boya ile dolduğu döneme uyan kare kullanılır. İlk TIMI karesini belirlemede 3 kıstas kullanılır.

Bunlar:

- Koroner arter ostiumunun kontrast boya ile tam olarak dolması gereklidir.
- Kontrast madde arter ostiumunun her iki kenarına tam olarak temas etmelidir.
- Kontrast madde distale doğru harekete başlamalıdır (Sekil 5).



Sekil 5. İlk TIMI karesinin belirlenmesi

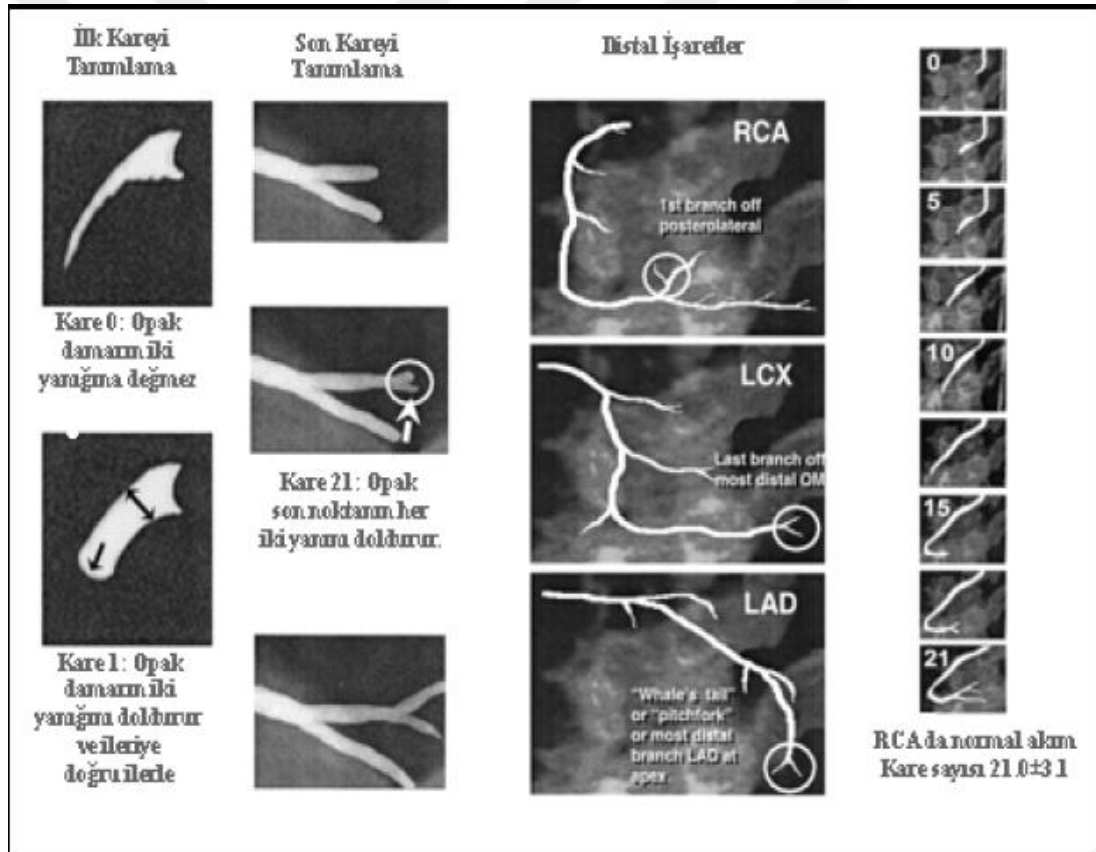
(-3,-2 ve -1. karelerde koroner ostiumu tam dolduramamıştır. Kare 0 da yine tam dolmuş bir koroner ostium yokken kare 1 de ostiumun kontrast maddeyle dolduğu ve kontrastın ileri doğru harekete başladığı görülmektedir. Bu nedenle sayım için kare 1 başlangıç karesi olarak seçilir).

İlk karenin belirlenmesinden sonra kontrast maddenin kriterlere göre belirlenmiş distal dala ulaşması için geçen TIMI kare sayısı hesaplanır. Distaldeki dalın kontrast madde ile tam olarak dolması gerekli değildir. Kontrast maddenin ulaşması beklenen distal dallar;

Sol ön inen arter (LAD): Bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon.

Sirkumfleks arter (Cx): Sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyon.

Sağ koroner arter (RCA): Posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı en son nokta.



Sekil 6. TIMI kare sayısı metodu. ilk ve son kare tanımlaması ve her koroner arterin distal belirleyici noktaları görülmektedir

LAD ve CX’de TIMI kare sayısını belirlemek için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler, RCA da ise hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntü en uygun olanıdır.

Gibson ve ark. akut miyokart infarktüsü olmayan 78 hastada TIMI kare sayılarını hesaplamışlar ve RCA ($20,4 \pm 3,0$ kare) ile CX ($22,2 \pm 4,1$ kare) arasındaki TIMI kare sayılarını birbirine benzer bulmuşlardır. LAD'de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve CX'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi amacıyla bir sabit katsayı ile düzeltilmesi gereği olmuştur. Tüm koroner arterlerin standardize edilmesi için Gibson, LAD kare sayısını CX ve RCA'dan elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş sonuç olarak 1,7 sabit sayısını elde etmiştir. LAD kare sayısını 1,7 ile böldüğümüzde elde edilen sayı düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır (105).

2.6.6. Tedavi

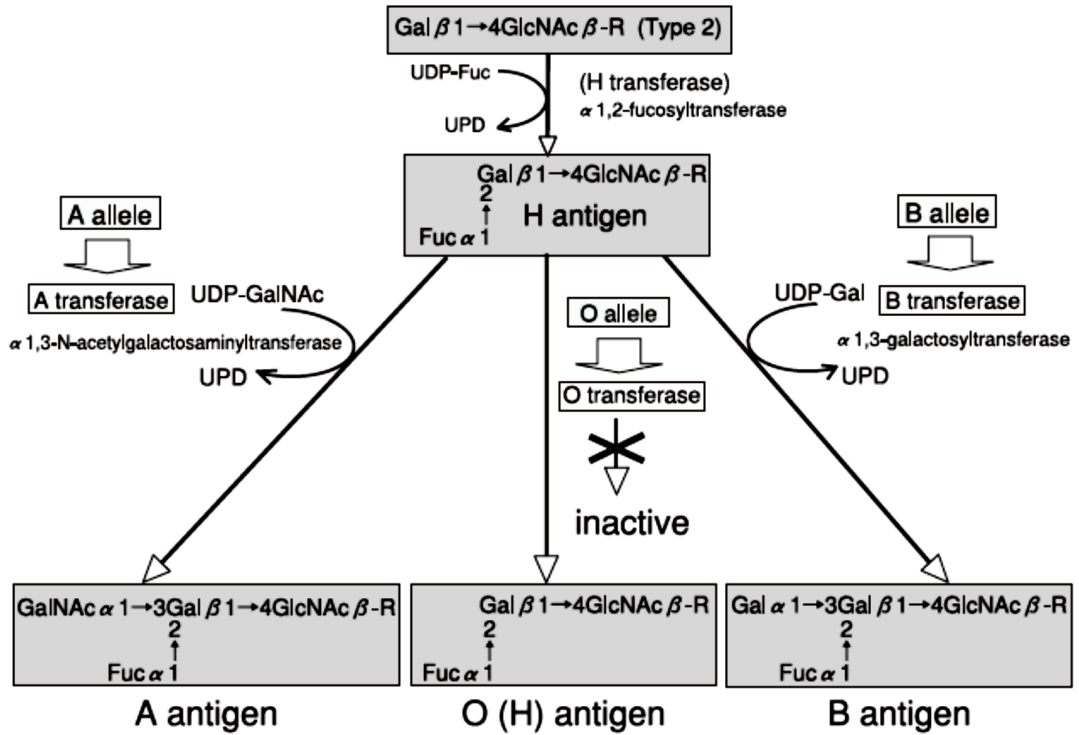
Bu hastalara klasik antiiskemik tedavi verilir; ancak oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve ark., oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların şikayetlerini azalttığını ve anjiyografik düzelme sağladığını bildirmişlerdir (106).

