

KORONER ARTER EKTAZİSİNDE MİKROVASKÜLER DİSFONKSİYON

¹Dr. Yusuf Sezen, ¹Dr. Ünal Güntekin, ²Dr. Zekeriya Kaya, ¹Dr. Ali Yıldız, ¹Dr. Recep Demirbağ

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D., ²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi A.D. Şanlıurfa

Koroner arter ektazisi (KAE) ana koroner arterlerde normale göre difüz ya da segmenter olabilen, en az 1,5 kat dilatasyon olarak tarif edilir. Esas patoloji ana koroner arterlerde olmakla birlikte mikrovasküler yatakla da ilgili işlev bozukluğunun olduğunu düşündürecek bulgular mevcuttur. Bu çalışmada amacımız KAE hastalarında mikrovasküler disfonksiyonun varlığını araştırmaktır.

Yapılmış koroner anjiyografi filmleri taranarak her 3 ana koroner arterinde ektazi olan 40 hasta ile koronerleri normal ardışık 51 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma popülasyonunun anjiyografilerinin değerlendirilmesi yanında demografik ve klinik özellikleri de kaydedildi. Mikrovasküler fonksiyon bozukluğunu araştırmak için tüm hastaların miyokardiyal blush skorları (MBS) hesaplandı ve MBS ile klinik ve anjiyografik parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

Demografik, biyokimyasal ve klinik parametreler her iki grupta benzerdi. KAE grubunda MBS-sol ön inen arter, MBS-sirkümlüks arter ve MBS-sağ

koroner arter değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla p değerleri 0,001; 0,028 ve 0,001). Korelasyon analizinde MBS ile KAE varlığı, açlık kan şekeri ve kan üre değerlerinin korale olduğu görüldü. Lineer regresyon analizinde MBS'yi etkileyen tek anlamlı parametrenin KAE olduğu görüldü (β regresyon katsayısı ve p değerleri sırası ile -0,422 ve 0,004).

Çalışmada KAE olgularında mikrovasküler yatağın fonksiyon bozukluğunu yansıtabilecek MBS değerlerinde düşme tespit edildi. Bu bulgu KAE'li hastalarda ilk bakışta görülen ana patolojik değişikliğin büyük koroner arterlerde olması yanında mikrovasküler düzeyde de anormalliklerin olduğunu düşünmektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter ektazisi, Koroner mikrovasküler disfonksiyonu, Miyokardiyal blush skoru

(*Türk Girişimsel Kard. Der. 2010;14:56-60*)

GİRİŞ

Koroner arter ektazisi (KAE) ana koroner arterlerde normale göre difüz ya da segmenter en az 1,5 kat dilatasyon olarak tarif edilir¹. KAE, koroner arter anormallikleri içinde nadir bir anormallik olup insidansı çeşitli serilerde %0,5-4,9 arasında değişmektedir²⁻⁴. KAE konjenital ya da edinsel olabilir. Edinsel sebepler arasında koroner arter hastalığı (KAH)⁵⁻⁷, Kawasaki hastalığı⁸, enfeksiyöz ya da enflamatuar hastalıklar olmak üzere pek çok sebep yer alır⁸⁻¹². KAE varlığında koronerlerde ciddi daralma olmadan da klinik semptomlar görülebilir. KAE koronerlerde yavaş akım ve trombüs oluşumuna sebep olarak miyokardiyal iskemiye hatta miyokard enfarktüsüne (MI) yol açar

bilir¹³⁻¹⁶.

KAE her ne kadar epikardiyal büyük koroner arterlerin dilatasyonu ve disfonksiyonu ile seyretse de bu hastalarda koroner yavaş akımın sık görülmesi ve yavaş boşalmanın olması mikrovasküler yatakla ilgili problemin de varlığına dair şüpheler uyandırmaktadır. Literatür taramasında KAE'li hastalarda mikrovasküler patolojinin varlığını gösterir bir çalışmaya rastlamadık. Koroner mikrovasküler patolojiler anjiyografik filmler üzerinden miyokardiyal blush skor (MBS) hesaplanması ile değerlendirilebilir^{17,18}. Biz de bu çalışmada KAE'li hastalarda olası mikrovasküler patolojilerin varlığını MBS ile araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Hastalar: Bu çalışmanın hasta popülasyonu, Nisan 2008-Şubat 2010 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yapılan 3100 elektif koroner anjiyografi vakasının retrospektif olarak incelenmesinde tespit edilen 170 KAE (%5,5) olgusu arasında uç damarında difüz ektazi sap-

Yazışma Adresi: Dr. Yusuf SEZEN
P.K: 112. ŞANLIURFA
Tel.: (+90)-414-318 34 13
Fax: (+90)-414-318 33 56
E-mail: yusufsezen@yahoo.com
Geliş Tarihi:26.03.2010
Kabul Tarihi:16.04.2010

