

Homosistein Düzeyi Yüksek Olan Koroner Arter Hastalarında, Tedavi ile Plazma Homosistein Düzeyinde Sağlanan Düşmenin Vasküler Endotel Fonksiyonu ve Miyokardın İskemi Yükü Üzerine Etkisi

Dr. Mehmet AKSOY, Dr. İlyas AKDEMİR, Dr. Ş. Nur AKSOY**, Dr. Mete ÖÇ*, Dr. Metin GÜRSÜRER*, Dr. Ayşe EMRE*, Dr. M. Vefik YAZICIOĞLU*, Dr. Müjgan B. MİHMANLI*, Dr. Macit KOLDAŞ**, Dr. Birsen ERSEK*

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Gaziantep, *Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul, **Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda, yüksek plazma homosistein düzeyine sahip koroner arter hastalarında, homosistein düşürücü tedavi (HDT) ile homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin endotele bağlı vazodilatasyonda iyileşmeye, bunun da miyokardın iskemi yükünde azalmaya yol açıp açmadığı araştırıldı. Sol ön inen arterde en az %70 darlık nedeniyle koroner anjiyoplasti (PTCA) randevusu verilen, toplam 16 erkek hasta (plazma homosistein düzeyi $>15 \mu\text{mol/L}$) çalışmaya alındı. PTCA gününe kadar (4.8 ± 0.9 hafta), hastalardan 9'u HDT (0.4 mg folik asid, 2 mg B₆ vitamini, ve 6 μg B₁₂ vitamini), 7'si plasebo alacak şekilde randomize edildi. Başlangıçta ve tedaviden 1 ay kadar sonra hastaların tümüne noninvazif olarak brakial arter endotel fonksiyonu incelemesi ve egzersiz TL-201 sintigrafisi uygulandı. Miyokard iskemi yükünün kantitatif göstergeleri olarak SPECT görüntülerde polar haritadan elde edilen maksimal perfüzyon defekti ve redistribüsyon gradyenti kullanıldı. PTCA başlangıcında hastaların tümünün kontrol anjiyografileri yapıldı. Bir aylık tedavi sonucunda, HDT grubunun plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşüş görülürken (21.2 ± 5 , $11.8 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$; $p=0.008$) plasebo grubunun plazma homosistein düzeyinde değişme saptanmadı (19.9 ± 5 , $20.2 \pm 7 \mu\text{mol/L}$; $p=AD$). HDT grubunda, hiperemi ile indüklenen endotele bağlı vazodilatasyonda tedavi sonrası anlamlı artış tespit edildi (3.8 ± 1.3 , 9.2 ± 2.2 ; $p<0.0001$). Plasebo grubunda ise değişme olmadı (3.7 ± 1.3 , 3.8 ± 1.6 ; $p=AD$). Nitrogliserin ile indüklenen endotelden bağımsız vazodilatasyonda ise hem HDT grubunda (12.3 ± 2.4 , 13.1 ± 1.9 ; $p=AD$) hem de plasebo grubunda (13.2 ± 2.2 , 12.9 ± 2.8 ; $p=AD$) başlangıç ve tedavi sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. Egzersiz TL-201 sintigrafisinde, HDT grubunda, tedavi ile maksimal perfüzyon defektinde %52 \pm 21'den %42 \pm 17'ye ($p=0.004$), redistribüsyon gradyentinde %24.8 \pm 13'den %16.7 \pm 8'e ($p=0.006$) anlamlı

düşüş bulunurken, plasebo grubunda herhangi bir değişme görülmedi. Hem HDT grubunda (%81 \pm 9, %82 \pm 11; $p=AD$), hem de plasebo grubunda (%79 \pm 8, %80 \pm 9; $p=AD$) başlangıçtaki ve sonraki anjiyografik darlık yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu. Ek olarak, HDT grubunda, plazma homosistein düzeyinde görülen düşmenin miktarı ile endotele bağlı vazodilatasyondaki değişim ($r=-0.63$, $p=0.05$); yine, endotele bağlı vazodilatasyondaki değişim ile maksimal perfüzyon defekti ($r=-0.65$, $p=0.05$) ve redistribüsyon gradyentindeki ($r=-0.67$, $p=0.04$) değişimler arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Sonuç olarak, plazma homosistein düzeyi yüksek koroner arter hastalarında, tedavi ile homosistein düzeyinin düşürülmesinin endotele bağlı vazodilatasyonu iyileştireceği, bunun da egzersizle indüklenen miyokard iskemisini azaltabileceği kanıtına varıldı.

Anahtar kelimeler: Homosistein, endotel fonksiyonu, miyokard iskemisi, egzersiz TL-201 sintigrafisi

Endotel, damar cidarına adhezyonu önleyici, antitrombotik özelliklere sahip, vasküler hemostazı düzenleyen önemli bir organdır (1). Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi, sigara gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin endotelin bu fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (1-4). Bu faktörler, endotel hücre geçirgenliğini artırmakta, nitrik oksit gibi vazorelaksan maddelerin üretilmesini engellemekte, endotelin gibi vazokonstriktif maddelerin salgılanmasını artırmaktadır (1). Böylece, vazomotor fonksiyon bozulmaktadır. Bununla birlikte, bu risk faktörlerinin düzeltilmesi ile endotel fonksiyonunun da tekrar düzeldiği bildirilmiştir (2,4-6).