Demirkol ve ark. miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemi saptanan 17 KYA'lı hastaya dipridamol ile MPS yapmışlar, hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir (96). Vazodilatör özelliği olan, T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil, anjiyografi esnasında, çığnemedan 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmiş, oral kullanımında ise anjina sıklığını azaltmıştır (76). Antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler verilebilir.

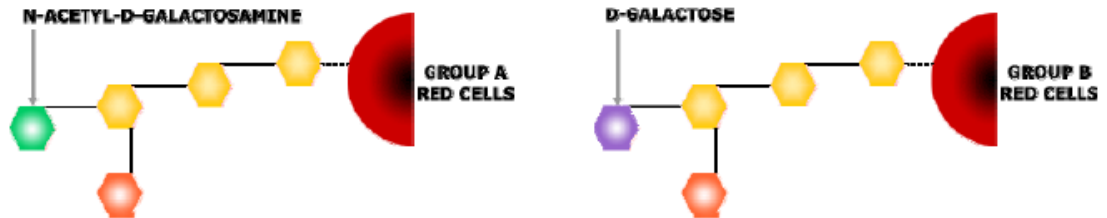
2.7. ABO Kan Grubu Sistemi

ABO kan grubu sistemi, 19.yy'da Avusturyalı bilim adamı Karl Landsteiner tarafından keşfedilmiştir. Kan grubu, eritrosit yüzeyinde bulunan, antijenik yapı tarafından belirlenen bir çeşit hücre kimliğidir (107). Eritrosit üzerinde kan gruplarının belirlenmesini sağlayan 2 çeşit antijenik yapı mevcuttur. Bunlar yapıda olan A ve B antijenleridir. 9 kromozomda kodlanır. ABO kan grubu antijenleri

kompleks karbonhidrat molekülleridir. Öncül molekül olan H antijenine glikoziltransferaz enzimleri aracılığı ile özgül monosakkaritlerin (H antijenine, A antijeni için, N-asetilgalaktozamin; B antijeni için D- galaktoz eklenir) eklenmesi ile oligosakkarit yapıda olan A ve B antijenleri elde edilir (107,108). A ve B antijenleri bakteri, bitki ve hayvanlarda da bulunur (108). ABO kan grubu sisteminin yanında Rh sistemi olarak bilinen ve antijenik yapının varlığı ya da yokluğu şeklinde değerlendirilen bir gruplama daha kullanılmaktadır.

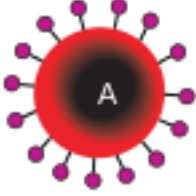
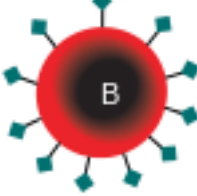
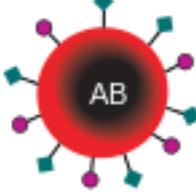
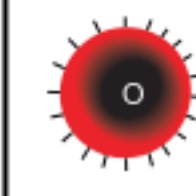


Şekil 7. ABO kan grubu antijenlerinin sentezi



Şekil 8. Kan grubu A ve B'nin eritrosit yüzeyindeki antijenlerinin yapısı

Tablo 1. ABO kan gruplarında antijen-antikor ilişkisi

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

ABH antijenlerinin enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere çeşitli birçok hastalıkla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. A kan grubuna sahip bireylerin psödomanas, O kan grubuna sahip bireylerin helikobakter pylori, B kan grubuna sahip bireylerin salmonella typhi enfeksiyonlarına yatkınlığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, A kan grubuna sahip bireylerin serviks, meme, over, mide ve rektum kanserlerine olan yatkınlığı ispatlanmıştır (108,109,110,111).

İskemik kalp hastalıkları ve periferik vasküler hastalıkların ABO kan grubu ile ilişkisi yıllardır bilinmektedir (112). Leiden Trombofili çalışmasının da, ortaya konduğu gibi ABO kan grubu venöz tromboemboli için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Gerek arteriyel gerekse venöz hastalıklar için non-O bireyler (A,B,AB grup) risk altındadır.

Bu risk artışı, faktör vIII ve von willebrand faktör (vWf) düzeylerinin non O bireylerde, O grubu bireylere göre yaklaşık %25 daha fazla olmasına bağlanmaktadır (113,114,115).

ABH antijenlerinin fvIII ve vwf düzeylerini hangi mekanizma ile etkilediği tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, endotel hücrelerinden vwf sentez ve

sekresyonunu arttırdığı yönündeki görüşlere rağmen, fviii ve vwf un plazma klerensini azalttığı yönündeki iddalar üzerinde daha çok durulmaktadır (108).

Meian ve arkadaşları, yapmış oldukları Nurses' Healt Study (NHS) ve Health Professionals Follow –up Study (HPFS) prospektif çalışmaları ile ABO kan grubu ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaya göre; diğer kan grupları ile karşılaştırıldığında 0 kan grubuna sahip bireyler KAH gelişimi açısından düşük riskli bulunmuşlardır (115). Bu çalışmada en yüksek riskli bireylerin AB kan grubunda olanlar olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki için, olası mekanizmalar olarak, non 0 bireylerde viii ve vwf yüksekliğinin oluşu, ABO kan grubu ile serum total kolesterol ve LDL düzeyi arasındaki ilişki (A kan grubuna ait bireylerde tot kol ve LDL yüksek olduğu gösterilmiştir) (116,117), E-selektin, P-selektin, ICAM -1 gibi adezyon moleküllerinin non sıfır grup bireylerde daha yüksek oluşu (118,119,120,121) gibi faktörler üzerinde durulmuştur.

Altı prospektif çalışmanın metaanalizinde, non 0 kan grubuna sahip bireylerde KAH riski %11 yüksek bulunmuştur (115).

Kaya ve arkadaşları, stabil KAH hastalarında kan grubu ve koroner lezyon kompleksitesi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Ve non 0 kan grubuna sahip bireylerde anjiyografik olarak koroner lezyon kompleksitesini yüksek bulmuşlardır. Kompleks KAH'ı gösteren yüksek SYNTAX skoru için non 0 kan grubuna sahip olmak bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmıştır (122).

Sarı ve arkadaşları, majör kardiyak risk faktörleri, miyokart infarktüsü ve ABO kan grubu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında; farklı kan gruplarındaki bireylerde majör kardiyak risk faktörlerinin dağılımının benzer olduğunu, MI geçiren hasta popülasyonu ile kontrol grubu arasında kan grubu dağılımı açısından fark olmadığını göstermişlerdir (123).

Amirzadegan ve arkadaşları; majör risk faktörleri, KAH ve kan grubu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında prematür KAH gelişimi üzerine kan grubunun etkisi olmadığını ve majör risk faktörlerinin prevelansının farklı kan gruplarındaki bireylerde benzer olduğunu göstermişlerdir (110).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma popülasyonu, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi kardiyoloji polikliniğine, anjına ve/veya ekivalanları ile başvuran, Canadian Cardiovascular society (CCS) klas 3 ve üzeri anjinası olan hastalar ile non invazif tanı yöntemleriyle yüksek riskli KAH olarak değerlendirilip koroner anjiyografi (KAG) planlanan hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışmaya, Ekim 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında yukarıda belirtilen endikasyonlar ile KAG yapılmış hastalar içerisinde 98 tane KYA olan ve 100 tane de normal koroner arter saptanan hastalar dahil edilmiştir.