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

	KAE (n=40)	NKA (n=51)	P değeri
Cins (Erkek, %)	55	37	0,781
Yaş (yıl)	61±11	61±8	0,089
VKİ (kg/m ²)	29±5	28±6	0,319
BSA (m ²)	1,9±0,2	1,8±0,2	0,418
Bel Çevresi (cm)	107±14	102±15	0,235
Sistolik KB (mmHg)	127±23	132±28	0,429
Diastolik KB (mmHg)	81±14	83±14	0,495
Nb (atım/dak)	83±15	77±13	0,065
Açlık kan şekeri (mg/dL)	147±54	123±51	0,147
Total kolesterol (mg/dL)	200±35	203±51	0,816
LDL-Kolesterol (mg/dL)	131±39	120±52	0,469
HDL-Kolesterol (mg/dL)	38±9	43±8	0,084
Trigliserit (mg/dL)	209±112	161±109	0,186
Üre (mg/dL)	27±7	28±6	0,260
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,34	1,0±0,15	0,161

Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri medyan, cinsiyet dağılımı yüzde diğer değerler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. P değeri cinsiyet için ki-kare testi, diğerleri için bağımsız örneklem t testi ile ele edildi. Kısaltmalar: BSA; vücut yüzey alanı, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, KAE; koroner arter ektazisi, KB; kan basıncı, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, n; sayı, nb; nabız, NKA; normal koroner arter, VKİ; vücut kitle indeksi.

Tablo 2: Miyokardiyal blush skoru değerleri

	KAE (n=40)	NKA (n=51)	P değeri
MBS-LAD	2,2±0,8	2,7±0,6	0,001
MBS-LCX	2,3±0,8	2,6±0,6	0,028
MBS-RCA	2,0±0,9	2,6±0,7	0,001

Miyokardiyal blush skor değerleri medyan olarak belirtildi. Gruplar arasında miyokardiyal blush skor değerleri bağımsız örneklem t testi ile değerlendirildi. Kısaltmalar: KAE; koroner arter ektazisi, MBS; Miyokardiyal blush score, LAD; Sol ön inen koroner arter, LCX; Cirkumfleks koroner arter, NKA; n; sayı, normal koroner arter RCA; Sağ koroner arter.

tanan 60 vaka bulundu. Bu 60 olgudan MBS'si rahat değerlendirilebilen ve diyabeti olmayan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak koroner anjiyografide normal koroner arter saptanıp MBS'si rahat değerlendirilebilen ve diyabeti olmayan ardışık 51 olgu dahil edildi. Difüz KAE ardışık 25 adet hastanın koroner arter çap ortalaması temel alınarak ortalamanın en az 1,5 katından fazla genişlemesi olarak kabul edildi^{2,14}. Akut koroner sendromlu hastalar, kreatinin değeri 3 mg/dL ve üzerinde olan hastalar, diyabetliler ve miyokardiyal blush skoru teknik nedenlerle (obezite, ortopedik nedenlerle rahat pozisyon verememe, bazı pozların çekim sürelerinin yetersizliği gibi) net olarak değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların biyokimyasal ve demografik verileri kaydedildi.

Koroner Anjiyografi ve KAE tanısı: En az 5 standart pozda koroner anjiyografileri yapılmış ve koroner anjiyografi sırasında koronerlerin tam olarak dolması

ve boşalmasının görülebilmesi için skopi süresi yeteri kadar uzun tutulmuş hastaların anjiyografi görüntüleri aynı gözlemci tarafından incelenerek KAE tanısı konuldu.

Miyokardiyal Blush Skoru: Miyokardın opak ve rildikten sonra maksimum opaklanması (boyanması=tüllenmesi)'nin derecesine göre belirlendi:

0: Miyokarda hiç tülleme olmaması

1: Kontrast tülleme yok ya da çok hafif tülleme olması

2: Orta derecede tülleme olması

3: Belirgin tülleme olması¹⁹.

Tüllemenin tek tek koroner arterlere göre belirlenmesinin yanında tüm damar skorları toplanıp ortalaması alınarak ortalama MBS hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistik analizleri SPSS 11,5 (SPSS for Windows 11,5, Chicago, Illinois, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama±SD olarak ve cinsiyet ise % olarak verildi. Gruplar sürekli veriler açısından bağımsız örneklem T testi ile, kategorik veriler ise ki-kare testi ile analiz edildi. İkili korelasyon analizleri Pearson's korelasyon testi ile yapıldı. MBS ile korelasyon gösteren parametreler lineer regresyon analizine tabi tutularak MBS'yi bağımsız etkileyen parametreler araştırıldı. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruba ait klinik, demografik ve biyokimyasal veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Cin-

Tablo 3: Ortalama miyokardiyal Blush skor değerlerinin ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

	r	p	β	p
Ortalama MBS				
KAE (mg/dL)	-330	0,0001	-0,422	0,004
ÜRE (mg/dL)	-345	0,020	-0,213	0,135
GLUKOZ (mg/dL)	-337	0,029	-0,183	0,204

Kısaltmalar: KAE; Koroner arter ektazisi, MBS; Miyokardiyal blush skoru, r; Pearson korelasyon katsayısı, β; Çok değişkenli regresyon katsayısı

siyet, yaş, boy, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, bel çevresi, sistolik-diyastolik kan basınçları, nabız, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol, trigliserit, üre ve kreatinin her üç grupta benzerdi.