Vasküler hastalıkların gelişiminde, son yıllarda bağımsız bir risk faktörü olarak dikkati çeken yüksek plazma homosistein düzeyinin (7-13), homosistinürili

Alındığı tarih: 15 Ağustos 2000

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Aksoy, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Şahinbey, Gaziantep
Tlf: (0 532) 674 6588

*Bu çalışma, Türk Kardiyoloji Derneği 2000 yılı "Genç Araştırmacı Teşvik İkincilik Ödülünü" almıştır. Ayrıca, 26-30 Ağustos 2000 tarihlerinde Amsterdam'da düzenlenen XXII. Avrupa Kardiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

çocuklarda (14) ve koroner arter hastalarında (KAH) (15,16), vasküler endotel fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir. KAH oluşumu ve progresyonunda önemli rol oynayan endotel disfonksiyonunun, yüksek homosistein düzeyi olan hastalarda, diğer risk faktörlerindeki gibi tedavi ile düzelebileceğini, bunun da koroner perfüzyonu iyileştirerek miyokardın iskemi yükünü azaltabileceğini düşündük. Bu nedenle, çalışmamızda, yüksek plazma homosistein düzeyi saptanan KAH'da, brakial arterde endotele bağlı vazodilatasyon ile egzersiz TL-201 sintigrafisinde miyokardın iskemi yükünü ölçmeyi; elde edilen bazal ölçüm değerlerini homosistein-düşürücü tedavi (HDT) sonrası ölçüm değerleri ile karşılaştırarak, homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin, vasküler endotel fonksiyonunda iyileşmeye ve miyokardın iskemi yükünde azalmaya yol açıp açmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışma grubu: Sol ön inen arter (LAD) darlığı için anjiyoplasti (PTCA) randevusu verilen, tek damar hastası, plazma homosistein düzeyi yüksek ($>15 \mu\text{mol/L}$), tümü erkek, yaş ortalaması 57.4 ± 7 (yaş aralığı 45-71) olan toplam 16 kişi çalışma grubunu oluşturdu. Daha önce miyokard infarktüsü geçirenler, kalp yetersizliği ve kardiyomyopatisi olanlar, EKG'sinde sol dal bloku belirlenenler; renal, hepatik ve tiroid hastalığı olanlar; diyabeti, hipertansiyonu, hiperkolestorelemisi bulunanlar ile halen sigara içenler gibi sintigrafik sonuçları, plazma homosistein düzeyini ve vasküler endotel fonksiyonunu etkileyebilecek hastalığı saptananlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü: Yukarıdaki özellikleri taşıyan, anjiyografik bulguları bilinen 16 hastaya, gerekli bilgi verilip izinleri alındıktan sonra, endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi için noninvazif olarak brakial arter ultrasonografisi; miyokard iskemi yükünün değerlendirilmesi için de egzersiz TL-201 sintigrafisi uygulandı. Bu şekilde, başlangıçtaki anjiyografik, vasküler ve sintigrafik verileri elde edilen hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba HDT (günde 0.4 mg folik asit, 2 mg B₆ vitamini ve 6 µg B₁₂ vitamini; n=9), ikinci gruba plasebo (n=7) başlandı. Ortalama 1 ay sonra, PTCA öncesi, brakial arter ultrasonografisi ile egzersiz TL-201 sintigrafisi tekrarlandı. PTCA başlangıcında ise kontrol anjiyografisi uygulandı. Bu şekilde, tedavi sonrası anjiyografik, vasküler ve sintigrafik veriler elde edilerek başlangıçtaki veriler ile karşılaştırıldı. Çalışma için PTCA randevusu verilen hastaların seçilmesindeki amaç, hastalara ayrıca kontrol anjiyografisine gerek kalmadan, tedavi öncesi ve sonrası anjiyografik verileri elde etmektir.

Brakial arter ultrasonografisi: Vasküler endotel fonksiyonunun noninvazif değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem brakial arter ultrasonografisidir (17). Ayrıca, bu yöntemle değerlendirilen brakial arter vazomotor fonksiyonu

koroner arter vazomotor fonksiyonu ile çok yakınlık göstermektedir (18). Bu nedenle, çalışmamızda endotel fonksiyonu değerlendirmesinde brakial arter ultrasonografisini tercih ettik.

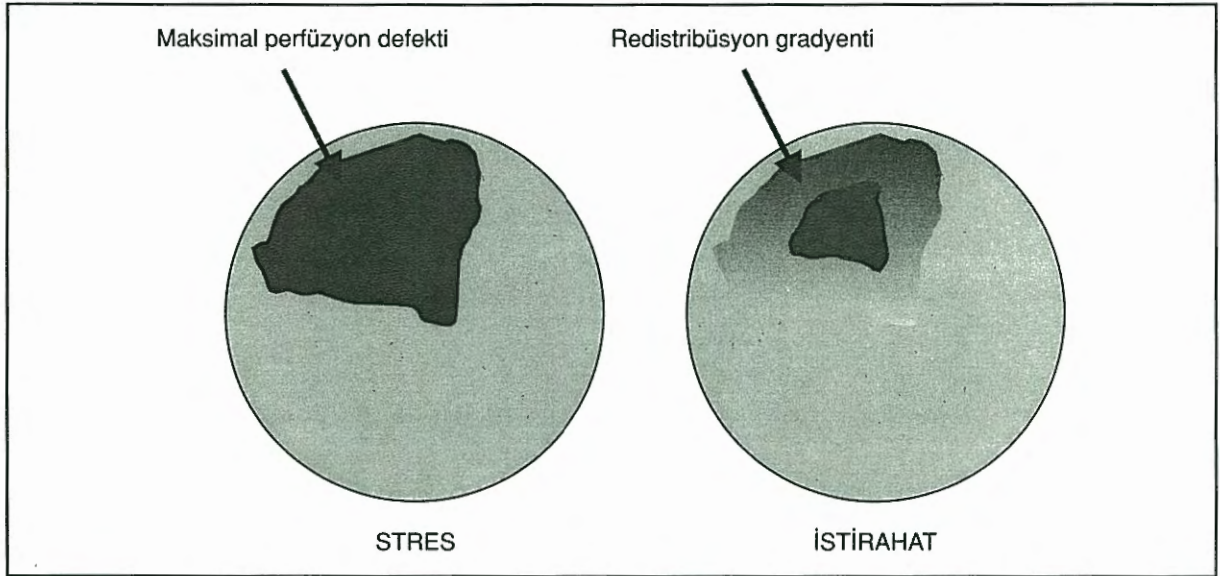
Hastaların kullandığı nitrat, kalsiyum antagonisti, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, beta-bloker gibi ilaçlar incelemiden bir gün önce kesildi. Hastalar, aç iken, sırtüstü yatırılarak, 7.0 MHz transducer ile sağ brakial arterin 10-20 mm'lik bölümünün iki boyutlu görüntüsü elde edildi. Sonra M-mod görüntülemeye geçilerek sistol esnasında damarın en geniş çapı ölçüldü. Ölçüm üç defa tekrarlanarak elde edilen sonuçların aritmetik ortalaması alındı. Böylece, istirahat halindeki damar çapı ölçülen hastanın ön koluna daha sonra "cuff" ile 5 dakika 250-300 mmHg basınç uygulanıp gevşetildi. Bu şekilde oluşturulan reaktif hiperemi döneminde (endotele bağlı vazodilatasyon-EDD) 3 dakika kadar kayıt alındı ve sistolde damarın en geniş ölçüm değeri belirlendi. 10 dakika kadar sonra, damar çapı istirahat haline dönünce, hastaya dilaltı nitroglicerinin sprey uygulandı ve bu dönemde (endotelden bağımsız vazodilatasyon-NDD) 5 dakika kadar kayıt alınarak damarın sistolde en geniş ölçüm değeri belirlendi. Reaktif hiperemi ve nitroglicerinin verilmesinden sonra ölçülen en geniş damar çapının istirahat halindeki damar çapına oranlanması ile sırasıyla EDD ve NDD değerleri "%" olarak elde edildi.