3.1. Hasta Özellikleri

Tüm hastalara KAG yapılacak günün sabahında ayrıntılı fizik muayne yapıldı. Semptom sorgulaması yapıldı. Özgeçmişleri, risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Diyabet öyküsü olan, oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanan, diyetle kontrol altında olan hastalar veya özgeçmişinde diyabeti olmayıp ardışık birden fazla ölçümde açlık plazma kan glukozu ≥ 126 mg/dl olan hastalar diabetes mellitus (DM) hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon (HT) öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde HT öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç ölçümde tansiyon değeri 140/90 mmHg' nin üzerinde olan hastalar HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi (HPL) açısından hastalar LDL kolesterol değerleri ≥ 130 mg/dl ya da trigliserit düzeyi ≥ 200 olanlar veya lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar HPL hastası olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan KAG öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Anjiyografik olarak Yavaş Koroner Akım tespit edilen hastalar

Anjiyografik olarak Normal Koroner Akım tespit edilen hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1- Akut Koroner Sendrom tanımlanan hastalar
- 2- Miyokard Enfarktüsü geçirmiş hastalar
- 3- Ciddi kapak hastalıkları olan hastalar
- 4- Hipertrofik kardiomyopatisi bulunan hastalar
- 5- Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar
- 6- Tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar
- 7- Kronik akciğer hastalığı bulunan hastalar
- 8- Kronik karaciğer Hastalığı bulunan hastalar
- 9- Malign aritmi bulunan hastalar
- 10- Bağ dokusu hastalığı bulunan hastalar
- 11- Romatizmal kapak hastalığı bulunan hastalar

3.2. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografiler, standart Judkin's tekniği kullanılarak sağ veya sol femoral arter yoluyla yapılmış, kontrast madde olarak lopremide (Ultravist 300/100 ml) kullanılmış ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edilmiştir. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranial ve kaudal acılarda 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmiştir.

3.3. Koroner Yavaş Akım Tespiti ve TIMI Kare Sayısı

Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanıldı. Her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği, ve Cx için en uzun

dalın distal bifurkasyonu görüntülediği an alındı. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1.7' ye bölünerek standardize edildi. LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, KYA olarak belirlendi.

3.4. Laboratuvar Parametreleri

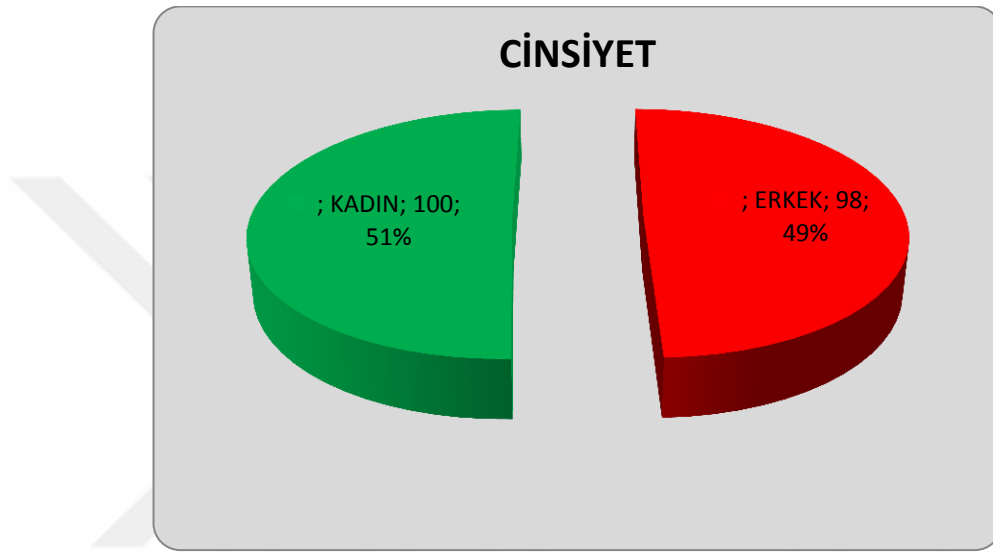
Tüm hastalardan KAG öncesi, 12 saat açlık sonrası rutin biyokimya, lipit paneli, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri Roche Hitachi Modular T 800 cihazı ile, hemogram Siemens Adria 2120-İ cihazı ile, kan grubu Megadiagnostic classic Id-gelstatiol cihazı ile çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS v.20 paket programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için ise sayı tabloları oluşturulmuştur. Kategorik değişkenler arasında fark analizi Ki – kare analizi ile yapılmıştır. Homojenlik için One-Way Anova, normallik testleri için Explore testleri kullanılmıştır. Normal dağılımın sağlandığı durumlarda fark analizleri; independent sample T-testi ile yapılırken, normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda; Mann Whitney U kullanılmıştır. Analizlerde $p=0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Koroner yavaş akım ve ABO kan grubu arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yapılan çalışmaya, koroner anjiyografide KYA saptanan 98 hasta ve NKA saptanan 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 98'i erkek, 100'ü kadındı. (Grafik1) Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 54.3 idi (Tablo 2).

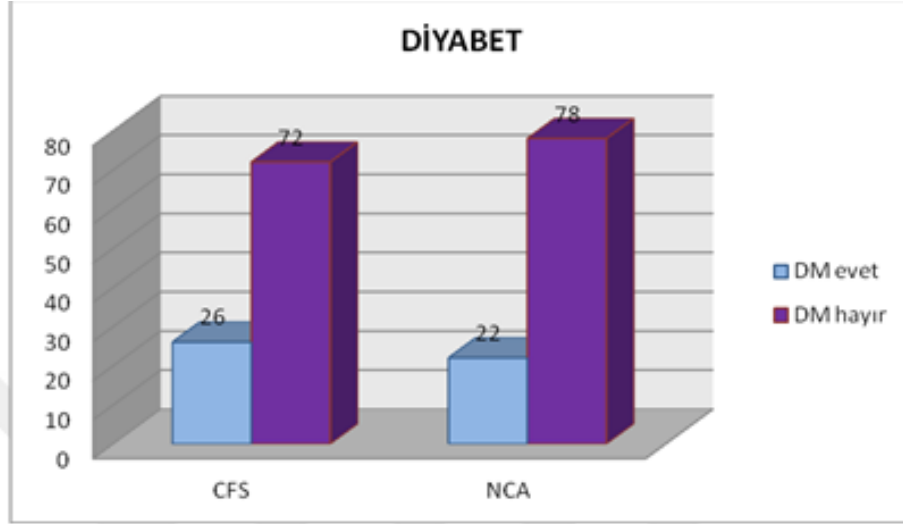


Grafik 1. Cinsiyet dağılım grafiği

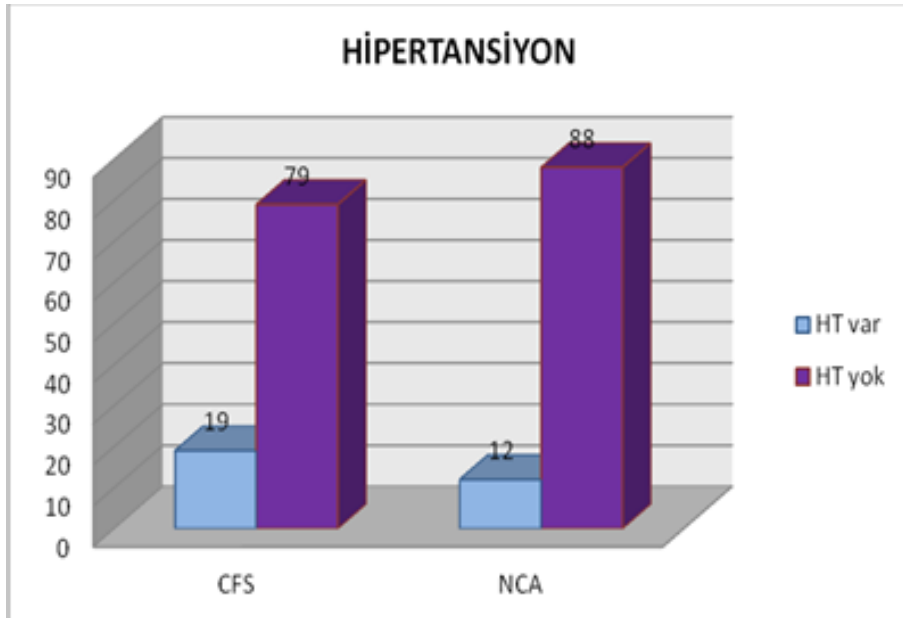
Tablo 2. Yaş, Cinsiyet değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistikler

	(n, %)	Ort±SD, (min; maks)
yaş	198	54.30±912.17, (19;87)
cinsiyet	Erkek (98, %49)	51.15±11.64, (19;79)
	Kadın (100, %51)	57.39±11.93, (25;87)

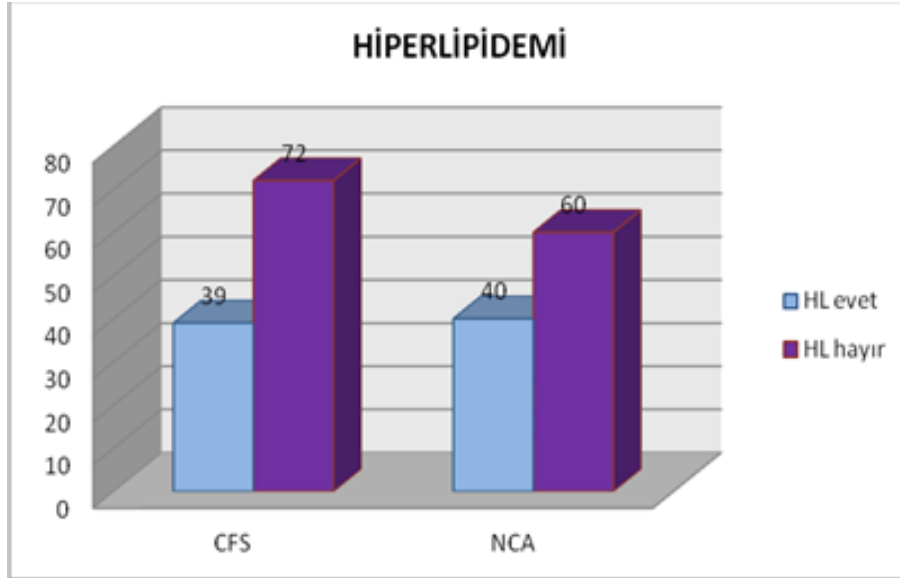
Yaş ve cinsiyet değişkenlerinin yanı sıra; diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2).



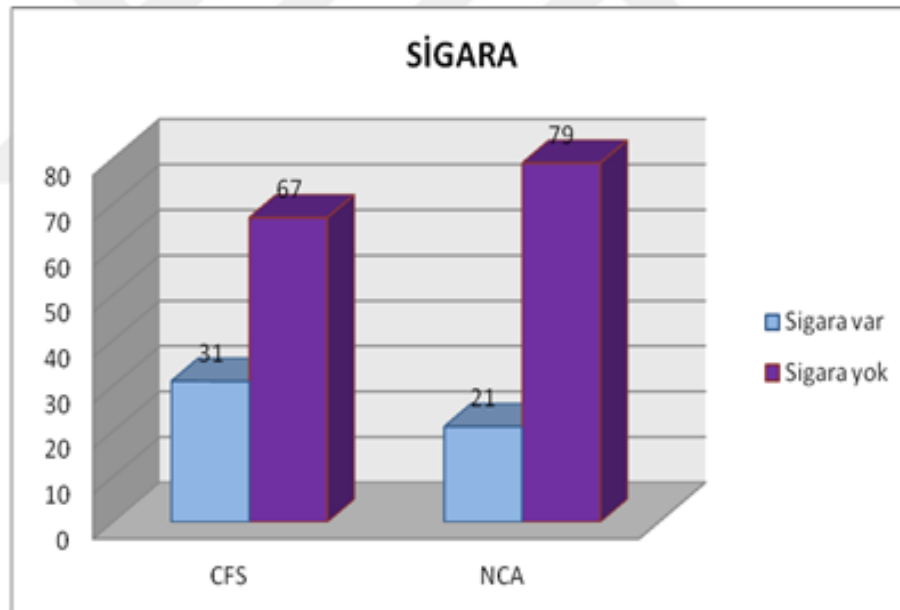
Grafik 2. DM dağılımı



Grafik 3. HT Dağılımı

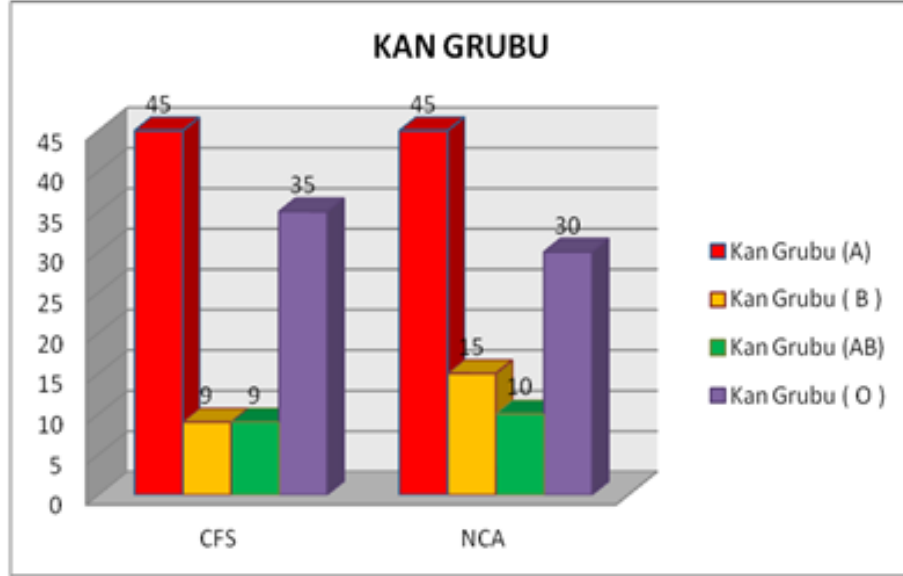


Grafik 4. HL Dağılımı



Grafik 5. Sigara Dağılımı

Çalışma popülasyonunda en sık A kan grubu tespit edilmesine rağmen, kan grupları açısından KYA ve NKA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo3).



Grafik 6. Kan Grubu Dağılımı

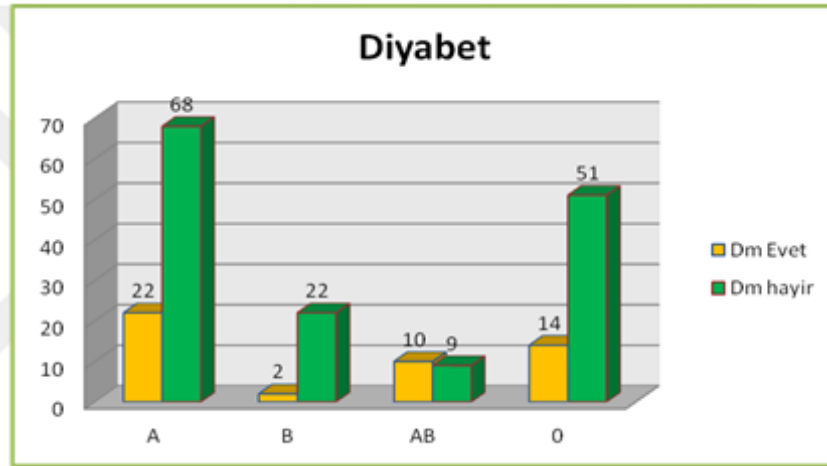
Tablo 3. Demografik Özellikler

KYA/NKA Fark Analizleri			
	KYA n=98	NKA n=100	P
Yaş	55.64±12.45	52.99±11.79	0.125
Erkek, n (%)	52 (53%)	46 (46%)	0.394
Kan Grubu (Non0), n (%)	63 (64%)	70 (70%)	0.450
Kan Grubu (A), n (%)	45 (46%)	45 (45%)	
Kan Grubu (B), n (%)	9 (9 %)	15 (15%)	
Kan Grubu (AB), n (%)	9 (9%)	10 (10%)	
Kan Grubu (O), n (%)	35 (36 %)	30 (30%)	0.590
Rh Pozitif, n (%)	82 (84%)	81 (81%)	0.710
DM n (%)	26 (27%)	22 (22%)	0.509
HT n (%)	19 (19%)	12 (12%)	0.174
HL n (%)	39 (40%)	40 (40%)	1.000
Sigara n (%)	31 (32%)	21 (21%)	0.107
KBH n (%)	1 (1%)	4 (4%)	0.369