Tüm olgulara ait miyokardiyal blush skor değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. MBS- sol ön inen arter, MBS-sirkumfleks arter ve MBS-sağ koroner arter KAE olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (sırası ile p değerleri 0,001; 0,028 ve 0,001). Yapılan korelasyon analizinde ortalama MBS ile KAE varlığı, açlık kan şekeri ve kan üresinin korale olduğu görüldü (Tablo 3). Yapılan logistik regresyon analizinde MBS'yi etkileyen tek bağımsız parametrenin KAE varlığı olduğu görüldü (Tablo 3, β regresyon katsayısı=-0,422 ve p=0,004).

TARTIŞMA

KAE'li hastaların anjiyografi görüntülerinde sıklıkla koroner yavaş akım, koroner yavaş boşalma ve koroner staz bulgularının görülmesi KAE'de makrovasküler patolojilerin yanı sıra mikrovasküler yatakta da fonksiyon bozukluğunun olduğunu düşündürdüren klinik izlemlerdir. Ancak bu varsayımı doğrulayacak bir veri mevcut değildir. Bunu destekleyecek benzer patolojilerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Örneğin bir çalışmada Kawasaki hastalarında ektazik olan bölgenin distalindeki bölgelerde koroner mikrovasküler yatakta dilatasyon, endotelial hücre hasarlanması, trombüs agregatları, küçük damarların duvar kalınlaşmasına bağlı lümen daralmaları tespit edilmiştir⁸. Yine KAE'si olmayan yavaş koroner akımı olan hastaların histopatolojik incelemelerinde damar duvarında kalınlaşmalar, mikrovasküler luminal daralmalar, hücrelerde şişme, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriklerinde azalma gözlenmiştir²⁰. Bu çalışmalar KAE'li hastalarda yapılmamıştır. Ve dolayısı ile KAE'ndeki mikrovasküler patolojileri direkt olarak yansıtmaz. Dolayısı ile bu varsayımı doğrulayacak kesin veriler mevcut değildir. Bizim çalışmamızın temelini de bu verinin bulunmayışı oluşturmaktadır. KAE'li hastalarda koroner mikrovasküler patolojiler ancak uygun

biyopsi ya da postmortem alınacak doku kesitlerinde patolojik inceleme ile tespit edilebilir. Birinci yöntemin işlem zorluğu ve masraflı olması nedeni ile her merkezde yapılması mümkün değildir. İkinci için ise ülkemiz şartlarında postmortem kesit alınmasının zorluğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle mikrovasküler disfonksiyonun varlığını değerlendirmede pek çok kısıtlamaları olsa da anjiyografik görüntüler üzerinden çeşitli değerlendirmeler ve hesaplamalar yapılmaktadır. "TIMI akım derecelendirmesi", "TIMI kare sayısı", "TIMI miyokardiyal perfüzyon derecelendirmesi", "koroner yıkanma kare sayısı", "miyokardiyal blush derecelendirmesi", "miyokardiyal dolun zamanı" ve "miyokardiyal boşalma zamanı" bu anjiyografik yöntemlere örnek olarak gösterilebilir²¹. Biz bu çalışmada yeni bir yöntem olarak kullanılan "miyokardiyal blush skoru"nu kullandık. Ayrıca bizim çalışmamız MBS'nin KAE'de mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesine yönelik olarak literatürde bir ilk olup bu konudaki veri kaynağı olarak ilk olma özelliğini taşımaktadır.

MBS miyokardiyal perüzyonu değerlendirmek için bir takım eksikleri olsa da kolay uygulanabilir bir anjiyografik yöntemdir²¹. Özellikle de ST segment elevasyonlu MI hastalarında miyokard enfarktüsüne sebep olan koronere yapılan anjiyoplastiyi müteakiben uzun dönem sonuçları göstermede ve trombüs aspirasyonunu müteakiben işlem başarısını göstermek için sık kullanılır²²⁻²⁵. MBS, sadece akut MI'larda kullanılmamıştır. Örneğin daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada non kritik koroner ateroskleroz ve diyabetes mellitusta MBS'lerin benzer olması ve normal koronerli hastalardan MBG'nin düşük olarak izlenmesi mikrovasküler hastalığa bağlanmıştır²⁵. Çünkü diyabetin kalp üzerinde makrovasküler komplikasyonu olan koroner ateroskleroz yanında mikrovasküler komplikasyonlarının da olduğunu daha önceki çalışmalar göstermiştir²⁶.