Egzersiz TL-201 sintigrafisi: Test sabahı aç kalan olgulara Quinton 5000 cihazı ile standart Bruce protokolüne göre semptomla sınırlı treadmill egzersiz testi uygulandı. Zirve egzersizde 3 mCi TL-201 İ.V. olarak verildikten 10-15 dakika sonra erken, 3 saat sonra geç görüntüler SPECT yöntemiyle alındı. Çekimler, hasta etrafında dönebilen, düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu kolimatör içeren çift başlı gama kamera (Elscint Apex SPX CardiaL) ile yapıldı. Bilgiler 64x64 matrikste toplandı ve projeksiyon görüntüleri rekonstrüksiyondan önce Butterworth filtresinden geçirildi (cut off frekansı 0.35, order 5). Rekonstrüksiyon işlemi tamamlanan tomogramlardan standart program kullanılarak miyokard perfüzyonunun kantitatif görüntülenmesini sağlayan polar haritalar elde edildi. Miyokard iskemi yükünün göstergeleri olarak, Bogaty ve ark. tarafından tarif edilen (19), stres görüntüdeki maksimal perfüzyon defekti ile bu defektin redistribüsyon sonucu istirahat görüntüdeki azalma miktarı (redistribüsyon gradyenti) alındı (Şekil 1).

Bir aylık HDT sonrası yapılan ikinci egzersiz TL-201 sintigrafisi de aynı yöntemle yapıldı ve değerlendirildi. İkinci sintigrafideki TL-201 injeksiyonunun birinci sintigrafideki kalp hızı düzeyinde yapılmasına, böylece her iki incelemede de aynı egzersiz düzeyinde görüntüleme yapılmasına dikkat edildi.

Koroner anjiyografi: Phillips Integris H 3000 cihazı kullanılarak Judkins tekniğiyle yapıldı. Sol damar sistemini en az dört, sağ damar sisteminin en az iki plandan görüntüsü alındı. Görüntüler, aynı kardiyolog tarafından hastaların laboratuvar, brakial arter ultrasonografisi ve sintigrafisi sonuçları bilinmeksizin değerlendirildi. Darlıklar, cihazın otomatik programı ile kantitatif olarak ölçüldü. Lümen çapını %70'in üzerinde daraltan lezyonlar anlamlı kabul edildi. Hastaların tümünde lezyon LAD'de idi ve tümü tek damar hastasıydı.

İstatistiksel analiz: HDT ve plasebo gruplarına ait kantitatif değişkenler ortalama \pm standart sapma, kalitatif değiş-



Şekil 1. Egzersiz TI-201 sintigrafisinde miyokard iskemisi yükü göstergeleri

kenler % olarak ifade edildi. Klinik, laboratuvar ve egzersiz testi bulgularının karşılaştırılmasında, iki grup arasındaki değerlendirilmede eşleştirilmemiş t testi, aynı grup içindeki değerlendirilmede eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Brakial arterde EDD ölçümü ile SPECT görüntüleme elde edilen maksimal perfüzyon defekti ve redistribüsyon gradyenti ölçümlerinin karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizinden (ANOVA) faydalandı. HDT grubunda, EDD'da görülen değişim miktarı ile homosistein düzeyi, maksimal perfüzyon defekti ve redistribüsyon gradyentindeki değişim miktarları (başlangıç değerleri-tedavi sonrası değerleri) arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile araştırıldı. Testlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar "SPSS for Windows 6.0" istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

Klinik, laboratuvar ve anjiyografik bulgular

Çalışma grubunu oluşturan hastaların klinik, laboratuvar, ve anjiyografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların 9'u HDT, 7'si plasebo alacak şekilde iki gruba randomize edildi. Tümü erkek olan, hipertansiyonu, diyabeti, hiperkolesterolemisi bulunmayan, sigara kullanmayan kişilerden seçilen bu iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. Sistolik ve diyastolik kan basınçları eş değer seviyedeydi. Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri benzerdi. Plazma homosistein konsantrasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. LAD'deki anjiyografik darlık yüzdesi birbirine yakındı.

Tablo 1. Grupların başlangıçtaki ve 1. aydaki klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri

	HDT, n=9	Plasebo, n=7	p
Başlangıçta			
Yaş (yıl)	56±8	58±7	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115±14	122±13	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80±7	82±6	AD
Total kolesterol (mg/dl)	181±14	183±7	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	114±14	117±7	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	41±11	36±6	AD
Trigliserid (mg/dl)	130±62	145±32	AD
Homosistein (µmol/L)	21.2±5	19.9±5	AD
LAD-darlık (%)	81±9	79±8	AD
1. ayda			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120±17	119±11	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78±9	81±7	AD
Total kolesterol (mg/dl)	178±12	181±10	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	110±16	113±9	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	40±12	38±9	AD
Trigliserid (mg/dl)	135±72	142±53	AD
Homosistein (µmol/L)	11.8±3*	20.2±7	0.007
LAD-darlık (%)	82±11	80±9	AD

AD=Anlamlı değil. *Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında $p=0.008$.