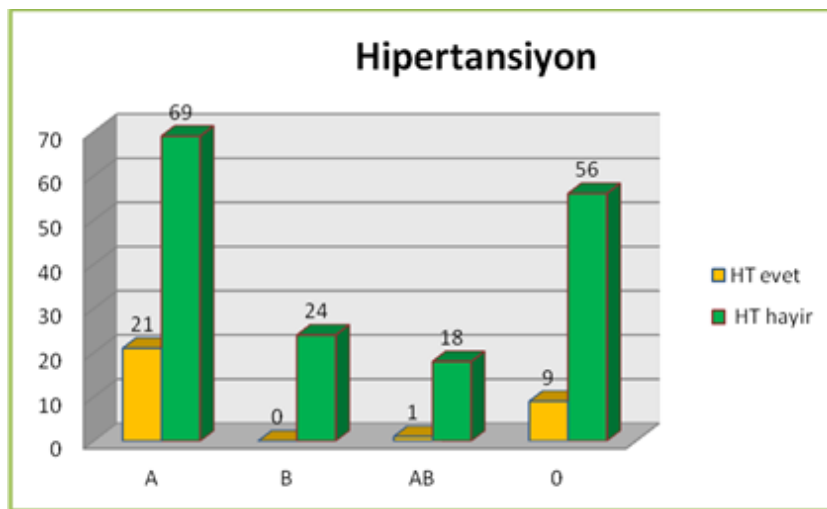
Risk faktörlerinin, kan gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, AB grubunda DM varlığının, A grubunda ise HT varlığının diğer kan gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Risk Faktörleri- Kan Grupları Fark Analizleri

RİSK FAKTÖRLERİ –KAN GRUPLARI (A+B+AB+0)Fark Analizleri					
	A n=90	B n=24	AB n=19	0 n=65	P
DM n (%)	22 (24%)	2 (8%)	10 (53%)	14 (22%)	0.008
HT n (%)	21 (23%)	0 (0%)	1 (5%)	9 (14%)	0.017
HL n (%)	34 (38%)	11 (46%)	9 (47%)	25 (39%)	0.797
Sigara n (%)	30 (33%)	4 (17%)	4 (21%)	14 (21%)	0.214
KBH n (%)	2 (2%)	1 (4%)	1 (5%)	1 (2%)	0.769
TG n (%)	18 (20%)	8 (33%)	6 (32%)	15 (23%)	0.462



Grafik 7. Kan gruplarına göre DM dağılımı



Grafik 8. Kan gruplarına göre HT dağılımı

KYA ve NKA grupları arasında glukoz, ürik asit, GGT, LDL kolesterol, sedim, crp ve TSH gibi laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel anlamda farklılık yoktu. KYA grubunda üre, kreatinin, total bilirubin, hemoglobin, hematokrit, ortalama trombosit volümü (MPV) gibi parametreler açısından NKA grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Tablo 5. Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırması

	KYA/NKA Fark Analizleri			P
	KYA n=98	NKA n=100	P	
Glukoz	107.37±36.19	118.23±66.61	0.256	
Üre	35.33±10.89	31.58±9.22	0.01	
Kreatinin	0.87±0.17	0.81±0.27	0.01	
Ürik Asit	4.65±1.49	4.96±1.82	0.206	
Na	140.21±2.72	139.63±3.18	0.215	
K	4.43±0.54	4.38±0.44	0.531	
GGT	30.29±29.56	23.06±34.10	0.000	
ALT	32.83±27.85	26.85±29.72	0.095	
AST	30.02±24.66	24.77±18.35	0.070	
Total B	0.75±0.46	0.61±0.32	0.03	
Total Kolestrol	192.02±46.25	198.95±50.03	0.216	
Trigiliserid	165.39±134.22	156.82±97.14	0.593	
LDL	110.63±38.72	118.30±43.15	0.190	
HDL	42.74±13.44	46.70±15.16	0.054	
RBC	5.09±0.63	4.84±0.62	0.007	
HGB	14.66±1.57	14.02±1.57	0.005	
HCT	44.15±4.82	42.49±6.63	0.045	
RDW	13.88±1.57	14.45±5.03	0.551	
MPW	8.66±1.03	9.00±0.94	0.016	
PLT	259.03±65.59	270.70±76.49	0.251	
PCT	0.22±0.05	0.24±0.06	0.021	
WBC	7.87±2.17	7.59±2.18	0.376	
NOTR	5.19±3.95	4.71±1.78	0.335	
LEFN	2.24±0.74	2.11±0.62	0.204	
SEDİM	9.75±10.78	9.39±8.99	0.203	
CRB	3.35±7.20	3.19±25.89	0.237	
TSH	3.65±320.37	1.91±1.74	0.083	

Koroner anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi KYA grubunda NKA grubuna göre belirgin olarak daha fazla idi. LAD’de düzeltilmiş TIMI kare sayısı (DTFS), 42.22 ± 9.89 ; CX’de TIMI kare sayısı 24.97 ± 5.10 ve RCA’da TIMI kare sayısı 23.68 ± 6.79 idi.

Tablo 6. KYA ve NKA gruplarının TIMI kare sayılarının karşılaştırılması

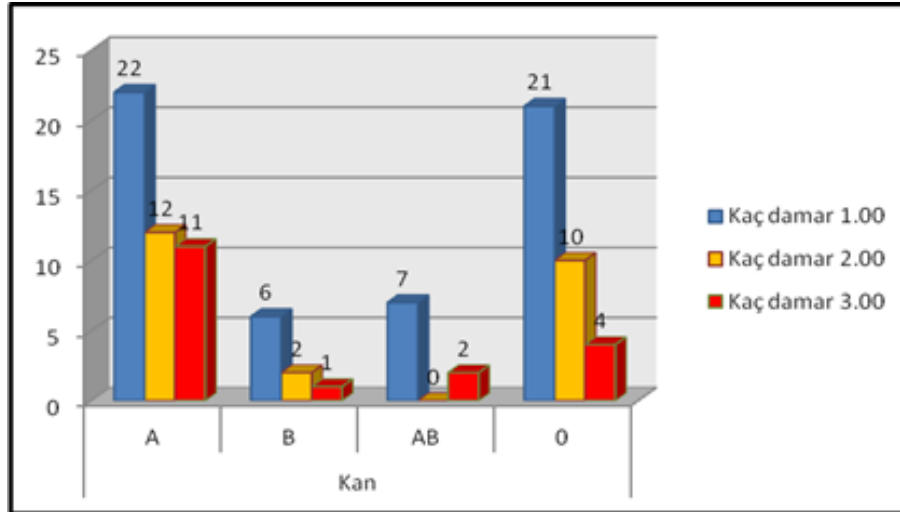
	KYA	NKA	P
LAD	42.22 ± 9.89	20.89 ± 4.42	0.000
CX	24.97 ± 5.10	15.72 ± 3.22	0.0034
RCA	23.68 ± 6.79	13.12 ± 1.99	0.004