Daha önceki çalışmalar ve anjiyografik veriler KAE hastalarındaki makrovasküler patolojileri ortaya koymaktadır^{1,27}. Bizim de farklı yeni bir yöntem olan MBS yöntemi ile KAE'li hastalarda mikrovasküler disfonksiyon/patoloji olup olmadığını araştırdığımız çalışmamızda MBS KAE'li hastalarda anlamlı olarak

düşük izlenmiştir. Bu anlamlılık sol ön inen arter ve sağ koroner arter'de daha belirgin idi. Regresyon analizi MBS'yi etkileyen esas nedenin KAE mevcudiyeti olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç bize KAE'li hastalarda mikrovasküler yatakta da fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterebilir. Dahası KAE'li hastalarda koroner yavaş akımın ve boşalmanın sadece makrovasküler yapıdaki patolojilere bağlı olmadığına, saf koroner yavaş akımlı hastalarda olduğu gibi mikrovasküler disfonksiyonun olabileceğini gösterir. Mikrovasküler yataktaki kontrast penetrasyonunu azaltacak ve engelleyecek her türlü patoloji anjiyografik olarak tespit edilen MBS'yi düşürerek skoru etkileyebilir.

SONUÇ

Çalışmamızın verileri KAE'li hastalarda ana patolojik değişiklikler olan büyük koroner arterlerde dilatasyon ve cidar düzensizliklerinin yanında mikrovasküler düzeyde de anormalliklerin olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KAE varlığı ile azalmış MBS arasındaki ilişkinin patofizyolojik temellerinin açıklığa kavuşturulması için patolojik inceleme yapılması yanında daha çok sayıda hastası olan, mikrovasküler disfonksiyonu göstermede kullanılan diğer tanı metotlarının da birlikte kullanıldığı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-38.
2. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-95.
3. Matsumura K, Nakase M, Kawai I. Evaluation of coronary hemodynamics and clinical findings in patients with coronary artery ectasia. *Cardioangiography* 1993;34:61-67.
4. Yilmaz H, Sayar N, Yilmaz M, et al. [Coronary artery ectasia: clinical and angiographical evaluation]. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2008;36:530-35.
5. CASS Principal Investigators and their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery, survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
6. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart*. 1997;78:136-41.
7. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
8. Liu AM, Ghazizadeh M, Onouchi Z, Asano G. Ultrastructural characteristics of myocardial and coronary microvascular lesions in Kawasaki disease. *Microvasc Res*. 1999;58:10-27.
9. Dieter RS, Murtaugh T, Black J, Russell DC. Coronary arteriomegaly in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and multiple aneurysms a case report. *Angiology* 2003;54:733-36.
10. Chaithiraphan S, Goldberg E, O'Reilly M, Jootar P. Multiple aneurysms of coronary artery in sclerodermal heart disease. *Angiology* 1973;24:86-93.
11. Sumino H, Kanda T, Sasaki T, Kanazawa N, Takeuchi H. Myocardial infarction secondary to coronary aneurysm in systemic lupus erythematosus. An autopsy case. *Angiology* 1995;46:527-30.
12. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
13. Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronopathy"). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1461-70.
14. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001;88:1030-32.
15. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
16. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;37:375-81.
17. Atmaca Y, Ozdemir AO, Ozdol C, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005;96:803-805.
18. Atmaca Y, Duzen V, Ozdol C, et al. Total blush score: a new index for the assessment of microvascular perfusion in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 2008;19:181-85.
19. Wong GC, Frisch D, Murphy SA, LIMIT AMI and TACTICS-TIMI 18 Study Groups. Time for

- contrast material to traverse the epicardial artery and the myocardium in ST-segment elevation acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris/non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1163-67.
20. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
 21. Rind E, Arbel Y, Finkelstein A, Keren G, Banai S. Angiographic evaluation of epicardial and microvascular coronary flow. *IMAJ* 2009;11:173-77.
 22. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
 23. Henriques JP, Zijlstra F, van't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115-19.
 24. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F, Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-306.
 25. Sari I, Soydinc S, Davutoglu V, Sezen Y, Aksoy M. Uncomplicated diabetes mellitus is equivalent for coronary artery disease: new support from novel angiographic myocardial perfusion-myocardial blush. *Int J Cardiol.* 2008;127:262-65.
 26. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302:384-88.
 27. Pinar Bermúdez E, López Palop R, Lozano Martínez-Luengas I, et al. [Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics] *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-79.