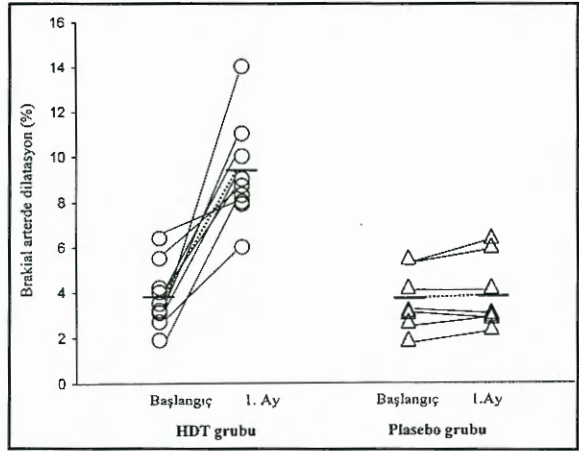
Homosistein düşürücü tedavi olarak, AHA'nın önerileri doğrultusunda (20), uygun diyet (sebze, meyve, tahıl, balık ağırlıklı) ile günde 0.4 mg folik asid, 2 mg B₆ vitamini, ve 6 µg B₁₂ vitamini başlandı. HDT alan bu grup ile plasebo grubunu oluşturan hastalar,

hekimleri tarafından verilen PTCA randevusuna kadar geçen ortalama 4.8 ± 0.9 hafta süresince klinik olarak yakından izlendiler. Hiç birisinin klinik durumunda değişme olmadı, anstabil angina veya miyokard infarktüsü gelişmedi. Kullanmakta oldukları ilaçlara (%100'ü aspirin, %62'si beta-bloker, %43'ü kalsiyum antagonisti, %37'si nitrat) devam ettiler. PTCA'dan bir gün önce, her iki grubun klinik ve laboratuvar incelemeleri tekrarlandı. PTCA başlangıcında ise kontrol anjiyografileri uygulandı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark görülmeyen iki grubun, plazma total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri de benzerdi (Tablo 1). Ayrıca, bu parametrelerin aynı grup içinde karşılaştırılmasında, 1 ay önceki başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişim yoktu. Bununla birlikte, HDT alan grubun plazma homosistein düzeyinde plasebo grubuna (11.8 ± 3.1 , 20.2 ± 7.2 ; $p=0.007$) ve aynı grubun tedavi öncesi değerine (11.8 ± 3.1 , 21.2 ± 5 ; $p=0.008$) göre anlamlı derecede düşme saptandı (Tablo 1). Plasebo grubunun homosistein düzeyinde ise anlamlı değişme olmadı. Kontrol anjiyografisinde, LAD'de ölçülen darlık derecesi iki grup arasında benzerdi ve yine grupların ilk anjiyografisine göre anlamlı bir değişiklik yoktu.

Brakial arter ultrasonografisi sonuçları:

Başlangıçta, istirahat halinde ölçülen brakial arter çapı HDT grubunda 3.9 ± 0.5 mm, plasebo grubunda 4.1 ± 0.5 mm bulundu ve aralarında anlamlı fark saptanmadı. Birinci ayda yapılan incelemede ise, her iki grubun istirahat halinde ölçülen brakial arter çapları sırasıyla 4.0 ± 0.6 mm ve 4.1 ± 0.4 mm bulundu ve aralarında anlamlı fark görülmedi. Ayrıca, başlangıçtaki damar çaplarına göre de her grubun kendi içerisinde anlamlı değişiklik yoktu.

Tansiyon aleti ile ön kola basınç uygulanıp gevşetildikten sonra oluşan hiperemi döneminde brakial arter çapında meydana gelen dilatasyon (EDD), başlangıçta HDT grubunda ortalama $\%3.8 \pm 1.3$, plasebo grubunda ortalama $\%3.7 \pm 1.3$ bulundu ($p=$ anlamlı değil) (Şekil 2). Bir ay sonra yapılan incelemede ise, brakial arterde dilatasyon her iki grupta sırasıyla $\%9.2 \pm 2.2$ ve $\%3.8 \pm 1.6$ ölçüldü ve aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$). Başlangıçta ve 1. ayda ölçülen EDD değerlerinin aynı grup içinde karşılaştırılmasında ise, HDT grubunda 1. ayda başlangıç değerine göre EDD'da anlamlı artış görülürken



Şekil 2. Tansiyon aleti ile ön kola baskı uygulanıp gevşetildikten sonra oluşan hiperemi döneminde brakial arter çapında meydana gelen dilatasyonun (endotele bağlı vazodilatasyon) başlangıçta ve 1 ay sonra değerleri. Aralarında kesik çizgilerle birleşen solid çizgiler ortalama değerleri göstermektedir.