Kan gruplarına göre KYA tespit edilen damar sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ancak diğer gruplar ile karşılaştırıldığında A kan grubunda üç damar tutulumu istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte daha yüksekti. (p:0,412)

Tablo 7. Kan grubuna göre KYA ile tutulan damar sayısı

		KYA ile Tutulan Damar Sayısı			P
		1 Damar	2 Damar	3 Damar	
Kan Grubu	A	39.3%	50.0%	61.1%	0.412
	B	10.7%	8.3%	5.6%	
	AB	12.5%	0.0%	11.1%	
	0	37.5%	41.7%	22.2%	



Grafik 9. Kan gruplarına göre tutulan damar sayısı

KYA'nın izlendiği damar sayısı ile risk faktörleri arasında yapılan karşılaştırmada, 2 damarda yavaş akım izlenen grupta HT varlığının daha sık olması ($p:0.034$) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 8. Risk faktörlerine göre tutulan damar sayısı

	KYA İzlenen Damar Sayısı			P
	1 Damar n=56	2 Damar n=24	3 Damar n=18	
DM, n (%)	15 (27%)	4 (17%)	7 (39%)	0.271
HT, n (%)	8 (14%)	9 (37%)	2 (11%)	0.034
HL, n (%)	26 (46%)	7 (29%)	6 (33%)	0.290
Sigara, n (%)	18 (32%)	8 (33%)	5 (28%)	0.922

KYA gözlenen damar sayısı ile cinsiyet değişkeni arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 9. Cinsiyete göre tutulan damar sayısı

		Cinsiyet		P
		Kadın	Erkek	
KYA İzlenen Damar Sayısı	1.00	60.9%	53.8%	0.441
	2.00	26.1%	23.1%	
	3.00	13.0%	23.1%	

Kan grupları ile LAD, CX veya RCA'da yavaş akım gözlenme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Kan gruplarına göre LAD, RCA, CX tutulum dağılımı

KAN GRUPLARI (A,B,AB,0)					
	A	B	A+B	0	P
	n=45	n=9	n=9	n=35	
Lad, n (%)	36 (80%)	8 (89%)	8 (89%)	30 (86%)	0.823
Cx, n (%)	18 (40%)	2 (22%)	2 (22%)	8 (30%)	0.327
Rca, n (%)	24 (53%)	3 (33%)	3 (33%)	15 (43%)	0.517

Aynı şekilde cinsiyet değişkeni ile LAD, CX veya RCA'da yavaş akım gözlenme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo11. Cinsiyete göre LAD, RCA, CX tutulum dağılımı

CİNSİYET			
	Erkek	Kadın	P
	n=46	n=52	
Lad, n (%)	38 (83%)	44 (85%)	0.792
Cx, n (%)	12 (26%)	18 (35%)	0.388
Rca, n (%)	19 (41%)	26 (50%)	0.422

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, hayatın erken döneminden itibaren başlayan, multifaktöriyel ve ilerleyici bir şekilde devam eden primer olarak intima patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü bir hastalıktır. Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar günümüzde gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedenlerindendir (1). Aterosklerozun, klinik seyri ve risk faktörleri ile etkileşimi subklinik dönemden başlayarak hastadan hastaya oldukça farklılıklar göstermektedir. Endotel işlev bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusu olduğu ve prognozunda da önemli olduğu düşünülmektedir.

Koroner arter hastalığının temel etiyolojik nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham Kalp Çalışmasında tanımlanmış ve sonrasında sayısız çalışmaya konu olarak doğrulanmıştır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri içerisinde; yaş, erkek cinsiyet, prematür KAH açısından aile öyküsü (ki bu, birinci dereceden erkek akrabalarda 55 yaş altı, kadın akrabalarda 65 yaş altı koroner arter hastalığı olması olarak tanımlanmıştır.) yer almaktadır. Modifiye edilebilen risk faktörleri arasında ise; LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, diabet yer almaktadır. Obezite, psikolojik stres ve sedanter yaşam şekli minör risk faktörleri olarak gruplandırılmaktadır (9).

Koroner arter hastalığının; insidansının ve prevalansının yıllar içerisinde artış göstermesi ve günümüzde tüm toplumlar için en önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olması araştırmacıları bu hastalığın, patofizyolojik nedenlerini, hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde rol alan risk faktörlerini, hastalığı geridöndürülebilir evrede iken tanımayı sağlayabilecek öngördürücü parametreleri araştırmaya itmiştir.

Bu bağlamda incelenen birçok faktör ve parametre arasında ABO kan grubu sistemi de mevcuttur.

ABO kan grubu sistemi, 19. yy da Avusturyalı bilim adamı Karl Landsteiner tarafından keşfedilmiştir. A, B, AB, 0 olmak üzere eritrosit yüzeyinde A ve/veya B antijen varlığına veya yokluğuna göre gruplandırma yapılmıştır (17). Oligosakkarit yapıda olan A ve B antijenleri vücudumuzda eritrosit yüzeyi dışında, trombosit,

vasküler endotel ve epitel (17,18) hücre membranları gibi birçok hücre membranında ve tükrük (17,19) gibi vücut sıvılarında bulunmaktadır.

İskemik kalp hastalıkları ve periferik vasküler hastalıkların ABO kan grubu ile ilişkisi yıllardır bilinmektedir (112). Leiden Trombofili çalışmasının da, ortaya konduğu gibi ABO kan grubu venöz tromboemboli için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Gerek arteriyel gerekse venöz hastalıklar için non-0 bireyler (A,B,AB grup) risk altındadır.

Bu risk artışı, faktör VIII ve von Willebrand faktör (vWf) düzeylerinin non 0 bireylerde, 0 grubu bireylere göre yaklaşık %25 daha fazla olmasına bağlanmaktadır (113,114,115).

Meian ve arkadaşları, yapmış oldukları Nurses' Health Study (NHS) ve Health Professionals Follow-up Study (HPFS) prospektif çalışmaları ile ABO kan grubu ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaya göre; diğer kan grupları ile karşılaştırıldığında 0 kan grubuna sahip bireyler KAH gelişimi açısından düşük riskli bulunmuşlardır (115). Bu çalışmada en yüksek riskli bireylerin AB kan grubunda olanlar olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki için, olası mekanizmalar olarak, non 0 bireylerde VIII ve vWf yüksekliğinin oluşu, ABO kan grubu ile serum total kolesterol ve LDL düzeyi arasındaki ilişki (A kan grubuna ait bireylerde tot kol ve LDL yüksek olduğu gösterilmiştir) (116,117), E-selektin, P-selektin, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin non sıfır grup bireylerde daha yüksek oluşu (118,119,120,121) gibi faktörler üzerinde durulmuştur.

ABO kan grubunun VTE ile olan ilişkisi net olarak ortaya konulmuş olmasına rağmen, KAH ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların büyük bir yüzdesinde ABO kan grubu ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiş ise de, bu konuda aksi sonuçlar elde edilen çalışmalarda mevcuttur (17).

İlk kez 1972' de Tambe ve arkadaşları tarafından, anjiyografik olarak koroner arterleri normal veya normale yakın olan hastalarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak maddenin yavaş ilerlediği fark edilmiş ve bu durum koroner yavaş akım (KYA) olarak adlandırılmıştır (10).

KYA'nın, önceleri, göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi üçlüsü ile tanı alan Kardiyak Sendrom X' in bir alt grubu olabileceği öne

sürülmekteydi (124). Visualize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle KYA'lı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir, olayın suçlusu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile, bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir (125). Bu bulguların neticesinde, KYA KAH alt tipi olarak görmek daha doğru olacaktır. Uzun süreli takiplerde, KYA olanlarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Biz de çalışmamızda üzerinde daha önce hiç çalışılmamış bir konu olan, KAH'ın bir alt grubu olarak sınıflandırılan KYA ve ABO kan grubu sistemi arasında ilişki olup olmadığını ve sahip olunan kan grubunun KYA için bir öngördürücü faktör olma olasılığını araştırdık.