($p < 0.0001$), plasebo grubunda herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Endotelden bağımsız vazodilatasyonu (NDD) değerlendirmek amacıyla, nitogliserin verilmesinden sonra ölçülen brakial arterde çapındaki dilatasyon, başlangıçta ve 1. ayda HDT grubunda sırasıyla $\%12.3 \pm 2.4$ ve $\%13.1 \pm 1.9$; plasebo grubunda sırasıyla $\%13.2 \pm 2.2$ ve $\%12.9 \pm 2.8$ bulundu. İki grup arasında ve her grubun başlangıç ve 1. aydaki değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Egzersiz TI-201 sintigrafisi sonuçları:

Homosistein düşürücü tedavi alan grup ile plasebo grubunun başlangıçta ve 1. ayda yapılan egzersiz testi sonuçları tablo 2'de özetlenmiştir. Başlangıçta, iki grup arasında ulaştıkları maksimal kalp hızları, maksimal sistolik kan basınçları, METs değeri ve çift çarpım gibi egzersiz performansını gösteren bulgular açısından anlamlı fark yoktu. Yine, görülen ortalama ST segment çökmesi ve angina gibi iskemi göstergesi bulgular yönünden iki grup benzerdi. Bir ay sonra yapılan ikinci egzersiz testinde hastaların ilk testteki kalp hızına ulaşmasına özen gösterildi. Bunun sonucunda maksimal kalp hızlarında bir değişiklik olmadı. Yukarıda bahsedilen diğer egzersiz testi parametreleri açısından da iki grup benzerdi. Bununla birlikte, egzersiz parametreleri aynı grup içinde karşılaştırıldığında, HDT grubunun METs değerinde, tedavi sonrası istatistiksel anlamlılığa yaklaşan ($p=0.07$) hafif bir artış olduğunu, oluşan ST segment çökmesinde ise anlamlı bir azal-

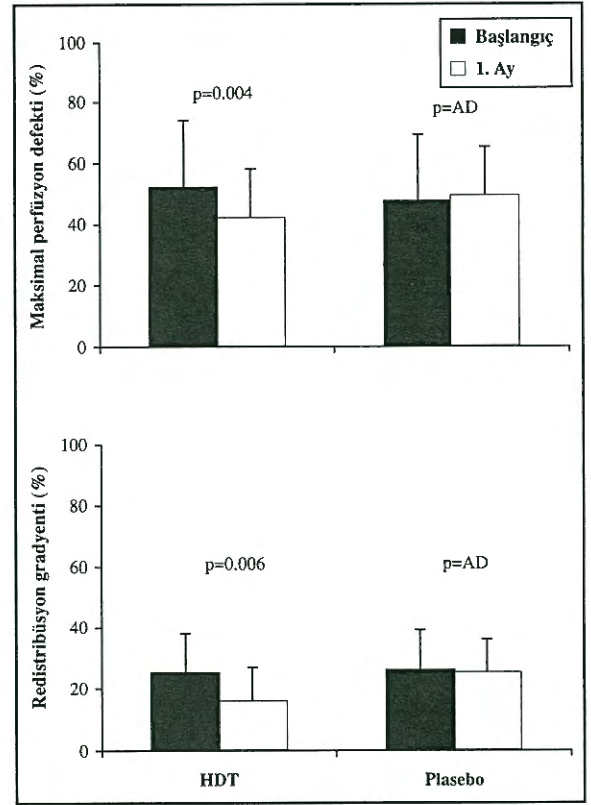
Tablo 2. İki grubun egzersiz testi sonuçları

	HDT, n=9	Plasebo, n=7	p
Başlangıçta			
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	149±9	148±9	AD
Maksimal SKB (mmHg)	166±23	172±24	AD
METs (ml/dk/kg)	7.4±2	7.1±1	AD
Çift çarpım (mmHg xvuru/dkx10 ⁻³)	24±5	25±6	AD
ST-segment çökmesi (mm)	1.0±0.5	0.9±0.5	AD
Angina	5 (%55)	4 (%66)	AD
1. ayda			
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	148±10	149±9	AD
Maksimal SKB (mmHg)	168±19	170±21	AD
METs (ml/dk/kg)	7.7±1†	7.3±1	AD
Çift çarpım (mmHg xvuru/dkx10 ⁻³)	25±6	24±4	AD
ST-segment çökmesi (mm)	0.7±0.3*	1.0±0.4	AD
Angina	4 (%44)	4 (%66)	AD

SKB: Sistolik Kan Basıncı. Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında †p=0.07, *p=0.02

ma (p=0.02) görüldüğünü tespit ettik. Plasebo grubunda ise herhangi bir anlamlı değişikliğe rastlanmadı.

Hastaların tümünün başlangıçtaki ve 1 ay sonraki SPECT görüntülerinde, iskemi varlığı düşündürden redistribüsyon defekti mevcuttu. Polar haritadan elde edilen miyokard iskemi yükünün göstergelerinden kantitatif maksimal perfüzyon defekti açısından HDT ve plasebo grupları arasında başlangıçta anlamlı fark yoktu (%52±21, %47±22; p=0.6) (Şekil 3). Bir ay sonraki sintigrafide, maksimal perfüzyon defekti HDT grubunda azalmakla birlikte plasebo grubu ile anlamlı farka ulaşmadı (%42±17, %49±19; p=0.5). Ancak, tedavi sonrası incelemeler başlangıçtaki incelemeler ile karşılaştırıldığında HDT grubunda başlangıça göre maksimal perfüzyon defektinde anlamlı derecede azalma saptandı (p=0.004). Plasebo grubunda ise anlamlı değişme görülmedi. Miyokarddaki iskemi yükünün diğer göstergesi olarak kullanılan redistribüsyon gradyenti açısından da benzer sonuçlar elde edildi (Şekil 3). Başlangıçta ve 1. aydaki redistribüsyon gradyenti HDT grubunda sırasıyla %24.8±13, ve %16.7±8; plasebo grubunda sırasıyla %26.2±15 ve %25.4±10 bulundu. İki grup arasında fark görülmezken, HDT grubunun redistribüsyon gradyentinde tedavi sonrası anlamlı derecede azalma saptandı (p=0.006). Plasebo grubunda ise herhangi bir değişiklik olmadı.



Şekil 3. Grupların SPECT sonuçları.

Plazma homosistein düzeyi, endotele bağlı vazodilatasyon ve miyokard iskemi yükü göstergeleri arasındaki ilişki:

Homosistein düşürücü tedavi alan grupta, tedavi sonrası plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşme ile brakial arter dilatasyonu arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile araştırıldığında, homosistein düzeyinde görülen düşmenin miktarı (tedavi sonrası değer-tedavi öncesi değer) ile EDD'da görülen iyileşmenin miktarı (tedavi sonrası değer-tedavi öncesi değer) arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=-0.63, p=0.05). Yine, EDD'da görülen artışın miktarı ile maksimal perfüzyon defekti (r=-0.65, p=0.05) ve redistribüsyon gradyentinde görülen azalma miktarı (r=-0.67, p=0.04) arasında da anlamlı negatif bir ilişki belirlendi.

TARTIŞMA

Randomize, plasebo kontrollü, prospektif çalışmamızdan elde ettiğimiz başlıca iki sonuç bulunmaktadır: Birincisi, yüksek plazma homosistein düzeyine sahip KAH'dan oluşan çalışma grubunda, yaklaşık 1

aylık HDT sonucunda, plasebo alan gruba göre plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşme ve bunun sonucunda da EDD'da anlamlı iyileşme saptadık. İkincisi, 1 aylık tedavi sonrası EDD'da sağlanan iyileşmenin egzersizle indüklenen miyokard iskemi yükünde azalmaya yol açtığını tespit ettik.

Plazma homosistein düzeyi ile endotele bağlı vazodilatasyon arasındaki ilişki

Günümüze kadar yapılan çok sayıda retrospektif vaka kontrol (case-control) çalışmaları (7,9-13) ile az sayıdaki prospektif kohort çalışmasında (8,21), artmış plazma homosisteinin KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosisteinin, kardiyovasküler hastalıklara yol açma mekanizması tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, ağırlıklı olarak endotel hücre hasarına neden olarak ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda, hücre kültürlerine eklenen homosisteinin endotel hücrelerinde hasara (22), nitrik oksit salgılanmasında bozukluğa yol açtığı (23); hayvan çalışmalarında, sürekli homosistein ile beslemenin vasküler endotelde kayba (24), vazomotor fonksiyonda bozulmaya (25) neden olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ise (14-16,26,27), Woo ve ark.(26), homosistein düzeyi yüksek 14 sağlıklı kişi ile homosistein düzeyi düşük 14 sağlıklı kontrol grubunda, EDD ve NDD'u brakial arter ultrasonografisi ile ölçerek karşılaştırmışlar ve homosistein düzeyi yüksek grupta EDD'nun anlamlı olarak daha düşük olduğunu, NDD'nun ise farklı olmadığını bildirmişlerdir. Yine, Chambers ve ark.(27), 13 sağlıklı gönüllüde, metyoinin yüklemesi ile EDD'da belirgin azalma görürken, NDD'da herhangi bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar (14-16,22-27), plazma homosistein düzeyi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi ve yüksek plazma homosistein düzeyinin EDD'ü bozabileceğini göstermektedir.

Uygun diyet ve vitamin alınımı ile plazma homosistein düzeyinin düşürülebilmesi (20,28), bu risk faktörünün vasküler endotel fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisinin tedavi ile azaltılabileceğini düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda, plazma homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda 1 aylık tedavi sonucu plasebo grubuna göre plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşme ve bununla ters orantılı olarak brakial arter EDD'unda anlamlı iyileşme saptadık. Yine, HDT sonrası EDD'da, aynı grubun başlangıç

değerine göre belirgin iyileşme gördük. Plasebo sonrası EDD'da ise başlangıç değerine göre bir değişiklik yoktu. Diğer taraftan, NDD açısından iki grup arasında ve grupların başlangıç ile sonraki değerleri arasında herhangi bir fark saptanmadı. Çalışmaya, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı gibi vasküler endotel fonksiyonunu etkileyecek özellikleri (1-4) olan hastaların alınmaması; ayrıca iki grup arasında ve her grubun başlangıç ve tedavi sonrası değerleri arasında kontrol edilen kan basıncı ve plazma lipit fraksiyonları açısından anlamlı fark bulunmaması, EDD'da görülen iyileşmenin plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmeden kaynaklandığını düşündürmektedir. Pearson analizinde, homosistein miktarındaki azalma ile EDD'da artış miktarı arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunması da bu düşüncüyü desteklemektedir.

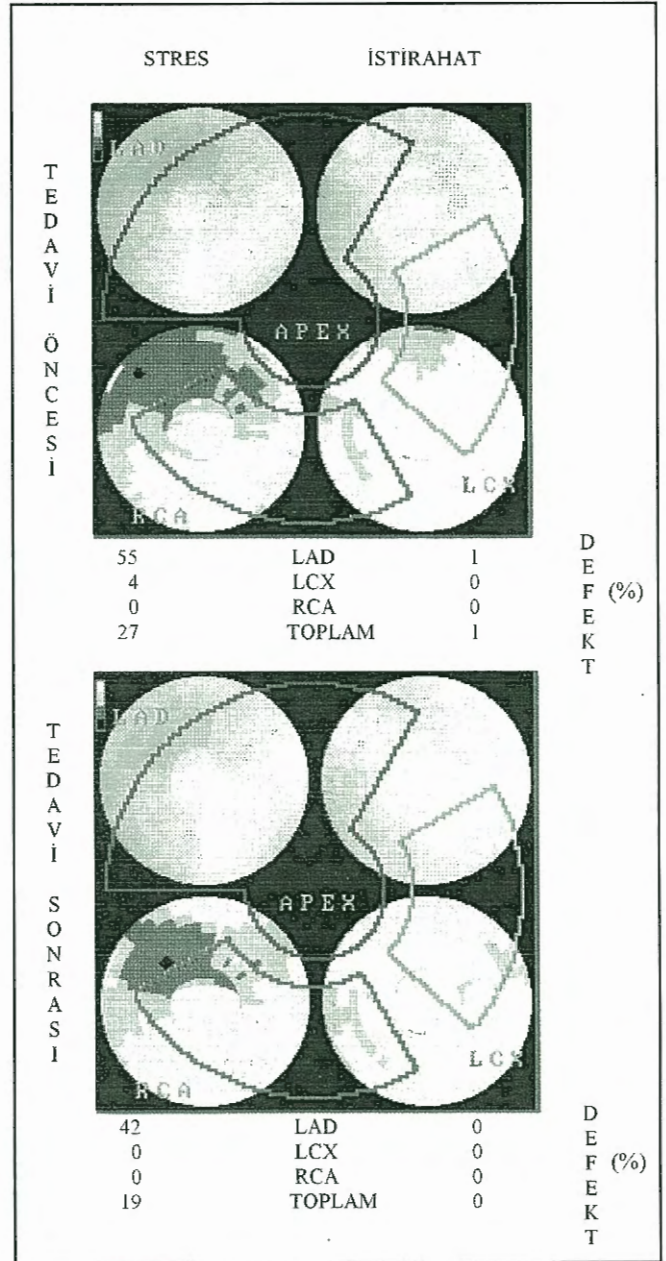
Tüm bu bulgular, plazma homosistein düzeyinin vasküler endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğunu, yüksek plazma homosistein düzeyinin tedavi ile düşürülmesinin EDD'ü iyileştirerek vasküler endotel fonksiyonunda düzelmeye sağlayabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, diğer KAH risk faktörlerinin düzeltilmesi ile EDD'da iyileşme olduğunun bildirilmesi (2,4-6,29) bu düşüncemizi desteklemektedir. Vasküler endotel fonksiyonundaki bu düzelmeye uzun dönemde aterosklerozda regresyona yol açmayacağı ise araştırılması gereken bir konudur. Kısa dönem tedavi ve takip uyguladığımız bu çalışmamızda, anjiyografik olarak aterosklerotik lezyonda herhangi bir regresyon tespit etmedik. Bununla birlikte, diğer risk faktörlerinin de kısa dönem tedavide yalnız vasküler endotel fonksiyonunda düzelmeye sağlarken (2,5,6,29), uzun dönem tedavide aterosklerozda regresyona yol açabileceğinin gösterilmesi (30) uzun süreli HDT'nin aterosklerozu geriletebileceği kanısını uyandırmaktadır.