Koroner anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi KYA grubunda NKA grubuna göre belirgin olarak daha fazla idi. LAD'de düzeltilmiş TIMI kare sayısı (DTFS), 42.22 ± 9.89 ; CX'de TIMI kare sayısı 24.97 ± 5.10 ve RCA'da TIMI kare sayısı 23.68 ± 6.79 idi.

Çalışmamızda, KYA ve NKA grupları arasında cinsiyet, yaş, DM, HT, HL, sigara içiciliği açısından fark yoktu. Risk faktörlerinin, kan gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, AB grubunda DM varlığının, A grubunda ise HT varlığının diğer kan gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte olduğu saptanmıştır. Ancak bunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada, A grubuna mensup bireylerde total kolesterol ve LDL düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiş olmasına (116,117) rağmen, bizim çalışmamızda bu doğrulanamamıştır. Beklenildiği gibi KYA grubunda hemoglobin, hematokrit, MPV değerleri yüksek saptanmıştır.

KYA ve NKA gruplarında kan grup (A,B,AB,0) dağılımları benzerdi. Çalışma popülasyonunda en sık A kan grubu tespit edilmiştir.

KYA grubunda; non-0 kan grubu sıfır kan grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. KYA'lı hastaların %64 non-0,%36 0 kan grubuna sahipti. KYA'lı hastaların %46 sı A kan grubuna sahipti.

A kan grubundaki KYA ‘lı hastalarda en sık üç damar tutulumu izlenirken,0 kan grubunda en sık iki damar ve diğer gruplarda en sık tek damar tutulumu izlenmiştir. Tüm kan gruplarında en sık LAD tutulumu izlenmiştir ve bunu RCA,CX sıra ile takip etmiştir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak, normal koroner arterlere sahip bireyler ile koroner yavaş akıma sahip bireyler arasında kan grubu dağılımı açısından farklılık saptanamamıştır. Ancak koroner yavaş akım grubunda non sıfır kan grubuna sahip bireyler çoğunlukta idi. Bu bulgu KAH ile kan grubu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda saptanan sonuçlar ile tutarlı idi.

Bu çalışmalarda non sıfır kan grubundaki bireylerde plazma Faktör VIII ve vwf düzeylerinin sıfır kan grubuna göre %25 yüksek olduğu gösterilmişti. Koroner arter hastalığının alt grubu olarak kabul edilen koroner yavaş akım saptanan hastalarda non sıfır kan grubunun sıfır kan grubuna göre daha fazla saptanması bununla ilişkili olabilir. Bu çalışmada koroner anjiyografi esnasında IVUS kullanılmamış olması gruplar arasında kan grubu açısından farklılığa yol açmamış olabilir. Plazma Faktör VIII ve vwf düzeylerine bakılmamış olması çalışmanın bir başka kısıtlılığıdır. Kan grubunun, KYA gelişimi için bir risk faktörü olduğunu tam anlamıyla söyleyebilmek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King BS, Wellens HJJ. Hurst's The Heart McGraw-Hill Companies 2002; 10: 1065- 1108.
- 2) Hanson G, Nilsson J, Crawford MH, Di Marco JP, Asplund K, Carabello AB, et al. Crawford Kardiyoloji Dersleri AN, Göran K (çevirenler) Formmat Istanbul 2003; 1: 1.
- 3) HC Jr. George Lyman Duff memorial Lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. Arteriosclerosis 1984; 4: 443-451.
- 4) Aygöl N, Özdemir K, Abacı A, et al. Prevalence of risk factors of ST segment elevation myocardial infarction in Turkish patients living in Central Anatolia. Anadolu Kardiyol Derg. 2009;9:3-8
- 5) Opol EJ, Textbook of Cardiovascular Medicine (Çev: Kozan N) s 2-12, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008
- 6) Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Inter Med 1991;115:687-6937
- 7) Coope R, Cutter J, Designe-Nickens p, et al. Trends and disparities in coronary heart cardiovascular disease, stroke, and other cardiovascular diseases in United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation 2000; 102: 3137-3147
- 8) Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, et al. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 611-617.
- 9) Joseph G.Murphy, Margaret A. Lloyd, Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook, 4th edition, Mayo Clinic Scientific Press 2013

- 10) Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
- 11) Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart j*
- 12) Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for smallvessel coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-972.1994; 71: 64.
- 13) Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Đnt J Cardiol* 2004;97 (1): 35-41
- 14) Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59 (2): 127-33
- 15) Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse Đntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919
- 16) Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52 (8):507-1
- 17) Hanrui Zhang, Ciar'an J.Mooney and Muredach P. Reilly ABO Blood Groups and Cardiovascular DiseasesReceived 20 June 2012; Revised 25 August 2012; Accepted 1 September 2012
- 18) R. Oriol, R. Mollicone, P. Coullin, A. M. Dalix, and J. J. Candelier, "Genetic regulation of the expression of ABH and Lewis antigens in tissues," *APMIS, Supplement*, vol. 100, no. 27, pp. 28–38, 1992.

- 19) E. Hosoi, "Biological and clinical aspects of ABO blood group system," *Journal of Medical Investigation*, vol. 55, no. 3-4, pp.174–182, 2008.
- 20) I. I. El Hajj, J. G. Hashash, E. M. K. Baz, H. Abdul-Baki, and A. I. Sharara, "ABO blood group and gastric cancer: rekindling an old fire?" *Southern Medical Journal*, vol. 100, no. 7, pp. 726–727, 2007.
- 21) T. Demir, A. Tezel, R. Orbak, A. Eltas, C. Kara, and F. Kavrut, "The effect of ABO blood types on periodontal status," *European Journal of Dentistry*, vol. 1, no. 3, pp. 139–143, 2007.
- 22) M. A. Qureshi and R. Bhatti, "Frequency of abo blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients," *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, vol. 13, no. 8, pp.453–455, 2003.
- 23) M. P. Reilly, M. Li, J. He et al., "Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies," *The Lancet*, vol. 377, no. 9763, pp. 383–392, 2011.
- 24) Griffin B. P, Topol E. *Manual of Cardiovascular Medicine*, Lippincott Williams Wilkins 2007; pp: 747-748.
- 25) Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990; 66:860-866.
- 26) Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: Summary of a NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95: 522-528.
- 27) Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc RES* 1996; 32: 797-813.
- 28) Young MOQ, Vetter SI. Regulation of large coronary arteries. *Circ Res* 1986; 59: 579-568.

- 29) Tada M, Kuzuya T, Inoue M, et al. Elevation of Thromboxane A₂ levels in patients with classic and variant angina pectoris. *Circulation*, Dec 1981; 64:110-115.
- 30) Muller JM, Davis MJ. and Chilian WM. İntegrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovascular Research* 1996;32: 668-678.
- 31) Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC. Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovascular Research* 1997; 35: 148-157.
- 32) Zencir C, Yıldız M, Özden A. Nitrik Oksit ve etkileri. *Pamukkale Ü.T.F Dergisi* 1999–2000 Öğrenci Bülteni 2000;1: 24-30.
- 33) Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990;116: 177-165.
- 34) Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM: Inotropic effects of calcitonine gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 134: 69-76,1987
- 35) Bache RJ, Dymek D: Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Progress in Cardiovascular Disease*, 24 (3):191-212, 1981
- 36) Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circulation Research* 1954; 2: 271-279.
- 37) Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM, Normal physiology or cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. eds. *Hurst's The Heart*. 9th ed. New York. McGraw-Hill; 1998: pp; 81-124.