Vasküler endotel fonksiyonu ile egzersiz miyokard iskemi yükü arasındaki ilişki

Normal kişilerde, egzersizle artan miyokardın oksijen ihtiyacı koroner arterlerin ve mikrovasküler damarların dilate olması ile karşılanmaktadır (31-33). Vasküler endotel yapı, bu dilatasyonun sağlanmasında rol oynayan en önemli organdır (34,35). Endotelden salgılanan nitrik oksit de, daha çok koroner vazodilatasyon, daha az oranda mikrovasküler dila-

tasyon sağlayan en önemli maddedir (36). Ateroskleroz ve risk faktörlerinin, egzersizle indüklenen bu koroner vazodilatasyonu azalttığı, paradoksal konstriksiyona yol açarak miyokarda iskemi oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (1,31-33,37). Koroner vazomotor fonksiyonundaki bu bozulmanın, bu faktörlerin etkisiyle oluşan endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salgılanmasındaki azalmaya, bunun da EDD'nu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, ateroskleroz ve risk faktörlerini azaltıcı girişimlerin, endotel fonksiyonunu düzelterek nitrik oksit salgılanmasında artışa, EDD'da iyileşmeye ve nihayetinde egzersize koroner vazodilatör cevabı artırarak miyokardın iskemi yükünde azalmaya yol açması beklenebilir.

Son zamanlarda, KAH risk faktörü olarak önem kazanan ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilen yüksek plazma homosistein düzeyinin, diyet ve vitamin alınımı düşürülebilmesi, yukarıdaki beklentinin yüksek plazma homosistein düzeyi olan hastalar için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda, plazma homosistein düzeyi yüksek olan KAH'da, 1 aylık HDT sonrası, tedavi öncesine göre plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşme ile birlikte miyokardın egzersizle oluşan iskemi yükünün kantitatif göstergelerinde (maksimal perfüzyon defekti, redistribüsyon gradyenti, ayrıca egzersizle oluşan ST segment çökmesi) anlamlı azalma tespit ettik. HDT öncesi ve sonrası anjiyografik darlığın aynı olmasına, aynı düzeyde oksijen tüketimi gerektiren aynı düzeyde egzersiz yaptırılmasına (eş değer kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, çift çarpım) rağmen, miyokard iskemi yükünde tedavi öncesine göre görülen azalmayı, aynı grupta saptanan EDD'daki iyileşmeye bağlamaktayız. EDD'daki iyileşme miktarı ile kantitatif iskemi göstergelerindeki azalma miktarları arasında anlamlı, ters yönde bir korelasyon bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir. EDD'daki iyileşmeye homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin yol açtığı düşünülürse, homosistein düzeyi yüksek KAH'da, tedavi ile plazma homosistein düzeyinin düşürülmesinin, koroner arterlerin vazomotor fonksiyonunu düzelterek miyokarda egzersizle indüklenen iske-miyi azaltabileceği kanısına varılabilir. Plazma homosistein düzeyinde düşmenin ve EDD'da iyileşme-



Şekil 4.

nin görülmediği plasebo grubunda, başlangıçtaki kantitatif iskemi yükünün 1 ay sonraki incelemede aynı kalması bu kanaatimizi artırmaktadır.

HDT grubunun METs düzeyinde, tedavi sonrası istatistiksel anlamlılığa yaklaşacak kadar artış olmasını, azalan iskemi nedeniyle egzersiz performansının kısmen artmasına bağlıyoruz. Egzersizle oluşan ST segment çökmesi ve kantitatif miyokard iskemi yükü göstergelerinde görülen anlamlı azalmanın, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığa

ulaşmamasını ise olgu sayısının az olmasına bağlıyoruz (yine de plaseboya göre sayısal azalma mevcut).

Diğer KAH risk faktörlerinden plazma kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile miyokard iskemisinin azaltılabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Mansur ve ark., yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında (38), hiperkolesterolemisi olan, egzersiz testi pozitif, normal koroner arter saptanan 23 kişide statin tedavisi ile pozitif test sayısının 3'e düştüğünü bildirmişlerdir. Yine, Andrews ve ark. (39), KAH'da lipit düşürücü tedavi ile ambulatuvar EKG monitöründe, günlük aktivite sırasında oluşan iskemide %65 azalma saptamışlardır. Bu sonuçlar, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları ve KAH risk faktörünün düzeltilmesi ile miyokardın egzersiz iskemisi yükünde azalma sağlanabileceği düşüncemizi desteklemektedir.

Şekil 4'te, başlangıçta 21.2 µmol/L olan homosistein düzeyi HDT sonrası 12.3 µmol/L'ye düşen, %4.2 olan EDD'u %8.7'ye çıkan bir hastaya ait SPECT incelemenin polar haritaları görülmektedir. Tedavi öncesi LAD'de görülen %55 maksimal perfüzyon defekti ile %54 redistribüsyon gradyenti, tedavi sonrası %42'ye düşmektedir.

Çalışmamız, güncel KAH risk faktörlerinden yüksek plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin EDD'u iyileştirdiği, bunun da egzersiz iskemisinde azalmaya yol açtığını gösteren ilk araştırma olması açısından önemlidir. Araştırmanın plasebo kontrollü yapılması, vasküler vazomotor fonksiyonun değerlendirilmesinde koroner vazomotor fonksiyona en yakın bilgi sağlayan brakial arter incelemesinin kullanılması (18), homosistein dışı endotel fonksiyonunu etkileyebilecek etkenlerin en aza indirgenmesi, tedavi öncesi ve sonrası anjiyografik verilerin olması çalışmamızın değerini artırmaktadır. Ayrıca, miyokard iskemisi yükünün değerlendirilmesinde, KAH'nın fonksiyonel önemini ortaya koyan, miyokarda iskemisi varlığı ve genişliğini kantitatif olarak doğrudan gösteren egzersiz TI-201 sintigrafisi yönteminin (40) kullanılması çalışmamızı orijinal kılmaktadır. Anteroseptal bölgede meme atenuasyonu görülebileceği için kadın hastaların, yanlış pozitif sonuç olasılığı yüksek olduğu için de sirkumfleks ve sağ koroner arter lezyonu bulunan hastaların çalışma dışı bırakılması, SPECT görüntülemeye ilişkin kısıtlamaları ortadan kaldırmaktadır.

Sonuç:

Klinik uygulamada, konvansiyonel risk faktörleri ile açıklanamayan KAH'larında, plazma homosistein düzeyinin belirlenmesi ve yüksek olanların folik asit ve B vitamini tedavisi ile düzeltilmesi önerilmektedir. Bu şekilde, homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin, koroner endotel fonksiyonunda iyileşmeye yol açarak egzersizle oluşan miyokard iskemisini azaltabileceği kanısına varıldı.

Teşekkür

Bu çalışma, Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu'ndan sağlanan mali destek ile yürütülmüştür. Ayrıca, homosistein ölçümlerindeki titiz çalışmalarından ve katkılarından dolayı Düzen Laboratuvarlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Haller H:** Risk factors for cardiovascular disease and the endothelium. Born GVR, Schwartz CJ (eds). *Vascular Endothelium: Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart, Germany, Schattauer, 1997. p.273
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P:** The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93
- Clarkson P, Aarsen M, Donker AJM:** Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 573-9
- Celermajer DS, Sorensen K, Georgakopoulos D, et al:** Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al:** Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7
- Timimi FK, Ting HH, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA:** Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 552-7
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. for The European Concerted Action Project:** Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-81
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al:** A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81
- Robinson K, Mayer EL, Miller DP, et al:** Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30
- Clarke R, Daly L, Robinson K, et al:** Hyperhomocyst-

steinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55

11. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J: Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian Subjects: Relation with vitamins B₁₂, B₆, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-11

12. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al: for the European COMAC group: Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437-43

13. Tokgözoğlu SL, Alikashiöğlu M, Atalar E, et al: Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 598-603

14. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Leonard J, Deanfield JE: Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-8

15. Izzo MR, Feldman MD, Wu C, et al: Plasma homocysteine levels predict brachial artery vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 412A (abstract)

16. Chambers JC, Obeid O, McGregor A, Powell-Tuck J, Kooner JS: The relationship between hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction is concentration-dependent, and present even at physiological levels. *Circulation* 1998; 98: 1-192 (abstract)

17. Sorensen KE, Dorup I, Celermajer DS: Noninvasive assessment of endothelial vasomotor function. Born GVR, Schwartz CJ (eds). *Vascular Endothelium: Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart, Germany, Schattauer, 1997. p.373

18. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41

19. Bogaty P, Guimond J, Robitaille N-M, et al: Reappraisal of exercise electrocardiographic indexes of the severity of ischemic heart disease: angiographic and scintigraphic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1497-1504

20. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182

21. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6

22. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE: Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18: 113-21

23. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18

24. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR: Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-41

25. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, et al: Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24-9

26. Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al: Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-4

27. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Kooner JS: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36-7

28. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57

29. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76-82

30. Gotto AM Jr: Lipid lowering, regression, and coronary events: a review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, seventh council meeting. *Circulation* 1995; 92: 646-56

31. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al: Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 320-6

32. Gage JE, Hess OM, Murakami T, et al: Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865-76

33. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, et al: Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52

34. Vanhoutte PM: The endothelium. Modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319: 512-3

35. Feletou M, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent hyper-polarization of canine coronary smooth muscle. *Br Pharmacol* 1988; 93: 515-24

36. Kelm M, Schrader J: Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990; 81: 850-9

37. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P: Paradoxical narrowing of atherosclerotic arteries induced by increases in heart rate. *Circulation* 1990; 81: 850-9

38. Mansur AP, Serrano CV Jr, Nicolau JC, César LAM, Ramires JAF: Effect of cholesterol lowering treatment on positive exercise tests in patients with hypercholesterolemia and normal coronary angiograms. *Heart* 1999; 82: 689-93

39. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al: Effect of LDL cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324-8

40. Patterson RE, Eisner RL, Williams BR: Nuclear Cardiology. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart: Arteries and Veins*. International Edition, McGraw-Hill, Inc., 1998. p.589