- 38) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald E ed: Heart diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, Philadelphia. 2007; pp: 922-924.
- 39) Williams PL., Warwick R, Dyson M, Bannister LH.: Gray's Anatomy. 38th.ed. London, New York, Churchill-Livingstone 1995; pp: 1463-1530.
- 40) O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases. Boston: Little, Brown; 1992: 133-135
- 41) Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 1999; 138:419-420.
- 42) Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 1-9.
- 43) Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND, 2003; 1: 1.
- 44) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. Circulation 1992; 85: 391-405.
- 45) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Eng J Med 1986; 315:1046-51
- 46) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5
- 47) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. Nature 1993; 362:801-9.

- 48) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34:3:631-8
- 49) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. New England Journal of Medicine 1999; 30: 115-126.
- 50) Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. J Nucl Cardiol 2001; 8: 197-206
- 51) Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factor for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 883-43
- 52) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 631–638.
- 53) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34:3:631-8
- 54) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991; 84: 1984-92
- 55) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340:115-126.
- 56) Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. Apo E deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. Atherosclerosis 1994; 14: 133-140.
- 57) Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. Angiology 2001; 52 (8): 507-14.

- 58) Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-537.
- 59) Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37 (4):375-81.
- 60) Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7 (3):479-83.
- 61) Kemp HG, Jr., Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54 (6):735-42.
- 62) Cannon RO, 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61 (15):1338-43.
- 63) Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R, del Rio A, Velez M, Ponce L, et al. [X syndrome. Angiographic findings]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59 (3):257-65.
- 64) Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Longterm follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25 (4):807-14.
- 65) Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003;67:1022-28

- 66) Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9 (1): 24-33
- 67) Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simultaneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91: 2904-10
- 68) Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
- 69) Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coronary Artery Dis* 2003; 14: 155– 161.
- 70) Antman EM, Braunwald E. *Acute Myocardial Infarction*. Eds: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001; pp: 1144-1164
- 71) Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003; 26 (7): 319-22.
- 72) Levin DC, Phillips DA, Lee-Son S, Maroko PR. Hemodynamic changes distal to selective arterial injections. *Invest Radiol* 1977; 12 (2): 116-20.
- 73) Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses* 2006; 66 (3): 504-8.
- 74) Parent R, Pare R, Lavallee M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992; 262 (1 Pt 2): H10-6.

- 75) Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol* 1998;67 (3):257-61.
- 76) Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (1): 57-62.
- 77) Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975; 67 (1): 116-9.
- 78) Sutherland GR, Hatle L. Pulsed doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? *Eur J Echocardiogr* 2000; 1 (2): 81-3.
- 79) Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. [Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization]. *Z Kardiol* 1984; 73 (12): 789-91.
- 80) Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104 (22): 2704-9.
- 81) Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23 (2): 117-20.
- 82) Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23 (2):117-20.
- 83) Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, Mesley R, Marble SJ, Giugliano RP, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (4): 974-82.

- 84) Wyatt HL, Forrester JS, da Luz PL, Diamond GA, Chagrasulis R, Swan HJ. Functional abnormalities in nonoccluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1976;37 (3):366-72.
- 85) Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, Araujo L, Rhodes C, Davies GJ, et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989; 64 (14): 956-8.
- 86) Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22 (20): 1924-30.
- 87) Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005; 28 (3): 145-8.
- 88) Li JJ. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118 (21): 1817-26.62
- 89) Li JJ, Fang CH. Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2004; 63 (1): 100-2.
- 90) Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004; 62 (4): 499-506.
- 91) Shah PK. Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis: as the leukocytes roll, the arteries thicken. *Circulation* 2003; 107 (17): 2175-7.
- 92) Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108 (2): 224-30.
- 93) Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical

significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29 (5): 605-13.

- 94) Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78 (2): 151-6.
- 95) Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45 (3): 419-28.
- 96) Demirkol MO, Yaymaci B, Debes H, Basaran Y, Turan F. Dipyridamole myocardial perfusion tomography in patients with severe aortic stenosis. *Cardiology* 2002; 97 (1): 37-42.
- 97) Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8 (2): 107 11.
- 98) Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33 (3): 161-84.
- 99) Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991; 14 (4): 307-11.
- 100) Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986; 37 (10): 751-61.

- 101) Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91 (1): 308-18.
- 102) Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meric M, Dursun I, et al. [Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3 (3): 222-6.
- 103) Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology*. 1998; 49 (6): 483-487
- 104) The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. 1985; 312: 932-936
- 105) Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93: 879-888.
- 106) Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87 (6): 777-9, A8
- 107) Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest*. 2008 Aug;55 (3-4):174-82. Review.
- 108) O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. **Transfus Med. 2001 Aug;11 (4): 343-51. Review.**
- 109) Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Crestani S, Franchini M. ABO Blood Group and Vascular Disease: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Feb;40 (1):49-59. doi: 10.1055/s-0033-1363460. Epub 2013 Dec 31.
- 110) Amirzadegan A, Salarifar M, Sadeghian S, Davoodi G, Darabian C, Goodarzynejad H. Correlation between ABO blood groups, major risk factors,

and coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 16; 110 (2): 256-8. Epub 2005 Aug 8.

- 111) Zhang H, Mooney CJ, Reilly MP. ABO Blood Groups and Cardiovascular Diseases. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:641917. doi: 10.1155/2012/641917. Epub 2012 Oct 22.
- 112) Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood.* 2010 Jun 10; 115 (23): 4635-43. doi: 10.1182/blood-2010-01-261859. Epub 2010 Mar 22. Review.
- 113) Wang J, García-Bailo B, Nielsen DE, El-Sohemy A. ABO Genotype, 'Blood-Type'Diet and Cardiometabolic Risk Factors. *PLoS One.* 2014 Jan 15;9 (1):e84749. doi: 10.1371/journal.pone.0084749. eCollection 2014 Jan 15.
- 114) Sheikh MK, Bahari MB, Yusoff NM, Knight A. Association of ABO blood group B with myocardial infarction. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 Aug;19 (8): 514-7. doi: 08.2009/JCPSP.514517.
- 115) He M, Wolpin B, Rexrode K, Manson JE, Rimm E, Hu FB, Qi L. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep; 32 (9):2314-20. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248757. Epub 2012 Aug 14.
- 116) George VT, Elston RC, Amos CI, Ward LJ, Berenson GS. Association between polymorphic blood markers and risk factors for cardiovascular disease in a large pedigree. *Genet Epidemiol.* 1987; 4: 267–275.
- 117) Wong FL, Kodama K, Sasaki H, Yamada M, Hamilton HB. Longitudinal study of the association between ABO phenotype and total serum cholesterol level in a Japanese cohort. *Genet Epidemiol.* 1992; 9: 405–418.
- 118) Pare G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RY, Rifai N, Badola S, Miletich JP, Ridker PM. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet.* 2008; 4: e1000118

- 119) Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB, Nambi V, Bretler M, Smith NL, Peters A, Lu C, Tracy RP, Aleksic N, Heeriga J, Keaney JF, Jr, Rice K, Lip GY, Vasan RS, Glazer NL, Larson MG, Uitterlinden AG, Yamamoto J, Durda P, Haritunians T, Psaty BM, Boerwinkle E, Hofman A, Koenig W, Jenny NS, Witteman JC, Ballantyne C, Benjamin EJ. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet.* 19: 1863–1872
- 120) Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, Girman CJ, Laurie CC, Mirel DB, Hunter DJ, Rimm E, Hu FB. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1856–1862.
- 121) Paterson AD, Lopes-Virella MF, Waggott D, Boright AP, Hosseini SM, Carter RE, Shen E, Mirea L, Bharaj B, Sun L, Bull SB. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1958–1967
- 122) Kaya A, Tanboğa IH, Kurt M, Işık T, Kaya Y, Günaydın ZY, Aksakal E. Relation of ABO blood groups to coronary lesion complexity in patients with stable coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 Dec
- 123) Sari I, Ozer O, Davutoglu V, Gorgulu S, Eren M, Aksoy M. ABO blood group distribution and major cardiovascular risk factors in patients with acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Apr;19 (3): 231-4. doi: 10.1097
- 124) Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52 (8): 507-14
- 125) Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.